



## Гінекологія

## Акушерство

## Репродуктологія

№ 2 (22)  
червень 2016 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 89326



Член-корреспондент  
НАМН України  
**Татьяна Татарчук**

**Тактика ведення  
пациенток с генитальным  
эндометриозом**

Читайте на сторінці **47**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Юлия Давыдова**

**Основные принципы  
профилактики  
тромбоэмболических  
нарушений  
при беременности  
и в послеродовом периоде**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Ирина Вовк**

**Современные  
представления  
о гиперплазии  
эндометрия**

Читайте на сторінці **70**



Кандидат медицинских наук  
**Ольга Ефименко**

**Гиперпролактинемия –  
вызов современности**

Читайте на сторінці **32**



Кандидат медицинских наук  
**Аліса Лиманська**

**Особенности коррекции  
порушень серцевого ритму  
під час вагітності**

Читайте на сторінці **76**

# Йодомарин<sup>®</sup>

калію йодид

**ЙОД – ЩОДНЯ ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!\***



- Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі в період вагітності або годування груддю.<sup>1</sup>
- Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози.<sup>1</sup>
- Лікування дифузного еутиреоїдного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих.<sup>1</sup>
- Відпускається без рецепту.<sup>1</sup>

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату  
ЙОДОМАРИН<sup>®</sup> 100 (ЙОДОМАРИН<sup>®</sup> 100), ЙОДОМАРИН<sup>®</sup> 200 (ЙОДОМАРИН<sup>®</sup> 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йоду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає йоду 200 мкг. Допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний, желатин, натрію крохмалогліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. Лікарська форма: Таблетки. Фармакотерапевтична група: Препарати йоду, що застосовуються при захворюваннях щитоподібної залози. Код АТС Н03С А, Діагностика. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі в період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених та дорослих. Протипалеві. Підвищена чутливість до йоду або до одного з інших компонентів препарату. Маніфестний гіпертиреоз. Застосування калію йодиду у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу, при патологічному гіпертиреозі. Застосування калію йодиду у дозах від 300 до 1000 мкг йоду на добу при автономній аденомі, фокальних та дифузних автономних вузлах щитоподібної залози, за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокування щитоподібної залози за Платером. Туберкульоз легень. Геморрагічний діатез. Гарлітформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). Побічні реакції. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажані ефекти, як правило, не спостерігаються. Проте при наявності великих вузлів щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (там, наприклад, як риніт, спринний йодом, бульоза або туберозна йододерма, ексфолиативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарчка, акне і притупленість слуху). З боку ендокринної системи: при тривалій зобі у дорослих (добова доза від 300 до 1000 мкг йоду) в окремих випадках можливі розвиток гіпертиреозу, сповненого йодом. У переважній більшості випадків надмірною для цього є кількість дифузних або обмежених ділянок автономної щитоподібної залози. Зазвичай симптоми погіршення пільного звуку, які страждають зобом протягом тривалого часу. Також можливі: провал йодизму (які проявляються такими симптомами як набряк слизової оболонки носа, хриплий голос, набряк кінцівок, шкіра висипана, свербіж, асфікติกний шок), вазодилатія, тахікардія, тремор, дратівливість, порушення сну, підвищення потовиділення, нирковий відручтя в інгастральній ділянці, діарея. При застосуванні у високих дозах може виникнути зоб і гіпотиреоз. Категорія відпуску, без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН<sup>®</sup> 100 РП №UA/0156/01/01 від 26.01.2015 № 32, Йодомарин<sup>®</sup> 200 РП №UA/0156/01/02 від 26.01.15 № 32. Назви і місцезнаходження виробників, виробництво «in bulk»-контроль серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Місцезнаходження, Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина, Пакування, контроль та випуск серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Місцезнаходження, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. Виробництво «in bulk»-пакування, контроль серій: Менаріні - Фох Холден ГМОХ, Місцезнаходження, Лейпцигер Штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

\* Для мешканців йододфіцитних регіонів.  
\*\* Згідно даних розробки аудиту Системи дослідження ринку «Фармакополісер» з продажу усіх препаратів групи АТС код Н03С за період 2015 р.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів ЙОДОМАРИН<sup>®</sup> 100 РП №UA/0156/01/01 від 26.01.2015 № 32, Йодомарин<sup>®</sup> 200 РП №UA/0156/01/02 від 26.01.15 № 32.

UA\_iodo\_03-2016\_V1\_Рринг. Затверджено до друку 15.03.2016.

Представництво в Україні –  
«БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРИНІ УКРАЇНА ГІБХ»  
Адреса: м. Київ, вуль. Березняківська, 29  
тел.: (044) 434-3335, факс: (044) 434-3389



# Гінофлор®

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

**ДОВЕДЕНО\***

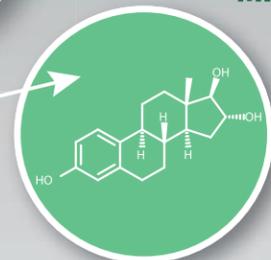


**ЛАКТОБАКТЕРІЇ**  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - продукуючі



+

**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. Yayci, R. Kaiser, P. Grob, G. Tuncay © RCOG 2004 BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 112, 234-240  
DM.Gyn.16.04.01

# Репродуктивное здоровье женщины: актуальные проблемы и пути улучшения

**Репродуктивное здоровье – важная составляющая общего здоровья человека, определяющая не только здоровье будущих поколений, но и жизнеспособность нации, а также демографическую безопасность страны. Современные реалии постоянно и существенно увеличивают нагрузку на женщину, что негативно отражается на ее репродуктивном здоровье и качестве жизни. Поэтому вопросы сохранения здоровья женщины являются приоритетными для здравоохранения каждой страны.**

24-25 марта 2016 года в г. Днепропетровске состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине». В рамках конференции был организован симпозиум, цель которого – осветить новые подходы к лечению наиболее часто рецидивирующих заболеваний в гинекологии и обсудить данные последних европейских исследований.



Проблемам эффективного лечения бактериального вагиноза (БВ), предотвращения развития рецидивов и осложнений с учетом последних разработок в микробиологии и гинекологической практике был посвящен доклад модератора симпозиума, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктора медицинских наук, профессора Валентина Александровича Потапова.

– Современная стратегия лечения инфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии связана с применением антибактериальных и антимикотических препаратов, что отображено в соответствующем унифицированном протоколе оказания медицинской помощи при инфекциях, которые передаются преимущественно половым путем (приказ МЗ Украины от 15.12.2003 № 582). Так, для терапии вагинальных инфекций используется протоколная группа препаратов: клиндамицин и метронидазол при БВ, комплексные антибактериальные средства – при смешанных инфекциях, нистатин и азолы (клотримазол, флуконазол) – при вагинальном кандидозе. Тем не менее вследствие развития в процессе лечения резистентности возбудителей к используемым препаратам у 30-67% пациенток возникают рецидивы вагинальных инфекций. Каким же образом возникают эти рецидивы?

Известно, что основой терапевтического действия антибиотиков является подавление жизнедеятельности возбудителя путем воздействия препарата на его метаболизм. Угнетение происходит в результате связывания антибиотика с «мишенью», которой является либо фермент, либо структурная молекула микроорганизма. Природная резистентность является постоянным видовым признаком возбудителя, при которой антибактериальные препараты могут быть неэффективны. Примером такой резистентности может служить *A. vaginae* – анаэробный возбудитель БВ, который впервые был выделен в 1999 году. При этом было установлено, что *A. vaginae*, являясь важным компонентом патогенной микрофлоры влагалища и высокоспецифичным маркером БВ, проявляет резистентность к метронидазолу. Одновременно *A. vaginae*

в ассоциации с *G. vaginalis* формирует устойчивую микробную биопленку на эпителии влагалища, которая играет важную роль в развитии резистентности к антибактериальным препаратам и возникновении рецидивов БВ. Также считается, что *A. vaginae* может являться причиной таких осложненных беременностей, как преждевременные роды, хориоамнионит, преждевременное излитие околоплодных вод, послеродовые эндометрит и сепсис. В литературе данные осложнения беременности рассматриваются как варианты иммунного ответа организма женщины на колонизацию этими микроорганизмами.

Формирование приобретенной резистентности во всех случаях носит генетический характер. Например, наиболее распространенным механизмом приобретенной устойчивости микроорганизмов к  $\beta$ -лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза одной из связей  $\beta$ -лактамного кольца ферментами  $\beta$ -лактамазами, которая «запускается» в ответ на повреждение клеточной стенки микроорганизма.

Одним из способов преодоления резистентности к антибактериальным препаратам в терапии вагинальных инфекций может служить применение антисептических средств, например деквалиния хлорида (Флуомизин), который обладает широким спектром антимикробной активности против многих возбудителей вагинальных инфекций. Механизм действия Флуомизина основан на нарушении проницаемости клеточной стенки возбудителя с потерей ферментативной активности, воздействию на белки и нуклеиновые кислоты, что вызывает денатурацию белков и преципитацию нуклеиновых кислот, которые приводят к гибели микробной клетки. При этом установлено, что препарат активен против большинства основных возбудителей вагинальных инфекций, в том числе *A. vaginae*, а резистентность к нему практически не развивается (Swiss Medical Compendium, 2005). В независимых исследованиях Lopes dos Santos Santiago и соавт. и Waissenbacher и соавт. (2012) было доказано, что *A. vaginae* высоко чувствителен к деквалиния хлориду (Флуомизин). Кроме того, не менее важным условием для предотвращения рецидивов БВ является восстановление биотопа влагалища после подавления анаэробной флоры.

Как известно, во влагалищной среде здоровой женщины доминирует комплекс лактобацилл, составляющих около 98% микробиоты. Этот комплекс включает 11 видов лактобактерий. Из них основной клинической значимостью обладают *L. acidophilus*. В патогенезе вагинальной инфекции определяющую роль играет нарушение баланса микробиоты, которое проявляется уменьшением количества симбионтов (в основном лактобацилл) за счет увеличения количества патобионтов, которых на сегодняшний день известно около 40 видов. Поэтому

современная адекватная терапия БВ в первую очередь направлена на устранение всей анаэробной микрофлоры (прежде всего *A. vaginae*), что необходимо для разрушения биопленок и предотвращения рецидива БВ. При этом не менее важным является восстановление нормоценоза. Доказано, что применение именно вагинальных пробиотиков в самом начале лечения позволяет лактобактериям первыми заселить слизистую оболочку влагалища и полноценно конкурировать с анаэробной микрофлорой.

Установлено, что в обеспечении жизнедеятельности лактобацилл первичным источником питания является лактоза, которая ферментируется ими до молочной кислоты и обеспечивает необходимую кислотность влагалища. Лактобациллы прикрепляются только к клеткам поверхностного зрелого эпителия влагалища, содержащего гликоген, запасы которого в эпителии являются главной субстанцией энергии для жизнедеятельности этих микроорганизмов. В условиях воспаления происходит цитолиз и десквамация клеток зрелого эпителия; в мазках определяются преимущественно парабазальные клетки, что является диагностическим критерием вагинальной инфекции. Вследствие этого многие культуры пробиотических лактобактерий не находят достаточной питательной базы для увеличения своей популяции и эффективной колонизации влагалища. Кроме того, способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках и пролиферация многослойного эпителия влагалища являются гормонозависимыми и происходят под влиянием эстриола. Поэтому биопрепараты пробиотиков должны содержать дополнительные компоненты, обеспечивающие выживаемость и репродукцию экзогенных лактобацилл.

Гинофлор – препарат на основе штаммов лактобактерий, выделенных из влагалища здоровых женщин, который содержит штамм *L. acidophilus* KS400. В его состав входит лактоза и эстриол. Препарат широко применяется в ежедневной клинической практике; наблюдения за время его применения продемонстрировали, что уже в течение первых 50 мин после введения происходит двукратное увеличение количества лактобацилл, а на протяжении 12 ч одна вагинальная таблетка увеличивает их популяцию до  $10^{12}$  колониеобразующих единиц (КОЕ). Установлено, что 6-дневное применение Гинофлора достоверно снижает риск развития рецидивов вагинитов и БВ в 1,6 раза (Ozkinay et al., 2005). Лактоза и эстриол, входящие в состав пробиотика, потенцируют двойное действие препарата; восстановление нормальной микробиоты влагалища за счет стимуляции ее конкурентного размножения и адгезии к клеткам эпителия, а также пролиферацию и дифференциацию влагалищных эпителиоцитов.

Продолжение на стр. 4.

# Репродуктивное здоровье женщины: актуальные проблемы и пути улучшения

Продолжение. Начало на стр. 3.

Таким образом, с открытием *A. vaginae* и определением его роли в развитии БВ при выборе наиболее эффективного средства антибактериальной терапии необходимо учитывать две его ключевые характеристики: способность к максимальной элиминации возбудителя и отсутствие резистентности данного штамма к действующему веществу. Кроме того, особенно важно уделять внимание полноценному восстановлению целостности эпителия и нормализации микробиоценоза влагалища в сторону преобладания лактобактерий – необходимых условий для создания адекватной конкурентной среды и предотвращения развития рецидивов.



О новых возможностях улучшения течения беременности и родов у женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом (ВВК) рассказала аудитории доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского государственного медицинского университета Виктория Федоровна Нагорная.

– На сегодняшний день, по данным Европейского руководства Международного союза по борьбе с ИППП (IUSTI, 2011), наиболее частой причиной обращения к гинекологу являются патологические выделения из половых путей, ассоциирующиеся с такими заболеваниями, как бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз (ВВК) и трихомониаз. Этиологическим фактором инфекционных заболеваний половой сферы являются микробно-вирусно-грибковые ассоциации на фоне сниженного иммунного контроля. Механизмы иммунного контроля играют ключевую роль в возникновении, поддержании или купировании симптомов патологических процессов.

Микозы из потенциальных «заболеваний будущего» превратились в актуальные «заболевания настоящего». ВВК составляет до 75% в структуре всех форм кандидоза и считается заболеванием цивилизации. ВВК характеризуется частыми рецидивами, возрастающей стойкостью к антимикотикам, торпидностью течения. Особое значение грибковое поражение влагалища приобретает в акушерской практике. Значительное увеличение частоты ВВК и особенно его клинического течения во время беременности авторы трактуют как результат изменений гормонального и иммунологического статуса, свойственных беременности.

В современной литературе активно обсуждаются вопросы взаимосвязи кандидозной инфекции у беременных и инфицирования новорожденных. Существует целый ряд факторов, которые защищают макроорганизм от кандидозной инфекции. Прежде всего, это вагинальная микрофлора, которая представлена совокупностью биоценозов с определенными экологическими нишами на слизистой оболочке, обеспечивающих ее резистентность к колонизации, взаимодействуя с иммунной системой организма. В микробиоценозе женщин репродуктивного возраста преобладают

(до 95%) перекисьпродуцирующие лактобациллы, которые обеспечивают резистентность вагинального биотопа, образуя молочную кислоту и pH 3,8-4,5. Кислая среда резко угнетает размножение и рост патогенных микроорганизмов. Вне всякого сомнения, значительная роль принадлежит иммунной системе, сдвиги при ВВК наблюдаются во всех звеньях иммунитета. Кроме того, особое значение придается защитной роли секреторного IgA. В связи с этим следует подчеркнуть особую роль кишечника в развитии и персистенции ВВК.

Кишечник – сложная система, иммунная функция которой обеспечивается не только специфической иммунокомпетентной тканью, но и ее микробиоценозом. Иммунокомпетентная ткань кишечника представлена как организованными структурами (пейеровы бляшки, аппендикс, мезентериальные лимфатические узлы), так и отдельными клетками (лимфоцитами), расположенными вне лимфоидной ткани.

Пейеровы бляшки являются основным местом распознавания и активации специфических Т-клеток. При этом расположенные в бляшках Т-лимфоциты не обладают киллерными свойствами, а В-лимфоциты не способны синтезировать антитела. В-лимфоциты пейеровых бляшек в 80% случаев являются носителями IgG и в активированном состоянии способны мигрировать в *lamina propria*, где в основном секретируется IgA. В *lamina propria* сконцентрированы CD4+ -клетки, В-лимфоциты и плазматические клетки, способные синтезировать IgA, IgM, IgG в соотношении 20:3:1. Секреторный IgA представляет собой доминантный изотоп антител в кишечном тракте. Он содержит 4 или 8 антиген-связывающих центров и обладает мультивалентным эффектом. Через лимфоидную систему IgA попадает на слизистые оболочки, в том числе и в слизистую влагалища, где и реализует свой защитный эффект.

В свою очередь, иммунная функция нормальной микрофлоры кишечника заключается в предотвращении проникновения патогенных факторов через слизистый слой путем конкуренции за питательные вещества и места адгезии, синтезе специфических антител и увеличении количества энтероэндокринных клеток, продуцирующих секреторный IgA.

Нарушение динамического равновесия кишечного биоценоза приводит к изменениям качественного и количественного состава нормальной микрофлоры, в результате этого значительно снижается способность микробиоценоза кишечника выполнять свойственную ему защитную функцию. На сегодняшний день основным источником инфицирования половых органов кандидами считается кишечник. Все вышеизложенное обосновывает целесообразность применения комплексов, регулирующих биоценоз слизистых оболочек влагалища, кишечника, повышая их иммунную способность.

Одним из таких комплексов является Экобиол.

Экобиол – в 1 капсуле содержится 2,5 млрд живых бактерий *Lactobacillus plantarum* LP01 и 2,5 млрд *Bifidobacterium breve* BR03 и фруктоолигосахариды. Бактерии, входящие в состав Экобиола, продуцируют бактериоцины направленного действия, активные в отношении

кандид и другой условно-патогенной микрофлоры. Экобиол способствует восстановлению собственного бактериального состава и барьерной функции кишечника, что благотворно влияет на условия, при которых представители условно-патогенной микрофлоры, в том числе *Candidae*, не могут адгезироваться к слизистой оболочке стенки кишечника.

Следует отметить, что *Lactobacillus plantarum* LP01 и *Bifidobacterium breve* BR03 стимулируют секрецию IgA и способствуют восстановлению его концентрации на слизистых оболочках, в частности влагалища, и, как результат, предотвращают адгезию и размножение возбудителей, в частности кандид.

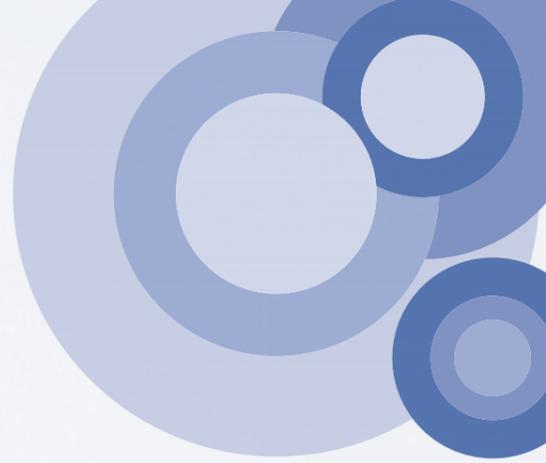
Современный подход к улучшению течения беременности и родов у беременных с рецидивирующим ВВК представлен в исследовании Одесского областного перинатального центра. В исследовании принимали участие 180 беременных с диагнозом ВВК, группу контроля составили 40 практически здоровых беременных. По результатам обследований, у пациенток были выявлены следующие заболевания и осложнения беременности: пиелонефрит (62%), анемия легкой и средней степени тяжести (48%), преэклампсия легкой и средней степени тяжести (28,8%), угроза прерывания беременности (52%). Во всех результатах микроскопического и культурального исследования обнаруживались *Candida*; из них 21,7% – в монокультурах и 78,3% – в ассоциации с условно-патогенной микрофлорой. Пациентки были разделены на три группы. 1 группа получала антимикотик вагинально, 2 группа – антимикотик и влагалищный пробиотик, 3 группа – антимикотик, влагалищный пробиотик и Экобиол. Согласно полученным результатам на 8-е сутки элиминация *Candida* в 3 группе составила 73,3%, в 1 и 2 группах 65% и 70% соответственно. На 30-е сутки после окончания антимикотической терапии в 3 группе была зарегистрирована элиминация *Candida* у 95% пациенток, в 1 и 2 группах 66,6% и 73,3%.

Также была выявлена элиминация *Candida* и увеличение содержания лактобацилл ( $\geq 10^6$ ) в полости рта новорожденных 3 группы пациенток. В ходе дальнейшего обследования пациенток в послеродовом периоде (спустя 3-3,5 мес после окончания антимикотической терапии) у 93,3% пациенток 3 группы *Candida* в мазках не определялись по сравнению с 53,3% и 81,6% в 1 и 2 группах соответственно. Одновременно констатировано статистически значимое уменьшение количества осложненной беременности и родов у пациенток 3 группы.

**Хочется отметить, что доклады, прозвучавшие на симпозиуме, вызвали живой интерес аудитории, так как проблемы репродуктивного здоровья касаются каждой женщины в нашей стране, независимо от возраста и социального статуса. Поэтому новая информация о современных возможностях фармакотерапии в акушерской и гинекологической практике, рекомендации авторитетнейших специалистов в рамках мастер-класса позволили существенно расширить профессиональный кругозор слушателей, необходимый им для успешной работы.**

Подготовила Наталья Позднякова





# Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

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



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

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я

Це мій дім!



Рецидивуючий кандидоз?  
Зверніть увагу на кишечник!



swiss standard

## З М І С Т

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

<b>Основные принципы профилактики тромбоэмболических нарушений при беременности и в послеродовом периоде</b> Ю.В. Давыдова, А.А. Огородник .....	12-13
<b>Йодомарин® – одна из составляющих успеха в профилактике йоддефицитных состояний</b> .....	14-15
<b>IV Международный конгресс «Сердечно-сосудистые проблемы во время беременности»</b> Ю.В. Давыдова .....	16
<b>Акушерская кардиология: плечом к плечу</b> В.И. Цимбалюк, В.В. Лазоришинец, Ю.В. Давыдова и др. ....	17-19
<b>Современные аспекты гормональной терапии привычного невынашивания беременности</b> Г. Карп .....	20-21
<b>Дефицит магния и возможности его коррекции: обзор международных исследований</b> Е.Н. Борис, И. Сетин .....	30-31
<b>Гиперпролактинемия – вызов современности</b> О.А. Ефименко, В.А. Потапов, Н.А. Гук .....	32-33
<b>Современный подход к ведению беременных с железодефицитной анемией</b> Р.А. Ткаченко, Ю.В. Давыдова .....	35-36
<b>Корекція порушень фолатного обміну у жінок з репродуктивними розладами: у пошуках золоті середини/</b> З.І. Россоха .....	39
<b>Здоровье женщины в различные возрастные периоды</b> Т.Ф. Татарчук, О.В. Булаченко, Г.Ф. Рощина .....	44-45
<b>Синдром эмоционального выгорания у акушеров-гинекологов и психологический климат в коллективе: методика коррекции на примере одного отделения</b> В.В. Баранова, Ю.В. Давыдова .....	56-58
<b>Особливості корекції порушень серцевого ритму під час вагітності</b> А.Ю. Лиманська, Ю.В. Давидова .....	76-77

## ГІНЕКОЛОГІЯ

<b>Дозозависимая эффективность экстракта Vitex agnus castus Ze 440 (препарат Префемин) у женщин с предменструальным синдромом</b> .....	25
<b>Дозозависимые эффекты экстракта Cimicifuga racemosa Ze 450* (препарат Симидона) в лечении климактерических расстройств: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование</b> .....	26-27
<b>Бактериальный вагиноз как причина диспареунии и сексуальной дисфункции у женщин</b> Б.М. Ворник .....	37
<b>Эффективность и безопасность клотримазола в форме вагинальных таблеток по сравнению с пероральным флуконазолом в лечении тяжелого вульвовагинального кандидоза</b> .....	42-43
<b>Тактика ведения пациенток с генитальным эндометриозом</b> Т.Ф. Татарчук .....	47

## АНОНС

22-23  
вересня  
2016м. Київ  
вул. Саксаганського, 8, Будинок кіноXIV З'їзд акушерів-гінекологів України  
«Проблемні питання акушерства,  
гінекології та репродуктології  
в сучасних умовах»

## Вельмишановні колеги!

ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» повідомляє, що 22-23 вересня 2016 р. в м. Києві (вул. Саксаганського, 8, Будинок кіно) планується проведення XIV З'їзду акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах».

З'їзд внесено в Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2016 р., затверджений МОЗ і НАМН України.

Організаторами заходу є: Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та Український державний інститут репродуктології. У рамках конференції будуть представлені доповіді провідних вітчизняних і зарубіжних фахівців у галузі акушерства та гінекології.

Плануються до розгляду такі питання:

- проблемні питання акушерства в Україні в сучасних умовах;
- перинатальна медицина та медицина плода;
- досягнення та проблеми гінекології;
- невідкладні стани в акушерсько-гінекологічній практиці: сучасні підходи до діагностики та надання допомоги;
- сучасні аспекти екстрагенітальної патології;
- інтенсивна терапія та анестезіологія в акушерсько-гінекологічній практиці;
- інноваційні хірургічні технології в гінекологічній клініці;
- досягнення та проблеми репродуктології;
- проблемні питання онкогінекології;
- жіноче здоров'я у різному віці;
- проблеми організації, навчання, підвищення кваліфікації, міждисциплінарної взаємодії в акушерстві та гінекології.

У холах буде організована виставка фармацевтичної продукції, медичної техніки та виробів медичного призначення, медичної літератури.

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

Ви можете зареєструватися на участь у заході в режимі on-line. Реєстрація учасників також проводиться на початку роботи з'їзду.

Матеріали з'їзду будуть надруковані у «Збірнику наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України».

Додаткову інформацію можна отримати на сайті Асоціації: <http://aagu.com.ua/>  
Електронна адреса: [assistant@aagu.com.ua](mailto:assistant@aagu.com.ua)

Асоціація педіатрів України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця



## ХІІІ З'їзд ПЕДІАТРІВ УКРАЇНИ «Актуальні проблеми педіатрії»

11-13 жовтня, м. Київ,  
вул. Хрещатик, 2, Український дім

### Основні теми

- Актуальні питання організації медичної допомоги дітям
- Проблеми розвитку і виховання дитини в сучасних умовах
- Удосконалення надання медичної допомоги новонародженим
- Сучасні аспекти раціонального вигодовування дітей раннього віку
- Шкільна педіатрія: актуальні проблеми адаптації та захворюваності школярів
- Дитяча інвалідність: медичні, педагогічні та соціальні аспекти
- Проблеми інфекційної патології дитячого віку та вакцинації
- Дотримання прав дитини та проблеми соціальної педіатрії на сучасному етапі



Додаткова інформація – на сайті <http://pcongress.org.ua>  
З організаційних питань щодо участі в заході звертайтеся:  
тел.: +38 050 387-22-83, e-mail: [iryna.subota@absolut-global.com](mailto:iryna.subota@absolut-global.com) (Ірина Субота)



## 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 2016р.

### Дніпропетровськ

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

### Вінниця

5 жовтня 2016р.

### Львів

20 жовтня 2016р.

### Одеса

3 листопада 2016р.

### Харків

24 листопада 2016р.

Реєструйтеся 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](mailto:office@newvivo.com.ua)



## Шановні колеги!

Інформуємо Вас про вихід нової форми препарату

# ПРОТЕФЛАЗІД®

ВАГІНАЛЬНІ СУПОЗИТОРІЇ

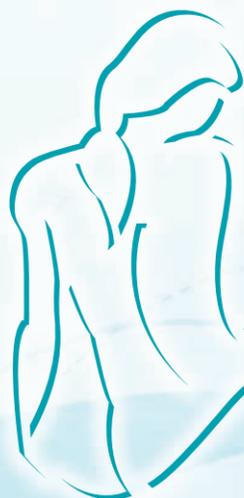
**Препарат призначений для місцевого етіотропного лікування вірусних інфекцій у жінок і є першим препаратом прямої противірусної дії у формі вагінальних супозиторіїв**

Препарат Протефлазид, супозиторії показаний для лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених:

- ✓ вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штами;
- ✓ вірусами простого герпесу (Herpes simplex) I-го та II-го типів, цитомегаловірусом та вірусом Епштейна-Барр.

У складі комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених:

- ✓ збудниками запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, патогенні грибки, хламідії, мікоплазми, уреоплазми).



Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД, супозиторії.  
Склад: діюча речовина: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазиду, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.), не менше 1,8 мг; допоміжні речовини: бутилгідроксіанізол (Е 320), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до одержання маси 3 г. **Фармакотерапевтична група.** Противірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X. Інші гінекологічні засоби. Код АТХ G02C X. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Побічні реакції.** При застосуванні препарату можливий незначний місцевий свербіж або печія слизової оболонки, які зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «Фармакс Груп», Україна, 08300, Київська обл., м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100. **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм», Україна, 04073, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, 136-Б. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в Інструкції для медичного застосування. РП №UA/4220/02/01 від 17.02.2016 № 104, дійсне до 17.02.2021.

[www.proteflazid.com.ua](http://www.proteflazid.com.ua)

## З М І С Т

## ГІНЕКОЛОГІЯ

## Целесообразность применения

L-аргинина в терапии недостаточности

лютеиновой фазы у пациенток

репродуктивного возраста

В.А. Потапов ..... 55

## Лечение вульвовагинальных инфекций

как элемент прегравидарной подготовки

Ю.В. Давыдова ..... 61-62

## Негормональна корекція

клімактеричних розладів у жінок

Г.І. Резніченко, Н.Ю. Резніченко, В.Ю. Потебня ..... 66-68

## Современные представления

о гиперплазии эндометрия

И.Б. Вовк, О.Ю. Борисюк, Н.Е. Горбань ..... 70-73

## АКУШЕРСТВО

## Сравнительное исследование

сывороточных уровней цинка, меди,

марганца и железа у беременных с преэклампсией ..... 59

## РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

## Репродуктивное здоровье женщины:

актуальные проблемы и пути улучшения

В.А. Потапов, В.Ф. Нагорная ..... 3-4

## Репродуктивная медицина

в Украине – 25 лет успеха

Н.Г. Грищенко, А. Рикена, К. Блокіль ..... 22-23

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

## Уніфікований клінічний протокол первинної,

вторинної (спеціалізованої) та третинної

(високоспеціалізованої) медичної допомоги

«Тактика ведення пацієнток

з генітальним ендометріозом» ..... 48-53

## ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

## Гиперпролактинемия: оптимальный

алгоритм лабораторной диагностики

О.В. Рыкова ..... 80

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

Здоров'я® України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ 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

# КЛЕКСАН®

еноксапарин



- Висока ефективність та безпека, що доведено клінічними дослідженнями<sup>1</sup>
- Наявність мультидозового флакона<sup>2</sup>
- Шприц-доза з захисною системою голки<sup>2</sup>



## Доведений та передбачуваний захист<sup>1</sup>

**Коротка інформація про препарат:** Клексан®, розчин для ін'єкцій. Клексан® 300, РС UA/10143/01/01, Наказ МОЗ №715 від 10.10.2014; Клексан® 8000 анти-Ха MO/0,8 мл, РС UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Клексан® 2000 анти-Ха MO/0,2 мл, 4000 анти-Ха MO/0,4 мл, 8000 анти-Ха MO/0,8 мл, РС UA/7182/01/01, Наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. **Код АТС В01А В05.** **Показання:** Клексан® 300, Клексан® 2000 анти-Ха MO/0,2 мл, 4000 анти-Ха MO/0,4 мл, 8000 анти-Ха MO/0,8 мл. Профілактика венозної тромбоемболії при хірургічних втручаннях, які супроводжуються помірним і високим тромбогенним ризиком; профілактика тромбоутворення в екстракорпоральному контурі кровообігу під час проведення гемодіалізу; Клексан® 4000 анти-Ха MO/0,4 мл. Профілактика тромбозу глибоких вен у пацієнтів, які знаходяться на постільному режимі у зв'язку з гострими терапевтичними захворюваннями: серцевою недостатністю (III або IV клас за класифікацією NYHA), гострою дихальною недостатністю, гострим інфекційним або ревматичним захворюванням за наявності принаймні ще одного фактора ризику венозної тромбоемболії; Клексан® 300, Клексан® 8000 анти-Ха MO/0,8 мл. Лікування діагностованого тромбозу глибоких вен, що супроводжується тромбоемболією легеневої артерії або без неї та не має тяжких клінічних симптомів, за винятком тромбоемболії легеневої артерії, яка вимагає лікування тромболітичним засобом або хірургічного втручання; лікування нестабільної стенокардії та гострого інфаркту міокарда без зубця Q у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою; лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом/елевацією сегмента ST у комбінації з тромболітичним засобом у хворих, до яких можливе подальше застосування коронарної ангіопластики, а також без неї. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину, гепарину або його похідних, в тому числі інших НМГ. Наявність в анамнезі тяжкої гепариніндукованої тромбоцитопенії (ТТ) типу II, що була спричинена нефракціонованим гепарином або НМГ. Через відсутність відповідних даних препарат не застосовують у хворих з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну, розрахований за формулою Кокрофта, 30 мл/хв), за винятком пацієнтів, що перебувають на діалізі. **Поширені побічні реакції:** геморагічні прояви, тромбоцитопенія, безсимптомне та оборотне підвищення рівня тромбоцитів, алергічних реакцій, остеопороз, тимчасове підвищення рівнів трансаміназ, гіперкаліємія. **Категорія відпуску.** За рецептом.

<sup>1</sup> Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

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

<sup>2</sup> Коротка інформація про препарат: Клексан®, розчин для ін'єкцій. Клексан® 300, Наказ МОЗ №715 від 10.10.2014; Клексан® 8000 анти-Ха MO/0,8 мл, РС UA/7181/01/01, Наказ МОЗ № 734 від 21.09.2012; Клексан® 2000 анти-Ха MO/0,2 мл, 4000 анти-Ха MO/0,4 мл, 8000 анти-Ха MO/0,8 мл, РС UA/7182/01/01, Наказ МОЗ № 257 від 30.04.2015. SAUA.ENO.16.06.0279.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»

Україна, 01033, Київ, вул. Жилианська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. [www.sanofi.ua](http://www.sanofi.ua)



SANOFI



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

# Основные принципы профилактики тромбозмембральных нарушений при беременности и в послеродовом периоде



Ю.В. Давыдова

**Венозная тромбоземболия (ВТЭ) включает в себя тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии, представляет собой одно из наиболее распространенных серьезных осложнений беременности и в настоящее время является ведущей причиной материнской заболеваемости и смертности в развивающихся странах мира. В последние два десятилетия появились новые данные, свидетельствующие о связи между ВТЭ и врожденными и приобретенными тромбофилиями, что, в свою очередь, осложняет проведение адекватной и доказательно обоснованной тромбопрофилактики.**

Несмотря на все современные стратегии и методы профилактики сохраняется достаточно высокий уровень заболеваемости ВТЭ. Частота тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) у беременных с нелеченым тромбозом глубоких вен составляет 13-24%, смертность – 12-15%. При нелеченом тромбозе септических тазовых вен частота ТЭЛА достигает 33%.

В свою очередь, при своевременно и правильно назначенной терапии можно добиться снижения риска ТЭЛА до 0,7-4,5% и снижения риска материнской смертности до 0,7%.

Учитывая все вышеизложенное, необходимо ответить на несколько основных вопросов.

## **Почему в период беременности и в послеродовом периоде повышается риск тромбозмембральных осложнений?**

Беременность и послеродовой период ассоциируются с повышенным риском развития ВТЭ – от 0,61 до 1,72 на 1000 родов. По сравнению с небеременными женщинами одного и того же возраста вероятность развития ВТЭ в 4-5 раз выше при беременности и после родов. Несмотря на различные данные, полученные в исследованиях, является очевидной связь между частотой ВТЭ и антенатальным и постнатальным периодом. Также следует отметить, что в послеродовом периоде частота ВТЭ повышается в 5 раз по сравнению с дородовым периодом.

Повышение риска развития ВТЭ во время гестации связано с тем, что во время беременности отмечаются все три элемента триады Вирхова: стаз, сосудистая травма и гиперкоагуляция.

Факторы, влияющие на повышение риска развития тромбоземболии во время беременности:

- нарушения целостности сосудов таза (кесарево сечение);
- приобретенный дефицит антитромбина (нефротический синдром, преэклампсия);
- дисбаланс гормонов (синдром гиперстимуляции яичников, многоплодная беременность);
- тромбофилия;
- семейный анамнез ТЭ;
- возраст >35 лет;
- родов больше 3;
- ожирение;
- иммобилизация;
- курение;
- варикозная болезнь (флебиты);
- воспалительные заболевания кишечника (ВЗК);
- любое состояние, требующее введения постоянного катетера;
- повышение факторов свертывания (фибриноген, VII, VIII, IX, X);
- снижение протеина S;
- нарушение фибринолиза (плацента выделяет ингибиторы фибринолиза);
- венозный стаз и компрессия нижней полой вены.

Повышение внутрибрюшного давления и сдавление *vena cava* увеличенной маткой приводит к снижению скорости кровотока и повышению венозного давления в венах нижних конечностей. Кроме того, повышение концентрации циркулирующего в крови прогестерона наряду с усилением местного синтеза простагландинов и оксида азота приводит к увеличению емкости глубоких вен. Описанные выше изменения вызывают относительное усиление венозного застоя, который нарастает с увеличением срока беременности. Кроме того, прослеживается тенденция

к более выраженному застою в левой нижней конечности. Следует помнить, что снижение венозного тонуса в совокупности с поражением эндотелия и активация прокоагуляционной системы эндотелия могут сохраняться еще в течение 6 недель после родов.

Поражение эндотелия может произойти во время кесаревого сечения или в результате оказания оперативных манипуляций во время родов, также может ассоциироваться с такими осложнениями, как преэклампсия, в этиологии которой ведущая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции. Наконец, даже физиологически протекающая беременность связана с прокоагуляционными изменениями системы гомеостаза. Активность большинства протромботических факторов возрастает, концентрация некоторых антикоагуляционных факторов снижается и одновременно снижается фибринолитическая активность.

Все вышеперечисленные изменения приводят к тому, что частота ВТЭ у женщин репродуктивного возраста возрастает с 1 случая на 10 000 в год до 1 на 1000 среди беременных и женщин после родов.

## **Как оценить риск тромбозмембральных осложнений при беременности и в послеродовом периоде?**

В августе 2014 г. в «Европейском кардиологическом журнале» (European Society of Cardiology) были опубликованы рекомендации по диагностике и ведению тромбоземболии легочной артерии.

Кроме того, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) опубликовали обновленные рекомендации по ВТЭ и беременности.

В 2011 г. D. Schoenbeck и соавт. разработали шкалу стратификации риска во время беременности.

Фактор риска	Баллы
Возраст >35 лет	0,5
Вес >120 кг	0,5
Эпизод ВТЭ у родственников 1-й и 2-й степени родства	0,5
Предыдущий неакушерский спровоцированный эпизод ВТЭ	1
Предыдущий эпизод ВТЭ на фоне приема оральных контрацептивов	2
Предыдущий акушерский эпизод ВТЭ	2
Дефицит антитромбина	3
Дефицит протеина С	1,5
Дефицит протеина S	1
Мутация фактора V Лейден	1
Мутация гена протромбина (G20210A)	1
Антифосфолипидные антитела	1

<1 балла – без фармакологической тромбопрофилактики.

1-1,5 балла – применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) до 6 недель после родов.

2-2,5 балла – применение НМГ с 28-й недели беременности до 6-й недели после родов.

≥3 балла – применение НМГ в течение всей беременности и 6 недель после родов.

Особое значение стратификация риска и выделение наиболее значимых факторов, влияющих на увеличение риска ВТЭ, приобретают при наблюдении и родоразрешении беременных женщин, которые относятся к группе высокого перинатального риска.

К основным факторам риска в клинике экстрагенитальной патологии относят:

- тромбоз глубоких вен (ТГВ) в анамнезе;
- возраст >35 лет;
- ожирение;
- онкопатологию в анамнезе;
- вновь выявленную онкопатологию;
- химиотерапию;
- варикозное расширение вен;
- катетеризацию центральной вены;
- комбинированные оральные контрацептивы;
- прием эритропоэтина;
- ВЗК;
- нефротический синдром;
- антифосфолипидный синдром;
- системную красную волчанку, аутоиммунный гепатит, ревматоидный артрит;
- миелопролиферативные заболевания;
- врожденную тромбофилию;
- травму.

Что касается беременных с кардиальной патологией, то в отдельную группу следует выделить женщин, имеющих крайне высокий риск тромбозов с наиболее драматическим развитием.

К ним относятся пациентки, у которых:

- искусственные клапаны сердца;
- стенты коронарных сосудов;
- аритмии.

## **Каковы риски для матери и плода при проведении антикоагулянтной терапии во время беременности?**

Принимая решение о проведении антикоагулянтной терапии во время беременности, необходимо помнить о балансе двух основных составляющих: риска для плода и эффективности/безопасности для матери. Поэтому начнем с антагонистов витамина К: метаболиты данных препаратов проникают через плаценту и могут оказывать тератогенный эффект, вызывать геморрагические осложнения у плода и неврологический дефицит в будущем. В связи с этим следует прекратить прием антагонистов витамина К до 6-й недели беременности и заменить его на более безопасные НМГ. Наиболее эффективным и изученным в этом отношении является эноксапарин (Клексан). Он значительно уменьшает риск развития варфариновой эмбриопатии. Необходимо подчеркнуть, что беременные были исключены из участия в клинических исследованиях оценки влияния новых оральных антикоагулянтов (НОАК), дабигтрана, ривароксибана, апиксабана, эдоксабана, так как все эти препараты проникают через плаценту, и степень их отрицательного воздействия на плод неизвестна, равно как и другие

репродуктивні ризики. Оpubліковані окремі результати робіт по використанню фондапаринукса в час вагітності. Відомо, що він проникає через плаценту в малі кількостях, але більшість опублікованих робіт включають дані про початок застосування цього препарату в другому триместрі, а іноді і пізніше.

Нефракціонований гепарин (НФГ), НМГ і данапароїд (гепариноїд) не проникають через плаценту і безпечні для плоду. Незважаючи на те, що НФГ давно використовується для профілактики і лікування тромбоемболічних порушень, НМГ мають ряд переваг: кращий профіль безпеки, низьку частоту кровотечень, гепарин-індуцированої тромбоцитопенії, гепарин-асоційованого остеопороза.

#### Рекомендації

1. Лікар будь-якої спеціальності, консультуючий жінку репродуктивного віку, яка отримує тривалу/пожиттєву терапію антагоністами вітаміну К або новими прямими оральними антикоагулянтами, зобов'язаний надати їй інформацію про можливі ризики для плоду.

2. При профілактиці і лікуванні жінок з ТГВ в перипартальний період перевагу надають НМГ. Виключення становлять жінки з тромбоцитопенією, індукованою гепарином – ГІТ (при даній вагітності або в анамнезі), а також з вираженими порушеннями функції нирок (в цьому випадку перевагу надають НФГ).

3. Якщо жінка, яка отримує НОАК, планує вагітність, необхідно перевести її на виробні кумарини або НМГ до зачаття. В разі несвоєчасності переходу на інший препарат повинен бути проведений негайно, як тільки вагітність підтверджена.

4. Якщо у жінки є місце тяжкої алергічної реакції на НФГ або НМГ, а також ГІТ, необхідно призначити данапароїд або фондапаринукс. Особливу увагу слід приділити правильності дозування цих препаратів перед розродженням.

5. Завжди слід враховувати баланс двох основних складових: ризику для плоду і ефективності/безпеки для матері, базуючись на оцінці безпеки антикоагулянтів за класифікацією FDA (табл. 2).

#### Якщо? Які ризики при проведенні антикоагулянтної терапії в період грудного вигодовування?

Не метаболіти варфарину, широко застосовуються в США і Великобританії, не метаболіти аценокумарола, більш часто застосовуються в ЕС, не визначаються в грудному молоці. Це означає, що жоден з цих препаратів не призводить до антикоагулянтних ефектів у новонародженого, мати якого отримує дані антикоагулянти в період лактації. Незначельні кількості НМГ визначались в грудному молоці, але необхідно пам'ятати, що біодоступність гепарину при пероральному застосуванні мінімальна, тому майже відсутнє клінічне значення метаболітів НМГ в молоці буде мати клінічний ефект для новонародженого.

До цих пор немає переконливих даних про екскрецію метаболітів фондапаринукса в грудне молоко годуючих жінок, тому можливі ефекти для новонародженого невідомі. Тем не менше виробник наполягає на дуже обережному застосуванні фондапаринукса при грудному вигодовуванні, що означає його відмінність від впливу пероральних форм гепаринів.

В літературі не представлено даних про вплив НОАК на новонародженого при грудному вигодовуванні, але виробники наполягають на неможливості застосування цих препаратів в період лактації.

Згідно з керівництвом по профілактиці тромбозів (в відмінності від повних схем антикоагулянтної терапії), в 2008 г. рекомендаціями АССР були виділені профілактичні і середні дози гепарину. Середні дози НФГ вводять підкожно кожні 12 годин з урахуванням показників анти-Ха, які повинні відповідати 0,1-0,3 ЕД/мл, або НМГ в дозі 40 мг, які призначаються кожні 12 годин.

В останніх рекомендаціях RCOG і АССР визначені принципи ідентифікації дозування НМГ як профілактичної і середньої дози і схеми дозування НФГ в тих випадках, коли НМГ

Таблиця 2. Профіль безпеки антикоагулянтних препаратів у вагітних і годуючих грудью жінок за класифікацією FDA

Діюча речовина	Категорія	Беременні		Дані дослідження, проведені в госпиталі г. Денія (Іспанія)
		Категорія безпеки по FDA	Категорія безпеки по FDA	
Аценокумарол	Антикоагулянт	X	Немає	Безпечно для дитини
Ацетилсалicylic acid	Нестероїдні протизапальні препарати (НПВП)	C/D	Немає	Відносно безпечно для дитини
Антитромбін	Антитромботичне засіб	B	Немає даних	Немає даних
Бемипарин	Антикоагулянт	C	Немає даних	Безпечно для дитини
Клопидогрел	Антиагрегант	B	Немає даних	Небезпечно для дитини
Дабігатран	Антикоагулянт	X	Немає даних	Небезпечно для дитини
Дальтепарин	Антикоагулянт	B	Так	Безпечно для дитини
Еноксапарин	Антикоагулянт	B	Так	Безпечно для дитини
Фондапаринукс	Антикоагулянт	B	Немає даних	Безпечно для дитини
Гепарин	Антикоагулянт	C	Так	Безпечно для дитини
Надропарин	Антикоагулянт	B	Немає даних	Безпечно для дитини
Протамин	Антагоніст гепарину	C	Немає даних	Відносно безпечно для дитини
Ривароксабан	Антикоагулянт	X	Немає	Немає даних
Тинзапарин	Антикоагулянт	B	Немає даних	Безпечно для дитини
Транексамовий кислота	Антифібринолітик	B	Так	Безпечно для дитини
Трифлузал	Антиагрегант	Немає даних	Немає даних	Немає даних
Варфарин	Антикоагулянт	X	Так	Безпечно для дитини

не можуть бути використані або коли перевагу надають НФГ (наприклад, у пацієнтів з порушеннями функції нирок). Навпаки, в останніх рекомендаціях RCOG виділено «низькодозований» режим НФГ і «профілактичний» режим НФГ і НМГ. Повні режими антикоагуляції називаються скорректированной дозою по АССР і лікувальною або терапевтичною дозою по RCOG і АСОГ.

На сьогоднішній день є результати досліджень послідовних рівнів анти-Ха. Пікові рівні анти-Ха були нижчі у вагітних жінок порівняно з невагітними, різниця була пов'язана з збільшенням кліренсу еноксапарину. Хоча пікові рівні анти-Ха на стабільній дозі 40 мг еноксапарину знизились з  $0,47 \pm 0,13$  МЕ/мл в І триместрі до  $0,32 \pm 0,08$  МЕ/мл в ІІІ триместрі вагітності ( $p=0,002$ ), обидва ці середні значення знаходились в межах рекомендованого діапазону керівництва по профілактиці тромбозів. В поточний час не існує мінімального значення анти-Ха активності з доведеним ефектом профілактики тромбозів. В одній з публікацій представлені дані 321 анти-Ха у 77 пацієнтів, які отримували НМГ як профілактику ВТЭ. В групі, де 62% пацієнток отримували НМГ 2 рази на день, тільки 59% знаходились в діапазоні профілактики (визначеної як  $0,2-0,4$  МЕ/мл), незважаючи на корекції послідовних доз, а 26% були нижчі і 15% – вище необхідного рівня. Очевидно, що правильним підходом в групі

високого ризику (механічні штучні клапани серця) є титрування доз НМГ під контролем анти-Ха, що було запропоновано в 2016 г. на 4-му Конгресі «Кардіальні проблеми при вагітності».

#### Рекомендації

- НФГ, НМГ, варфарин і аценокумарол можуть застосовуватися у годуючих жінок.
- НОАК не повинні бути використані в період лактації.

#### Як правильно проводити антикоагулянтну терапію в час вагітності і в післяродовому періоді?

Вирішення, стосуючі профілактичного застосування антикоагулянтів в час вагітності і післяродового періоду, безпосередньо залежать від балансу ризику розвитку ВТЭ і ризику профілактики тромбоемболічних ускладнень.

Для забезпечення успіху медикаментозної тромбопрофілактики необхідно визначити групу високого ризику розвитку ВТЭ, так як саме у цих пацієнтів в співвідношенні користь/ризик завжди переважає користь.

В сучасних шкалах тромбоемболічних ускладнень (Caprini, Khorana A.) враховуються фактори, необхідні для більш точного розрахунку ймовірного ризику. К ним належать: наявність ВТЭ в анамнезі; наявність ВТЭ в сімейному анамнезі; наявність діагностованої тромбофілії і її клінічних факторів; кесарево розчеплення; тривала дорожня іммобілізація; збільшення індексу маси тіла, а також значущі ускладнення вагітності і супутні захворювання.

Необхідно підкреслити, що тромбопрофілактика в час вагітності, як правило, включає в себе підкожні ін'єкції НМГ в тривале час, тобто має місце «медикалізація» вагітності. Незважаючи на те, що профілактична терапія НМГ є безпечною для плоду і значально зменшує ризик небажаних ісходів для матері, все-таки вона залишається достатньо затратною, потребує ін'єкцій, а іноді і проведення планового розродження, щоб зробити можливою епідуральну анестезію.

Особливо слід підкреслити, що в час вагітності необхідна доза НМГ розділяється на дві введення в день.

Нами запропоновано поетапний підхід до проведення тромбопрофілактики.

- Визначити фактори ризику ВТЭ.
- Визначити метод тромбопрофілактики. Визначити наявність протипоказань до проведення.

Шаг 3. Ввести необхідні препарати в адекватній дозі (табл. 3).

Шаг 4. Оцінити ефективність, виявити необхідність додаткових методів або препаратів.

Цілесобразним є проведення аудиту ефективності проведеної профілактики. Такий підхід дозволяє удосконалити і оптимізувати лікування, що, в свою чергу, призведе до зменшення захворюваності і смертності від ВТЭ.

Таблиця 3. Рекомендовані дози НМГ у вагітних (RCOG, 2015)

Суточна доза	Препарат	
	Еноксапарин	Дальтепарин
Профілактична середня < 50 кг	20 мг	2500 ЕД
50-90 кг	40 мг	5000 ЕД
91-130 кг	60 мг*	7500 ЕД*
131-170 кг	80 мг*	10 000 ЕД*
> 170 кг	0,6 мг/кг*	75 ЕД/кг*
Профілактична висока (проміжкова)	80 мг*	10 000 ЕД*
Лікувальна до родов після родов	2 мг/кг* 1,5 мг/кг*	200 ЕД/кг* 150 ЕД/кг*

\* Доза звичайно розділяється на 2 ін'єкції.

# Йодомарин® — одна из составляющих успеха в профилактике йоддефицитных состояний

То ль сильный дух велел искать исхода,  
то ль слабость щитовидной железы  
выпрашивала горьких лакомств йода?  
«Плохая весна», Белла Ахмадулина

**Йод... Исключительно редкий элемент, среднее содержание которого в земной коре составляет всего лишь 0,00004%, что значительно меньше самых труднодоступных редкоземельных металлов (тулий, лютеций). Несмотря на такое мизерное количество, атомы йода буквально пронизывают все окружающее пространство: этот микроэлемент присутствует в почве, горных породах, морской воде, воздухе, растениях, животных, человеке. Распределение йода по земной поверхности очень variabelно: горные районы нельзя назвать кладзем этого микроэлемента, тогда как низины и морские побережья чрезвычайно богаты им. Концентрация йода в воздухе также неоднородна: с увеличением высоты над уровнем моря его содержание в атмосфере значительно снижается.**

Человеческий организм чрезвычайно чувствителен к йоду: понижение и повышение концентрации последнего в воздухе, воде, земле достаточно быстро сказывается на состоянии здоровья. В регионах, где по какой-либо причине йод становится редким гостем, резко возрастает численность глухих, уродов и слабоумных с большим зобом. Наиболее яркие примеры повсеместного распространения эндемического зоба можно найти в истории Средних веков. Например, в XVIII веке во Французских Альпах количество юродивых было настолько велико, что легендарному полководцу Наполеону Бонапарту пришлось стать первым государственным деятелем, который ввел систематические медицинские осмотры: не желая набирать не пригодных к воинской службе новобранцев, Наполеон отдал приказ периодически исследовать зоб у своих подданных. История современности также богата описаниями случаев эндемических йоддефицитных состояний: в 1990 г. видимое увеличение щитовидной железы было диагностировано у 40% британских школьников, а в 1924 г. эту патологию выявили у 56% жителей города Акрон (штат Огайо, США).

## Йод вездесущий

Предположение о взаимосвязи между содержанием йода в организме и возникновением зоба было высказано в конце XIX века. Впоследствии подтвердилось, что щитовидная железа буквально не может обойтись без йода, ведь около 65% синтезируемых ею гормонов содержат йод. Именно гормоны щитовидной железы контролируют обмен белков, жиров, углеводов, регулируют деятельность нервной системы и головного мозга, определяют скорость роста и интенсивность развития организма, влияют на состояние половых и молочных желез. Поэтому нехватка йода (одного из основных «строительных материалов», необходимых для синтеза этих гормонов) становится причиной ряда тяжелых недугов. Неполноценность работы щитовидной железы — далеко не все неприятности, которые могут возникнуть при дефиците йода. Этот микроэлемент необходим для нормального функционирования молочных и слюнных желез, кожи и желудка, головного и спинного мозга, поджелудочной железы и тимуса. Поэтому дефицит йода может сказаться на состоянии этих органов и спровоцировать развитие их дисфункции. Сухость во рту, снижение концентрации внимания, фибромиалгия, появление рубцовой ткани в мышцах, сухость кожных покровов и нарушение потоотделения — все это признаки нехватки йода в организме. Профессор Jorge Flechas утверждает, что йоддефицитные состояния не только являются причиной возникновения различной соматической патологии, но могут способствовать развитию целого ряда неопластических заболеваний. По мнению этого ученого, у пациентов с гипотиреозом высока вероятность опухолевого поражения щитовидной и молочных желез, пищевода и желудка, яичников и эндометрия. Дефицит йода приводит к развитию фиброкистозного перерождения или появлению диспластических изменений в молочных железах. Терапия доброкачественных заболеваний молочных желез с использованием препаратов йода ассоциирована с уменьшением размера опухоли и нивелированием симптомов заболевания. Имеются данные, что соли йода способны индуцировать апоптоз посредством формирования йодолактонов и образования арахидоновой кислоты в тканях щитовидной и молочных желез.

Признав дефицит йода глобальной проблемой, эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) утверждают, что недостаток этого микроэлемента

не только негативно влияет на здоровье взрослых, но и сказывается на самочувствии детей и новорожденных (табл. 1).

## Йод и беременность

Беременные женщины, которые хотят родить здорового ребенка, принимают фолиевую кислоту, зная, что это позволит предотвратить появление врожденных дефектов нервной трубки у плода. Другие будущие мамы, заботясь о формировании головного мозга и костной ткани ребенка, увеличивают потребление омега-3 жирных кислот и витамина D; иные, пытаясь уберечь малышек от аллергических заболеваний, уделяют большое внимание приему пробиотиков. И лишь немногие беременные осознают важность йода для здоровья, роста и развития плода. Оказывается, на протяжении первых 12 недель внутриутробного развития организм матери является единственным источником гормонов щитовидной железы, необходимых для оптимального развития и функционирования головного мозга плода. Впоследствии щитовидная железа ребенка становится функционально активной и может самостоятельно вырабатывать все необходимые биологически активные вещества, но мать по-прежнему остается основным поставщиком столь нужного микроэлемента — йода. Из-за дефицита этого нутриента у матери плод не получает достаточного количества гормонов, вследствие чего может нарушиться развитие его головного мозга на ранних сроках или в конце беременности. Адекватная концентрация йода в организме матери должна поддерживаться и в период грудного вскармливания. Наличие йода жизненно важно для нормального развития головного мозга и формирования интеллектуальных способностей ребенка. Дефицит этого микроэлемента приводит к возникновению кретинизма, умственной неполноценности и глухоты, замедлению физического и умственного развития. Имеются данные, подтверждающие, что даже незначительный недостаток йода на ранних этапах развития плода может проявиться после рождения ребенка в виде синдрома дефицита внимания.

Клиническая значимость йоддефицитных состояний во время беременности была убедительно доказана еще в 1999 г. В ходе популяционного исследования установлено, что гипопункция щитовидной железы у беременных ассоциирована со снижением уровня

интеллектуального развития (IQ) ребенка на 7 пунктов. Более того, дети, родившиеся у матерей, страдавших гипотиреозом во время беременности, хуже учились в школе, имели более низкие показатели успеваемости и меньше двигались по сравнению со школьниками, не испытывавшими недостаток йода во время внутриутробного развития. Современные исследования, результаты которых опубликованы в 2013 г., подтверждают ранее полученные данные: дефицит йода во время беременности приводит к снижению уровня IQ. Установлено, что дети, ранний этап внутриутробного развития которых проходил в условиях йоддефицитного состояния у матери, в возрасте 8 лет имели худшие показатели IQ (средние различия — 3 пункта), чем их сверстники, не испытывавшие подобных затруднений в течение антенатального периода. Авторы этого же исследования доказали, что уровень интеллектуального развития детей, матери которых до зачатия, в течение всей беременности и во время грудного вскармливания принимали пищевые добавки, содержащие йод, будет на 1,22 пункта выше, чем у потомства женщин, не получавших препараты йода в эти временные промежутки.

Не только родители, но и государство непосредственно заинтересованы в профилактике йоддефицитных состояний во время беременности, ведь здоровье будущего поколения — это залог процветания общества. Интересно, что беременная женщина, принимающая препараты йода, не только заботится о здоровье своих малышей, но и приносит государству определенную экономическую выгоду, увеличивая его доходы и уменьшая стоимость обучения детей. К такому выводу пришли эксперты Национальной службы здравоохранения Великобритании: «Пищевые добавки, содержащие йод и принимаемые во время беременности, являются потенциально экономически выгодными препаратами. Пользу из этих данных сможет извлечь население всего мира, в особенности, 1,88 млрд людей, проживающих в 32 странах с йоддефицитом».

## Немного статистики

Основным показателем, рекомендуемым ВОЗ для оценки йодного статуса населения разных стран, является содержание йода в моче. Этот параметр на протяжении многих лет используется в различных популяционных и национальных исследованиях. Например, в серии исследований NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), предназначенных для оценки состояния здоровья и нутритивного статуса у взрослых и детей в США, одним из изучаемых параметров была концентрация йода в разовой порции мочи. По данным трайла NHANES I, население США в 1971-1974 гг. получало избыточное количество йода: среднее содержание этого микроэлемента в моче было достаточно высоко — 320 мкг/л. Результаты исследования NHANES III, проводившегося в течение 1988-1994 гг., зафиксировали нормализацию йодного статуса в данной стране: содержание йода в моче составило 145 мкг/л. Некоторые ученые, анализирующие данные трайлов NHANES, выполненных в 1971-2000 гг., остались недовольны полученными результатами. Например, профессор J. Flechas утверждает, что произошедшее 50%-ное снижение уровня йода привело к росту распространенности неопластических заболеваний: рака щитовидной железы, молочных желез, простаты, эндометрия и яичников.

Эксперты ВОЗ постоянно контролируют выраженность йоддефицита в мире. Получая и анализируя информацию, поступающую из многих стран, специалисты этой авторитетной организации утверждают, что европейские жители особо нуждаются в дополнительном приеме йода (табл. 2).

В 2013 г. на 66-й Всемирной ассамблее ВОЗ отмечена положительная динамика в нивелировании йоддефицита: если в 2003 г. в мире насчитывалось 54 страны, население которых страдало от недостатка йода, то в 2011 г. их количество сократилось до 32 (табл. 3).

Таблица 1. Заболевания, вызванные дефицитом йода (ВОЗ, 2007)

Физиологические группы	Клинические проявления недостатка йода
Все возрастные группы	Эндемический зоб Гипотиреоз Повышенная чувствительность к радиоактивному излучению
Плод	Спонтанные аборты Мертворождение Врожденные аномалии Перинатальная смертность
Новорожденные	Эндемический кретинизм, нарушение умственного развития Детская смертность
Дети и подростки	Нарушение умственного развития Замедленное физическое развитие Йод-индуцированный гипертиреоз
Взрослые	Нарушение умственного развития Йод-индуцированный гипертиреоз

Таблиця 2. Дефіцит йода в регіонах мира (ВОЗ, 2005; 2013)

Регіон	Дефіцит йода в питанні (ME <100 мкг/л)			
	Діти шкільного віку		Загальна популяція	
	2003	2011	2003	2011
	% (абсолютне кількість, млн)	% (абсолютне кількість, млн)	% (абсолютне кількість, млн)	% (абсолютне кількість, млн)
Америка	10,1 (10)	13,7 (14,6)	9,8 (75,1)	13,7 (393,3)
Європа	59,9 (42,2)	43,9 (30,5)	56,9 (435,5)	44,2 (435,5)
Східне Середземномор'я	55,4 (40,2)	38,6 (30,7)	54,1 (228,5)	37,4 (199,2)

В 2014 г. специалисты Всемирной сети Iodine Global Network представили вниманию медицинской общест-венности «Всемирный оценочный лист содержания йода в продуктах питания» (табл. 4).

В этом документе приводятся данные, характеризующие йодный статус многих стран мира; есть в нем информация о потребности в йоде населения Украины и наших ближайших соседей. Оказывается, только три бывшие республики СССР (Эстония, Российская Федерация, Украина) продолжают находиться в списке стран с йоддефицитом, тогда как другие независимые государства уже справились с этой проблемой.

По данным национального интернет-портала Thygo.info, в 2013 г. в Украине насчитывалось около 80 регионов с дефицитом йода, при этом наибольшая распространенность заболеваний щитовидной железы регистрировалась в Закарпатской области, минимальная – в восточных областях нашей страны (рис. 1).

Отечественные эндокринологи подчеркивают, что фактическое потребление йода населением горных районов страны составляет в среднем 42%, а низменных районов – 61% в сутки от необходимого его количества. По данным ЮНИСЕФ (2010), ежегодно в Украине рождается 50 000 детей с замедлением умственного развития, обусловленным пренатальным дефицитом йода. Кроме того, 37,3% женщин детородного возраста ничего не знают о значении йода для собственного здоровья и здоровья будущего ребенка. Только 1% беременных знают, что дефицит этого нутриента во время беременности может привести к необратимым изменениям в развитии головного мозга ребенка. Необходимо отметить еще один важный факт: уровень потребления йодированной соли в Украине является одним из самых

низких в Европе – чуть больше 20% семей используют в своем рационе этот продукт. Сравнив данный показатель с рекомендованным ВОЗ потреблением йодированной соли, необходимым для устранения дефицита йода (90%), становится ясно, что решение проблемы йоддефицитных заболеваний в Украине потребует еще много времени.

### Много – вредно

В настоящее время нет четкого единого мнения экспертов относительно безопасности приема высоких доз йода. Многие эндокринологи рекомендуют потребление большого количества природных источников йода (морские водоросли, печень трески и др.), утверждая, что данная мера является полезной и безопасной. Эксперты Британской ассоциации диетологов, напротив, считают такой подход недопустимым и выступают против использования пищевых добавок, созданных на основе бурых и морских водорослей, потому что они могут содержать чрезвычайно большое количество йода. Увеличение концентрации йода в сыворотке крови может проявляться сухостью во рту, тошнотой, рвотой, а в некоторых случаях – субклиническим гипертиреозом.

### Оптимизация йодного статуса

Некоторые эксперты рекомендуют начинать нормализацию содержания йода в организме, увеличив потребление продуктов, которые являются идеальными естественными источниками этого микроэлемента: морских водорослей и спирулины, а также других морепродуктов (гребешки, сардины, креветки). Профессор В. Меркола (2015) советует ограничить поступление в организм продуктов, богатых бромом, а также тщательно мыть овощи и фрукты, чтобы минимизировать влияние брома и пестицидов. Среди других рекомендаций этого специалиста по нормализации содержания йода в организме можно особо выделить следующие:

- ешьте органическую пищу так часто, как это возможно;
- не храните продукты питания в пластиковых контейнерах: используйте стеклянную или керамическую посуду;
- старайтесь покупать органический хлеб из цельного зерна и муки;
- избегайте газированных напитков; пейте натуральные соки, отфильтрованную воду;
- если вы беременны, учитывайте, что некоторые пищевые добавки содержат йод. Принимая их, рассчитывайте общую суточную дозу йода так, чтобы она не превышала верхних нормативных значений.

По мнению экспертов ВОЗ, самым действенным способом профилактики йоддефицита и нормализации функции щитовидной железы является восстановление запасов йода в организме путем его дополнительного поступления. Наибольшее распространение получил такой метод профилактики, как йодирование соли, масла и других продуктов питания. Представители ВОЗ отмечают, что не всегда можно нивелировать дефицит йода при помощи йодированной соли. В таких случаях эксперты предусматривают возможность применения дополнительной стратегии, которая заключается в обеспечении поступления оптимальных

Таблиця 3. Количество стран в зависимости от йодного статуса (ВОЗ, 2012)

Количество йода в продуктах питания	2003	2007	2011
	Недостаточное		
тяжелый дефицит	1	0	0
умеренный дефицит	13	10	9
легкий дефицит	40	37	23
Адекватное	43	49	69
Более чем адекватное	24	27	36
Избыточное	5	7	11
Общее количество стран	192	193	193

Таблиця 4. Всемирный оценочный лист содержания йода в продуктах питания (2014)

Страна	Общая численность населения в 2014 г. (тыс.)	Количество семей, употребляющих йодированную соль (%)	Среднее содержание йода в моче (мкг/л)	Статус страны по содержанию йода
Беларусь	9308	85,4	169	Адекватное
Эстония	1284	–	65	Недостаточное
Казахстан	16 607	85,4	250	Более чем адекватное
Грузия	4323	99,9	321	Избыточное
Латвия	2041	–	110	Адекватное
Молдова	3461	44,3	165	Адекватное
Российская Федерация	142 468	–	78	Недостаточное
Украина	44 941	20,7	90	Недостаточное
Узбекистан	29 325	53,91	141	Адекватное

Таблиця 5. Рекомендуемые суточные и ежегодные дозы дополнительного приема йода (ВОЗ, 2007)

Популяция	Суточная доза йода (мкг/сут)	Однократная ежегодная доза йодированного масла (мг/год)
Беременные	250	400
Кормящие	250	400
Женщины репродуктивного возраста (15-49 лет)	150	400
Дети младше 2 лет	90	200



Рис. 1. Карта йоддефицита в Украине (по материалам Thygo.info, 2013)

количество этого микроэлемента. Подавляющему большинству населения, беременным и кормящим женщинам следует рекомендовать дополнительный прием йода в виде пищевых добавок до тех пор, пока программа, основанная на профилактическом применении йодированной соли, не начнет работать в полную силу. В соответствии с действующими рекомендациями ВОЗ, предусматриваются следующие нормы суточного и ежегодного потребления йода (табл. 5).

Как правило, дополнительная стратегия насыщения организма йодом предполагает использование таблетированных форм калия йодида. Этот йодсодержащий препарат применяется для профилактики дефицита йода и эндемического зоба у младенцев, детей раннего возраста, подростков, взрослых, а также беременных и кормящих матерей. Применение калия йодида возможно также у пожилых больных, которые, с одной стороны, нуждаются в повышении содержания йода в сыворотке крови, а с другой – заинтересованы в снижении потребления поваренной соли с целью нормализации уровня артериального давления.

Отечественные специалисты имеют уникальную возможность следовать рекомендациям ВОЗ, используя для этой цели качественный препарат, известный под торговым названием Йодомарин® (производство компании «Берлин-Хеми/Менарини»). В каждой таблетке этого лекарственного средства содержится 100 или 200 мкг калия йодида, что позволяет полностью обеспечить суточную потребность детского и взрослого организма в этом микроэlemente. Йодомарин® может использоваться разными категориями населения как для групповой, так и для индивидуальной йодной профилактики.

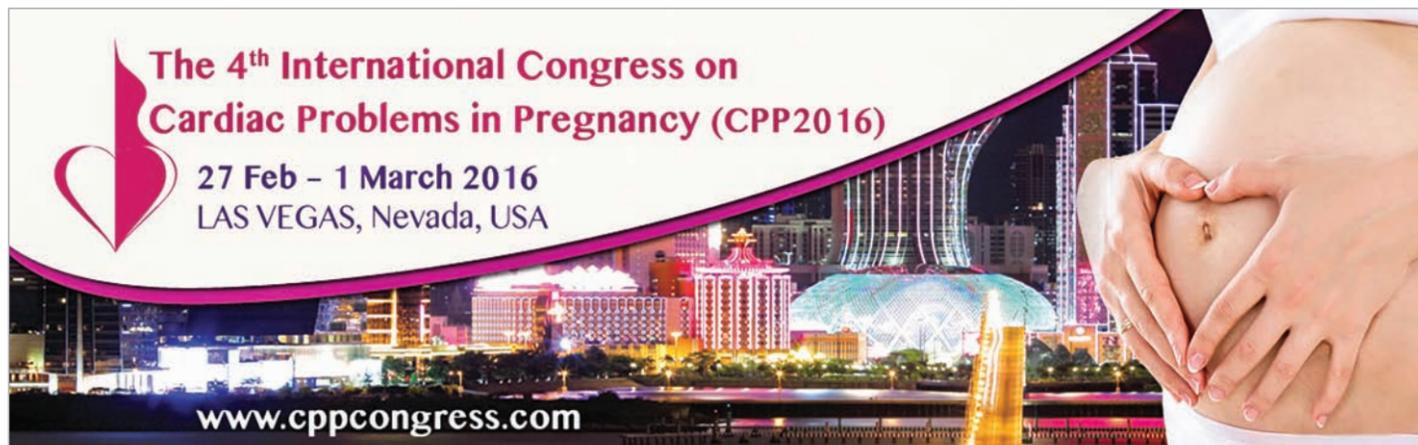
Российские специалисты под руководством Н.Ю. Свириденко (2003) использовали Йодомарин® для профилактики йоддефицита в группах высокого риска развития данной патологии: у детей, подростков, беременных и кормящих женщин, рекомендуя им регулярный длительный прием препарата Йодомарин®, содержащего физиологическую дозу йода – 100 или 200 мкг/сут. Также эти ученые назначали Йодомарин® пациентам, перенесшим оперативное вмешательство по поводу узлового коллоидного зоба (двухстороннюю субтотальную резекцию щитовидной железы). Этим пациентам препарат назначался для предупреждения рецидива зоба. Наблюдая за больными на протяжении 6-12 мес, Н.Ю. Свириденко и коллеги пришли к выводу, что регулярное восполнение йодного дефицита при помощи калия йодида предупреждает развитие диффузных и узловых форм зоба и функциональных нарушений щитовидной железы в дальнейшем.

Отечественные эндокринологи также имеют богатый клинический опыт применения этого препарата. Например, В.И. Паньков и соавт. (2006) использовали Йодомарин® для лечения и профилактики эндемического зоба у жителей районов с легким и умеренным йоддефицитом. Исследователи доказали, что прием 100 мг препарата Йодомарин® нормализует у детей показатели экскреции йода с мочой, не провоцируя появления побочных эффектов. По мнению В.И. Панькова, для лечения диффузного эндемического зоба у детей, проживающих в условиях йодной недостаточности, следует использовать Йодомарин® в дозе 100-150 мкг/сут.

Таким образом, дефицит йода – это проблема отечественного и мирового здравоохранения, затрагивающая умственное развитие детей. Ее решение не требует больших экономических затрат и кроется в ежедневном применении йодированных продуктов или, при наличии показаний, калия йодида. Основной составляющей успешной профилактики йоддефицитных состояний является применение препарата Йодомарин®, содержащего физиологическую дозу йода.

# IV Международный конгресс «Сердечно-сосудистые проблемы во время беременности»

27 февраля – 1 марта 2016 года, Лас-Вегас (Невада, США)



Международный конгресс «Сердечно-сосудистые проблемы во время беременности» проводится раз в два года и относится к одним из самых важных событий для каждого специалиста в области акушерской кардиологии. I Международный конгресс по кардиологическим проблемам беременности состоялся в 2010 году в г. Валенсии (Испания), II – в 2012 году в г. Берлине (Германия) и III – в 2014 году в г. Венеции (Италия). В 2012 году в г. Берлине Украина впервые приняла участие в работе данного Конгресса, в рамках которого были представлены результаты исследований разных стран по внедрению дополнений к рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению беременных пациенток с кардиоваскулярной патологией (ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy «The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology»), с которыми впервые врачи и научные сотрудники были ознакомлены в 2011 году на конгрессе Европейского общества кардиологов в Париже.

В данных рекомендациях принципиально новым был концепт о мультидисциплинарном подходе к решению проблем беременности и сердечно-сосудистой патологии. Руководства ESC (2011) предназначены не только для повышения уровня знаний об особенностях физиологических изменений сердечно-сосудистой системы при беременности для врачей, не связанных непосредственно с оказанием специализированной перинатальной помощи больным с кардиологическими нарушениями, но и для акушеров-гинекологов, связанных с решением проблем данной категории экстрагенитальной патологии у беременных. В данных рекомендациях также были представлены четкие алгоритмы обследования, оценки риска, ведения беременности, родов и послеродового периода при определенной патологии сердца и сосудов (врожденных и приобретенных пороков, перипартальной кардиомиопатии и др.). Опубликованные в данных руководствах алгоритмы действий при неотложных ситуациях основывались на результатах многоцентровых исследований с высоким уровнем доказательности.

Кроме того, одним из безусловных достижений в области междисциплинарных подходов стало оказание необходимой перинатальной помощи в условиях кардио-торакального хирургического стационара, что можно рассматривать в качестве основного резерва снижения частоты тяжелой материнской заболеваемости и смертности.

Все предыдущие съезды охватывали широкий круг вопросов, связанных с различными аспектами сохранения здоровья матери и плода при патологии сердечно-сосудистой системы на фоне беременности. При этом программа каждого конгресса планировалась так, чтобы и лидеры мнения и специалисты в разных областях пополнили свои знания и поделились опытом для дальнейшего развития сотрудничества.

Основной целью IV Международного конгресса (CPP, 2016) являлось продвижение знаний и опыта специалистов в области здравоохранения по всему

миру с помощью обмена информацией и совместного анализа уникальных клинических случаев. В итоге участниками мероприятия были разработаны направления дальнейших фундаментальных и клинических исследований, а также приняты решения об обновлении рекомендаций по ведению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности и послеродового периода.

В 2012 г. президиум Национальной академии медицинских наук Украины утвердил тему научно-исследовательской работы «Изучение механизмов перинатальных осложнений у женщин с сердечной недостаточностью на фоне врожденных пороков сердца». В реализации этого проекта приняли участие специалисты ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» и Национального научного центра ГУ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины.

В это же время в рамках программы межсекторального взаимодействия была создана мультидисциплинарная команда ведущих специалистов отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» и ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины»,



Президент IV Международного конгресса CPP 2016 профессор Uri Elkayam (США) обращается к участникам со вступительным словом

под руководством член-корреспондента НАМН Украины, начальника лечебно-организационного управления НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора В.В. Лазоршинца.

В 2014 г. в Венеции были доложены первые результаты деятельности мультидисциплинарной команды, а в 2016 г. – данные о трех направлениях деятельности специалистов, работающих в научно-практическом проекте «акушерская кардиология» (концепт член-корреспондента НАМН Украины В.В. Лазоршинца):

- ♦ организационно-методическом – Национальный проект «Остановим эпидемию сердечно-сосудистых катастроф», который охватил все без исключения регионы Украины, включая Луганскую и Донецкую области;

- ♦ научном – совместная научно-исследовательская работа «Научное обоснование и разработка алгоритма оказания специализированной перинатальной и кардиохирургической помощи беременным с тяжелой сердечно-сосудистой патологией в составе мультидисциплинарной команды», проведенная отечественными специалистами ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» и ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины»;

- ♦ клиническом – данные по оказанию перинатальной помощи в условиях кардио-торакального хирургического стационара 31 пациентке с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, в том числе о выполнении ряда кардиохирургических операций во время беременности, симультанно с родоразрешением и в послеродовом периоде; в особо тяжелых случаях оперативные вмешательства проходили в условиях использования аппарата искусственного кровообращения.

В секции Rapid fire руководителем отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктором медицинских наук, профессором Ю.В. Давыдовой



Выступление профессора Ю.В. Давыдовой (Украина)

были представлены два устных доклада: «Мультидисциплинарный подход к перинатальному и кардиологическому сопровождению беременных с патологией аорты» (The multidisciplinary approach for perinatal and cardiac management in pregnant with the pathology of the aorta; V. Lazorshinets, Iu. Davydova, V. Kravchenko, B. Cherpak, A. Limanskaya, S. Siromakha, K. Rudenko) и «Профилактика эндотелиальной дисфункции у беременных с гипертензивными расстройствами и сопутствующей патологией» (The prophylactics of endothelial dysfunction in pregnant with hypertensive disorders and coexisting pathology; Iu. Davydova, A. Limanskaya, A. Ogorodnyk, K. Apresova, L. Butenko, A. Mokrik, E. Shevchuk).

Результаты исследований, представленные в презентациях были высоко оценены президентом Конгресса Uri Elkayam (США), вице-президентом Конгресса профессором А. Shotan (Израиль), лидером мнения профессором Р. Pieper (Нидерланды), а также ведущими специалистами Франции, Италии, Испании и Германии. Особое внимание президент и вице-президент Конгресса акцентировали на том, что в Украине за небольшой промежуток времени была создана современная эффективная модель оказания специализированной перинатальной помощи кардиологическим пациентам, отвечающая всем международным стандартам.

# Акушерская кардиология: плечом к плечу

**Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), бесспорно, являются одной из основных проблем современной медицины во всем мире. При этом особо сложную междисциплинарную проблему представляет ведение пациенток с ССЗ во время беременности и родоразрешения. К сожалению, в настоящее время распространенность ССЗ как экстрагенитальной патологии беременных продолжает неуклонно расти, что связано как с увеличением возраста матерей и наличием у них известных факторов риска (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь и т.д.), так и с достижением фертильного возраста женщинами, которые еще в детстве были прооперированы по поводу сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим растет и необходимость в разработке новых подходов и методов оказания специализированной помощи данной категории пациенток с участием врачей разных специальностей.**

25 марта 2016 года в г. Киеве состоялась первая в Украине научно-практическая конференция «Акушерская кардиология – вызов XXI столетия», в которой приняли участие около 200 отечественных специалистов: акушеров-гинекологов, педиатров, кардиологов и кардиохирургов из разных регионов Украины. Основной темой данного форума стало обсуждение последних достижений и разработок мультидисциплинарной команды в организации оказания специализированной помощи беременным с сердечно-сосудистой патологией. Напомним, что система мультидисциплинарного подхода была введена в Украине в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов еще в 2013 г. С тех пор ведущие специалисты ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» и Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины продолжают успешно внедрять передовые разработки и совершенствовать подходы к оказанию медицинской помощи беременным с ССЗ, тем самым внося весомый вклад в снижение показателей материнской и фетальной смертности.

Кроме того, в рамках конференции проводилось ультразвуковое обследование беременных с пороками сердца и магистральных сосудов. Желающих пройти такое обследование консультировали научный руководитель отделения лучевой диагностики и пренатальной кардиологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Ирина Сергеевна Лукьянова и заведующий лабораторией ультразвуковой диагностики Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины, кандидат медицинских наук Вячеслав Михайлович Бешляга.



В рамках торжественного открытия со вступительным словом выступил новоизбранный президент НАМН Украины, академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор **Виталий Иванович Цимбалюк**. В своем обращении к участникам конференции он отметил, что в это непростое для Украины

время существует особая необходимость в укреплении и развитии междисциплинарных подходов к оказанию медицинской помощи беременным. Поэтому проведение таких конференций играет очень важную роль для всех отечественных специалистов, которые сталкиваются в своей практике с ведением беременных пациенток с различными видами экстрагенитальной патологии.

Работу конференции открыл директор Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор **Василий Васильевич Лазоришинец**. В своем выступлении он рассказал об истории формирования, основных целях и перспективах дальнейшего развития акушерской кардиологии.



– Акушерская кардиология (плановая или неотложная) – направление в акушерстве, перинатологии, педиатрии, кардиологии и кардиохирургии, которое охватывает весь спектр оказания квалифицированной помощи беременным и новорожденным с сердечно-сосудистой патологией на этапах планирования беременности, гестации, родов и в послеродовом периоде.

История развития акушерской кардиологии ведет свое начало с 1952 г. (год появления первых публикаций о проведении закрытых комиссуротомий у беременных). В 1958 г. R. Leyse впервые применил аппарат искусственного кровообращения при операции на открытом сердце у женщины с аортальным стенозом, находившейся на 18-й неделе беременности. Но именно операции с применением искусственного кровообращения долгое время представляли собой неразрешимую проблему в связи с высоким показателем летальности и фетальной смертности.

Постепенно, по мере усовершенствования оперативных методик, наркоза, аппаратов и подходов к использованию искусственного кровообращения, расширялся спектр хирургических вмешательств, проводимых у беременных. Со временем стало возможным оперирование открытых артериальных протоков. Соответственно, начали применяться хирургические



Профессор И.С. Лукьянова (на фото сверху) и к. мед. н. В.М. Бешляга (на фото внизу) проводят УЗИ



Президиум конференции

методы лечения нарушений сердечного ритма, стеноза устья аорты и легочной артерии, недостаточности клапанов, септальных дефектов и аневризмы аорты.

В Украине первые операции на сердце у беременных проводились еще в середине 1980-х. До сегодняшнего дня их делают только в двух областных центрах: в Киеве и во Львове.

ССЗ представляют собой весьма распространенную экстрагенитальную патологию у беременных и являются одной из основных причин материнской смертности. У 1-3% беременных патология сердца диагностируется как на момент наступления беременности, так и во время ее течения. «Старение» беременных (патология коронарных сосудов) повышает актуальность данной проблемы. Несмотря на то что значительное количество женщин, прооперированных по причине кардиальной патологии, достигли фертильного возраста, показатели материнской и фетальной смертности после операций на сердце до сих пор остаются высокими.

Благодаря тесному сотрудничеству Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины и ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» в 2012-2013 гг. в соответствии с рекомендациями ESG были разработаны протоколы оказания кардиохирургической и перинатальной помощи беременным, транспортировки беременных, рожениц и новорожденных, а также создана отечественная мультидисциплинарная команда. Дальнейшее развитие акушерской кардиологии имеет ряд перспектив.

1. Активное сотрудничество с региональными специалистами – акушерами-гинекологами, семейными врачами, неонатологами, педиатрами – с целью создания мультидисциплинарной команды акушерской кардиологии.

2. Организация ведения родов у беременных с пренатально-диагностированными критическими врожденными пороками сердца плода непосредственно в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины с последующим неотложным оперативным вмешательством.

3. Дальнейшая разработка методик кардиоинтервенционных вмешательств во время беременности.

4. Фетальная кардиохирургия.

5. Сопровождение реестров «Врожденные пороки сердца» и «Перипартальная кардиомиопатия».



Темой следующего доклада, который, безусловно, представляет значительный интерес для практикующих акушеров-гинекологов, стали современные аспекты перинатального ведения беременных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. В своем выступлении **руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна Давыдова** не только расставила основные акценты

Продолжение на стр. 18.

# Акушерская кардиология: плечом к плечу

Продолжение. Начало на стр. 17.

в вопросе оказания качественной медицинской помощи беременным, но и помогла аудитории разобратся в структуре ее организации.

— Актуальность проблемы сердечно-сосудистой патологии определяется множеством факторов. К наиболее значимым для современной акушерской кардиологии можно отнести следующие из них:

- высокие показатели смертности: в то время как от рака молочной железы в мире в год умирает в среднем 42 тыс. женщин, от сердечно-сосудистой патологии — 366 тыс. (одна из трех женщин, умерших в возрасте старше 25 лет);

- высокая популяризация применения репродуктивных технологий у категории пациенток в перименопаузальном и менопаузальном периодах: согласно последним данным, за 2012-2013 гг. число родов в возрасте 45-49 лет во всем мире увеличилось на 14%, а в возрасте более 50 лет — на 40%.

На сегодняшний день, несмотря на наличие клинических протоколов по антенатальному наблюдению (приказ Министерства здравоохранения Украины от 15.07.2011 № 417) и дополнений к ним (приказ Министерства здравоохранения Украины от 28.01.2011 № 42), а также протоколов по регионализации перинатальной помощи (приказ Министерства здравоохранения Украины от 31.10.2011 № 726), в Украине отмечается значительный дефицит нормативной базы по оказанию перинатальной и кардиохирургической помощи в кардиоторакальном отделении и регистров женщин репродуктивного возраста с врожденной патологией сердца и кардиомиопатией. При этом 1-е место в структуре материнской смертности занимает экстрагенитальная патология, а 2-е — тромбоемболические осложнения.

Создание междисциплинарной команды акушерской кардиологии позволило нам за 3 года значительно изменить подход к организации оказания квалифицированной помощи беременным с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. Строгое соблюдение последовательности разработанных этапов дает возможность снизить частоту материнской смертности и перинатальной заболеваемости и смертности.

1. Преконцепционная профилактика основана на правильно подобранных методах диагностики и тщательном сборе анамнеза. Фактически любая патология может быть выявлена и устранена на этапе планирования беременности, что позволяет значительно снизить риск развития тяжелых осложнений и материнской смертности как во время самой беременности, так и при родоразрешении.

2. Стратификация риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений в 1-м триместре беременности предназначена для проведения полноценной диагностики и мониторинга, а также выбора учреждения, в котором будет осуществляться дальнейшее наблюдение, родоразрешение и лечение. На данном этапе для стандартизации оказания помощи (обследование, лечение, родоразрешение) крайне необходим мультидисциплинарный подход. Нормативная документация, способствующая слаженному взаимодействию всех инстанций акушерской кардиологии, представлена в Международных рекомендациях (ESC Cardio, 2011), Национальном (2011) и локальном протоколах (2014).

3. Оценка предикторов развития акушерской патологии (кровотечение, преэклампсия, преждевременные роды, тромбоемболические осложнения) — внедрение в практику последних научных разработок по определению основных маркеров и методов диагностики: растворимые рецепторы трансферрина, насыщение сыворотки трансферрином, фактор роста эндотелия сосудов, плацентарный фактор роста, растворимая fms-подобная тирозинкиназа, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, динамическая цервикометрия, оценка риска тромбоемболических осложнений по шкале Schoenbeck.



Участники конференции с интересом слушают доклады ведущих экспертов в области акушерской кардиологии

4. Модификация терапии, пренатальная диагностика, оценка результатов инструментальных методов диагностики, биомаркеров подразумевает смену антигипертензивной терапии. Как известно, при применении  $\beta$ -блокаторов существует риск задержки внутриутробного развития плода, поэтому требуется проведение динамического контроля показателей фетометрии и доплер-УЗИ. Отдельно стоит выделить целесообразность контроля концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его прогормона (proBNP) у беременных женщин. Так, при уровне BNP >100 пг/мл в первой половине беременности повышен риск досрочного родоразрешения, при BNP >130 пг/мл существует риск усугубления сердечной недостаточности.

5. Определение места, срока и способа родоразрешения. На сегодняшний день существует возможность оперативного вмешательства во время беременности у женщин с патологией аорты и есть все основания рассчитывать на благоприятный перинатальный исход. Для этого следует выделить группу беременных со специальными потребностями, у которых отмечается высокая вероятность экстренного кардиохирургического вмешательства во время беременности, родов и перинатального периода. Кроме того, у данной группы пациенток существует высокая вероятность протезирования/репротезирования, установки имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов, применения интервенционных технологий и крайняя необходимость в интенсивной терапии в условиях кардиохирургического стационара, в ряде случаев — использование технологии экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Таким образом, результаты работы междисциплинарной команды могут рассматриваться как резерв снижения материнской и перинатальной смертности. Кроме того, на сегодняшний день уже разработаны и активно применяются в клинической практике принципы кардиохирургических вмешательств во время беременности, особенно проводимых в условиях искусственного кровообращения, а также внедрены локальные протоколы оказания экстренной кардиохирургической и перинатальной помощи беременным с особыми потребностями и новорожденным с тяжелыми врожденными пороками сердца.



Об экстренной кардиохирургической и акушерской тактике ведения беременных группы высокого кардиального риска рассказал член Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Украины и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов, главный врач Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины, кандидат медицинских наук Сергей Олегович Сиромаха.

— Высокие и стабильные показатели качества плановой кардиохирургической помощи основываются

на своевременности оказания высококвалифицированной неотложной и экстренной, а также мультидисциплинарной кардиохирургической помощи, в том числе и симультанной хирургии.

Выдающийся отечественный кардиохирург, академик Г.В. Кнышов утверждал, что несвоевременность оказания медицинской помощи с большой долей вероятности может стать причиной фатального нарушения кровообращения и смерти пациента. Поэтому следует четко понимать разницу между экстренной и неотложной кардиохирургией.

- Экстренная кардиохирургия — вид высокоспециализированной хирургической помощи, которую следует оказывать сразу после постановки окончательного диагноза.

- Неотложная кардиохирургия заключается в оказании хирургической помощи на протяжении 24 ч после возникновения (или выявления) угрожающего жизни состояния.

Кроме того, следует понимать, что во время беременности такие заболевания, как врожденные или приобретенные аномалии сердечно-сосудистой системы или нарушения ритма сердца, требуют экстренного хирургического вмешательства. Из этого следует, что для оказания квалифицированной экстренной помощи специализированной мультидисциплинарной командой «акушерская кардиология» на ранних этапах наиболее рациональным подходом является стратификация риска посредством определения групп беременных женщин с особыми потребностями.

Согласно модифицированной классификации риска при беременности у пациенток с ССЗ (ВОЗ, 2014) следует рассматривать следующие классы риска, возникающего при вынашивании беременности, в зависимости от состояния здоровья женщины.

- Отсутствие увеличения риска материнской смертности и отсутствие (или незначительная вероятность) увеличения риска заболеваемости.
- Незначительное увеличение риска материнской смертности или умеренное увеличение риска заболеваемости.
- Значительное увеличение риска материнской смертности или высокая заболеваемость. Необходима консультация эксперта. Если принято решение о вынашивании беременности, пациентка должна находиться под тщательным наблюдением акушера-гинеколога и кардиолога во время беременности, родов и послеродового периода.
- Крайне высокий риск материнской смертности или заболеваемости. Беременность противопоказана. Если беременность наступила, возможность ее прерывания следует считать оправданной. Если все же принято решение о вынашивании беременности, ведение пациентки соответствует III классу.

Таким образом, в зависимости от класса риска и тяжести сердечно-сосудистой патологии беременным женщинам следует оказывать соответствующую квалифицированную медицинскую помощь.

- Консервативное лечение — пациенткам с патологией сердечно-сосудистой системы, которым не требуется кардиохирургическое вмешательство во время беременности, но которые должны находиться под мультидисциплинарным наблюдением.

- Условно-плановая кардиохирургия — беременным с патологией сердечно-сосудистой системы, которым необходимо проведение кардиохирургического вмешательства в условно-плановом порядке на сроках беременности 13-28 недель с последующим вынашиванием и родоразрешением. К данным заболеваниям относятся:

- синдром Марфана (аневризма аорты более 50 мм в диаметре);
- некорригированный порок сердца с выраженной обструкцией левых отделов (коарктация аорты, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия);
- медикаментозно-резистентные нарушения ритма сердца, которые могут представлять угрозу для жизни во время родов и в раннем послеродовом периоде;
- критические приобретенные пороки сердца.

• Экстренная и неотложная кардиохирургия – беременным с патологией сердечно-сосудистой системы, которым крайне необходимо экстренное или неотложное кардиохирургическое вмешательство на любом сроке беременности (с последующим вынашиванием и родоразрешением) или в перинатальном периоде. К данным заболеваниям относятся:

- тромбоз искусственного клапана сердца;
- высокий риск тромбоэмболии легочной артерии;
- острый коронарный синдром;
- острое расслоение аорты;
- нарушения ритма сердца, угрожающие жизни;
- критические приобретенные пороки сердца с клиническими проявлениями и выраженной сердечной недостаточностью;
- острый инфекционный эндокардит при наличии массивных подвижных вегетаций;
- наличие миксомы с выраженной клинической симптоматикой.

Мультидисциплинарная помощь беременным с особыми потребностями позволяет значительно снизить риск смертности и инвалидизации матери и ребенка. Необходимым условием ведения беременных с кардиальной патологией является межсекторальное взаимодействие акушеров-гинекологов и кардиологов. В мультидисциплинарную команду для ведения пациенток с кардиальной патологией, угрожающей их жизни, должен быть включен кардиохирург. Проведение кардиохирургических вмешательств у беременных с кардиальной патологией высокого риска является безопасным для матери и плода при условии соблюдения определенных параметров искусственного кровообращения и методов анестезии.



В своем выступлении **ведущий научный сотрудник отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Алиса Юрьевна Лиманская** рассказала об ассоциированной с беременностью сердечно-сосудистой патологии у женщин с гипертензивными гестационными осложнениями в анамнезе, в частности с преэклампсией.

– ССЗ занимают 1-е место в структуре причин смерти женщин в возрасте старше 25 лет. При этом около 56% госпитализаций осуществляются по причине неспецифической боли в грудной клетке, а 62,6% смертей женщин происходят из-за сердечной недостаточности. Следует отметить, что при лечении ССЗ имеют место гендерные различия. Так, несмотря на то что женщины чаще умирают от ССЗ, они в меньшей мере получают имеющиеся в арсенале врачей средства высокотехнологического лечения. Пациенткам женского пола проводится:

- 33% от общего числа выполняемых ангиопластик, стентирования и операций с применением аппарата искусственного кровообращения;
- 28% операций по имплантации дефибрилляторов;
- 36% операций на открытом сердце.

Кроме того, женщины составляют только 25% от общего числа участников клинических исследований, проводимых с целью изучения тех или иных аспектов диагностики и лечения ССЗ.

Только в 2011 г. классификация факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин была дополнена преэклампсией (*de novo*, сочетанная) и гипертензией (гестационная, хроническая) в анамнезе. По данным исследования L. Mosca и соавт. (2011), частота всех видов гестационных гипертензивных осложнений в период 1998–2006 гг. значительно увеличилась и составляет 6–8% от числа всех беременностей. Беременность в некотором роде является стресс-тестом для выявления «слабых звеньев метаболизма». При этом преэклампсия представляет собой фактор риска развития

не только метаболического синдрома, но и ССЗ в более позднем возрасте. Исходя из того что основной патогенетический механизм преэклампсии – эндотелиальная дисфункция, ее профилактика должна проводиться в период возможного достижения максимальной эффективности (преконцепционный период, I триместр беременности).

Контроль преэклампсии следует осуществлять в соответствии с современным подходом к лечению и диагностике данной патологии:

- родоразрешение должно проводиться на любом сроке беременности при установлении диагноза тяжелой преэклампсии;
- основными целями лечения являются стабилизация состояния беременной, профилактика респираторного дистресс-синдрома плода и контроль гипертензии;
- обязательным условием является оценка состояния сердечно-сосудистой системы, выяснение возможных причин эндотелиальной дисфункции;
- при последующих беременностях необходимо проводить оценку риска и профилактику повторной преэклампсии;
- в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах также требуется проводить оценку риска и профилактику возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

У женщин, перенесших преэклампсию (или другой материнский плацентарный синдром), значительно возрастает риск развития ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, тромбоэмболических осложнений в долгосрочной перспективе, однако абсолютный риск достаточно низок и проявляется не сразу. Наиболее высокий долгосрочный риск развития ССЗ отмечается у женщин с преэклампсией, задержкой внутриутробного развития, проявлениями аномальной плацентации или преждевременными родами в анамнезе.



Об особенностях состояния сердечно-сосудистой системы у беременных женщин с перипартальной кардиомиопатией рассказал **главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Хирургия сердца и магистральных сосудов у взрослых», заведующий отделением хирургического лечения сердечной недостаточности и механической поддержки сердца и легких, заместитель главного врача Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины, доктор медицинских наук Константин Владимирович Руденко**.

– Тема кардиомиопатий является одной из самых важных и приоритетных для деятельности Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины. Перипартальная (послеродовая) кардиомиопатия – это форма дилатационной кардиомиопатии, для которой характерно развитие признаков сердечной недостаточности вследствие систолической дисфункции левого желудочка. На сегодняшний день достаточно сложно дифференцировать



В операционной член-корреспондент НАМН Украины В.В. Лазоришинец

дилатационную кардиомиопатию, миокардит (острый или хронический) и перипартальную кардиомиопатию. Согласно последним представлениям о данной группе кардиологических заболеваний диагноз перипартальной кардиомиопатии следует верифицировать при наличии соответствующей симптоматики у женщин в период от последнего месяца беременности до 5 месяцев после родов. На более ранних сроках беременности принято рассматривать кардиомиопатию как связанную с беременностью.

Распространенность перипартальной кардиомиопатии среди населения большинства стран относительно низкая – 1 случай на 1300–15000 рождений. Однако в некоторых странах (Республика Гаити) этот показатель составляет около 1 случая на 300 женщин, родивших живых детей. Тем не менее причины такого демографического различия до сих пор остаются невыясненными.

Этиология перипартальной кардиомиопатии имеет множество спорных моментов, однако доподлинно неизвестна. Так, с одной стороны, причинами развития данной патологии могут являться перенесенные ранее инфекционные, вирусные или аутоиммунные заболевания, а с другой – патологические реакции женского организма на гемодинамические изменения во время беременности и генетическая предрасположенность. В этом контексте отдельно следует рассматривать нарушения метаболизма пролактина, а именно пролактина 16. Как известно, данная фракция пролактина относится к ингибиторам ангиогенеза и оказывает негативное влияние на ткани сердца. Данная теория на сегодняшний день является наиболее актуальной, поэтому при выборе метода лечения перипартальной кардиомиопатии следует учитывать необходимость назначения препаратов, действие которых направлено на угнетение трансформации пролактина 23 в пролактин 16 под действием стрессовых факторов во время беременности.

Диагностика заболевания помимо стандартных методик (электрокардиография, эхокардиография) должна включать анализ крови на TORCH-инфекцию, уровней BNP и тропонина Т. Кроме того, для дифференциальной диагностики перипартальной кардиомиопатии с миокардитом рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии с контрастированием гадолинием.

На сегодняшний день в Украине применяются следующие методы лечения перипартальной кардиомиопатии:

- медикаментозная терапия (β-адреноблокаторы, нитраты, гидралазин, дигоксин, тиазидные или петлевые диуретики);
- электрофизиологические методы (каскадный плазмаферез, кардиоресинхронизирующая терапия);
- хирургические методы (операции на клапанах, имплантация искусственных желудочков или трансплантация сердца).

Женщинам с тяжелыми формами недостаточности митрального или трехстворчатого клапана и дилатацией левого желудочка рекомендуется проведение хирургического лечения.

Следует отметить, что 5-летняя выживаемость пациенток с перипартальной кардиомиопатией составляет 94%, однако значительно снижается у женщин со стойкими симптомами сердечной недостаточности на протяжении от 6 мес до 1 года после родоразрешения.

Безусловно, пациентки с любой сердечно-сосудистой патологией требуют наблюдения не только врача-кардиолога или акушера-гинеколога. Именно благодаря тесному взаимодействию специалистов из ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» и Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины и постоянному усовершенствованию работы мультидисциплинарной команды результаты лечения такой тяжелой патологии, как перипартальная кардиомиопатия, удалось значительно улучшить.

Подготовил **Антон Вовчек**



В 2014 г. я и мои коллеги провели метаанализ статей, найденных в базах данных EMBASE и Ovid MEDLINE, с использованием терминов: прогестagens, микронизированный прогестерон, 17-ОН прогестерон, дидрогестерон. Публикации ограничивались клиническими данными. В результате исследований с 17-ОН прогестероном или микронизированным прогестероном не было обнаружено. При этом было найдено 13 публикаций с применением дидрогестерона у 509 пациенток. Из них 2 работы представляли собой двойные слепые исследования, 1 – рандомизированное, 1 – квази-рандомизированное и 1 – нерандомизированное исследование (H. Саг, 2014). Результаты данного обзора показывают достоверное снижение на 29% шансов частоты выкидышей при применении дидрогестерона по сравнению со стандартной терапией (ДИ 0,13-0,65).

Согласно данным нескольких исследований, для требуемого эффекта необходимо назначение дидрогестерона в дозе в 10-20 раз меньшей, чем микронизированного прогестерона (Schindler, 2003; Stanezwyk, 2013).

В другом исследовании (El Zibdeh, 2005) было изучено влияние дидрогестерона (10 мг дважды в день) в сравнении с ХГЧ (5000 МЕ каждые 4 дня) и плацебо у 180 женщин с идиопатическим ПНБ. Лечение назначалось после установления факта наступления беременности и продолжалось до 12 недель. Как показали его результаты, применение дидрогестерона достоверно увеличивает ( $p=0,028$ ) вероятность успешного

родоразрешения в сравнении с отсутствием лечения.

В то же время в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании PROMISE было изучено влияние микронизированного прогестерона на увеличение частоты живорождений у 836 женщин с привычным невынашиванием беременности (Soomarasamy, 2015). Пациентки были рандомизированы на две группы: получавшие микронизированный прогестерон ( $n=404$ ) и получавшие плацебо ( $n=432$ ). Как показали результаты исследования, частота живорождений в обеих группах не отличалась – 65,8% в группе микронизированного прогестерона против 63,8% – в группе плацебо (РД 1,04; 95% ДИ 0,94-1,15). Следовательно, применение микронизированного прогестерона при привычном невынашивании беременности не дает никаких преимуществ ни в отношении снижения риска прерывания беременности, ни в увеличении вероятности живорождения.

Известно, что одним из основных факторов определяющих вероятность жизнеспособной беременности, является уровень прогестерона. Так, при единичном определении уровня прогестерона  $\geq 25$  нг/мл вероятность жизнеспособной беременности составляет 97% (Stovall, 1992). А при его дефиците – низкий уровень прогестерона в плазме ( $\leq 12$  нг/мл), сниженный индекс массы тела и старший возраст пациентки ассоциируются со значимым увеличением риска прерывания беременности (Arg, 2008).

Однако при определении уровня прогестерона всегда следует учитывать важные особенности. Поскольку секреция прогестерона носит пульсирующий характер, и кровь может быть взята на пике или в нижней точке, результаты могут отличаться в 10 раз (Abraham, 1974). Кроме того, уровень гормонов может быть в норме, но возможны гистологические нарушения, обусловленные недостаточным количеством прогестероновых рецепторов в эндометрии (например, после искусственного аборта). Аномалии эмбриона ассоциированы с низким уровнем ХГЧ, что также приводит к снижению синтеза прогестерона. Стоит понимать, что недостаточность прогестерона может рассматриваться скорее в качестве механизма, чем причины выкидыша, следовательно, диагноз и лечение должны быть эмпирическими.

Таким образом, определяя тактику лечения ПНБ, целесообразно остановить выбор именно на дидрогестероне (Дуфастон®), который имеет преимущества перед прогестероном в плане

фармакокинетики, безопасности, и удобства применения, и, что особенно важно, в виде доказанного клинического эффекта. Структурно и фармакологически он подобен эндогенному прогестерону, имеет более высокую биодоступность и аффинность к рецепторам, чем препараты прогестерона. Кроме того, дидрогестерон не оказывает андрогенного воздействия на плод, не подавляет синтез прогестерона в плаценте и имеет высокий профиль безопасности (Schindler 2008). С точки зрения комфорта пациентки, именно пероральный путь введения дидрогестерона является наиболее удобным, поскольку при вагинальном введении существует риск «вымывания» препарата, а при внутримышечном введении препаратов прогестерона, несмотря на более быстрое достижение высокой концентрации в крови, отмечается риск образования абсцессов и сильной боли в месте инъекции.

Подготовил **Антон Вовчек**

В своей клинической практике относительно невынашивания мы должны понимать, что:

- ✦ нет точного диагноза дефицита прогестерона, а дефекты плода и хромосомные aberrации могут исказить диагноз и результаты проводимых анализов;
- ✦ прогестерон выполняет множество функций во время беременности, но может работать только при живой беременности;
- ✦ дидрогестерон улучшает прогноз при привычном невынашивании и предотвращает развитие угрозы аборта, в то время как для микронизированного прогестерона нет доказательств его эффективности;
- ✦ и, конечно, медикаментозную терапию следует начинать до гибели плодного яйца.

## Анкета читателя

Здоров'я України  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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? .....

# Репродуктивна медицина в Україні – 25 лет успеха

Репродуктивна медицина является одной из самых востребованных и очень быстро развивающихся областей медицины. Вопросам репродуктивного здоровья, в частности лечению бесплодия и современным вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) в последнее время уделяется приоритетное внимание во всех развитых странах мира, в том числе и в Украине. Следует отметить, что за последние десятилетия репродуктивная медицина в нашей стране не только вышла на очень высокий уровень, но и продолжает стремительно развиваться в соответствии с международными стандартами.

26-28 мая 2016 года в г. Харькове при поддержке Украинской ассоциации репродуктивной медицины и Харьковского национального медицинского университета, а также при всесторонней помощи компании MSD, которая в этом году принимала участие в симпозиуме в качестве генерального спонсора, состоялся Международный симпозиум «Репродуктивная медицина в Украине – 25 лет успеха», который был посвящен 25-летию первого в Украине ребенка, зачатого и рожденного благодаря методикам экстракорпорального оплодотворения. Этот масштабный форум объединил всемирно известных экспертов в области репродуктологии и практикующих врачей из Украины и многих других стран мира (Израиля, Франции, Бельгии, Греции, Молдовы, Беларуси, Казахстана и др.). В частности, в этом году участие в работе симпозиума приняли такие всемирно известные ученые как Дов Фельдберг (Израиль) – профессор Тель-Авивского университета, вице-президент Всемирной ассоциации репродуктивной медицины (World Association of Reproductive Medicine – WARM); Маркос Мессегер (Испания) – директор по науке клиники IVI Valencia, один из ведущих специалистов в мире в области эмбриологии; Ги Кассуто (Франция) – профессор, эмбриолог, автор ведущих эмбриологических методик (IMSI).

Однако наиболее живой отклик среди слушателей нашли научные сессии с участием спикеров, появление которых стало возможным при поддержке компании MSD. Как в первый день мероприятия, так и в день сателлитного симпозиума MSD, 27 мая, лекции медицинского директора международной крупнейшей сети клиник репродуктивного здоровья IVI (Испания), профессора Антонио Рикена и медицинского директора Клиники репродуктивной медицины Свободного Университета г. Брюсселя (Бельгия), профессора Кристофа Блокия, сопровождались полными залами заинтересованных врачей и лидеров науки, а особенно ценными, по их мнению, являлись сессии вопросов-ответов. По времени эти сессии были такими же продолжительными, как и сами лекции.



Открыл симпозиум член президиума Украинской ассоциации репродуктивной медицины, директор Клиники репродуктивной медицины им. акад. В.И. Грищенко, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета, Николай Григорьевич Грищенко. В своем выступлении он подробно рассмотрел

основные вопросы, связанные с проблемой синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) в современной клинике ВРТ.

– На сегодняшний день для всего мирового сообщества врачей, связанных с репродуктивной медициной, существует ряд актуальных вопросов, касающихся синдрома СГЯ. И главный вопрос, на который следует в первую очередь дать ответ:

## ? – А существует ли проблема СГЯ?

– Согласно данным исследований, проведенных в разных странах за последние несколько лет, частота распространенности СГЯ сильно варьирует в зависимости от схем гормональной стимуляции, выборки пациентов (группа риска/общая популяция) и, как правило, не имеет тенденции к снижению. Кроме того, нельзя забывать и о затруднениях эпидемиологической оценки СГЯ, связанных с отсутствием единой классификации синдрома: практически во всех случаях гормональной стимуляции яичников каждый из сопутствующих симптомов может рассматриваться в качестве проявления СГЯ.

По данным Консорциума по мониторингу ВРТ Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (EIM ESHRE), частота случаев СГЯ в европейских странах за 2008 г. составила в среднем 1% (0,02-2,2%) от числа всех лечебных циклов ВРТ.

В нашей практике на базе Клиники репродуктивной медицины им. акад. В.И. Грищенко (г. Харьков) в 2012 г. было зарегистрировано 2,35% случаев СГЯ тяжелой и средней степени. Такой высокий показатель, как мы считаем, связан с ростом числа свежих циклов ВРТ и развитием вторичного СГЯ на фоне беременности.

Таким образом, приведенные данные указывают на то, что проблема СГЯ действительно существует и поэтому следует разобраться в следующем вопросе:

## ? – Какие существуют средства для профилактики СГЯ, применимы ли они на практике и будут ли они эффективными?

– Для проведения профилактики, прежде всего, следует определить вероятный риск развития СГЯ путем анализа маркеров овариального ответа при контролируемой стимуляции яичников (КСЯ). Поскольку овариальный ответ на гормональную стимуляцию значительно варьирует между индивидами, а у женщин одного возраста репродуктивный потенциал может отличаться, то и потенциальные маркеры должны соответствовать определенным критериям и иметь высокую прогностическую ценность.

Согласно данным E. Bosch и D. Ezcurra (2011), из всех доступных на сегодняшний день маркеров овариального ответа наибольшей информативностью относительно прогнозирования гиперответа, низкой изменчивостью между циклами и универсальностью применения у разных категорий пациенток (независимо от возраста или репродуктивного цикла) обладают: уровень антимюллера гормона (АМГ) и количество антральных фолликулов (КАФ).

В систематическом обзоре доступной литературы международных медицинских баз данных за 2013 г. (Medline, EMBASE, Cochrane, Web of Science), проведенном A. La Marca и S.K. Sunkara (2014), была оценена роль АМГ и КАФ в определении овариального ответа при КСЯ. Обзор литературы показал, что КАФ и АМГ, являются наиболее чувствительными маркерами овариального ответа, а потому как нельзя лучше подходят для планирования персонализированных протоколов КСЯ. Кроме того, анализ каждого из этих маркеров по отдельности характеризуется высокой точностью прогнозирования как при высоком, так и при низком ответе, а потому их можно считать взаимозаменяемыми.

В другом метаанализе данных 57 исследований, опубликованных в 32 медицинских базах данных, была изучена диагностическая значимость КАФ, уровней АМГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) при КСА у пациенток различных возрастных групп. Как показали результаты анализа прогностическая ценность уровня ФСГ в отношении развития гиперответа яичников у пациенток старших возрастных групп была значительно ниже, чем уровня АМГ и ФСГ (S.L. Broer et al., 2013).

Обобщая данные вышеприведенных метаанализов и учитывая наш клинический опыт, в качестве пороговых значений для прогнозирования гиперответа на КСЯ следует рассматривать уровень АМГ=3,57 нг/мл (чувствительность 82%, специфичность 89%), и КАФ – 14-16 фолликулов в обоих яичниках (чувствительность 94%, специфичность 83%). При определении высокого риска развития гиперответа следует выбрать наиболее эффективный метод первичной профилактики СГЯ.

На сегодняшний день наиболее рациональный подход к первичной профилактике СГЯ заключается

в назначении антагонистов и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в качестве средств первой линии КСЯ вплоть до этапа выбора триггера овуляции. При этом предпочтение в выборе того или иного до сих пор остается спорным вопросом. Однако, несмотря на отсутствие различий в эффективности применения агонистов и антагонистов ГнРГ в отношении частоты живорождений, существуют достоверные данные (уровень доказательности А) о снижении риска развития СГЯ при использовании в протоколах КСЯ именно антагонистов ГнРГ (H.G. Al-Inany et al., 2011).

С точки зрения доказательной медицины существует не так много точных предикторов риска развития СГЯ на этапе выбора триггера. Так, в исследованиях Esiner и соавт. (2005), Papanikolaou и соавт. (2006) было доказано, что не существует четкой границы при определении количества фолликулов в яичниках (10-35) в день назначения триггера, в данном случае – хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). При этом результат во многом зависит от оператора. В других исследованиях по определению уровня эстрадиола (3000-5000 пг/мл) в день назначения триггера авторы определили довольно низкую прогностическую ценность данного метода (73%) и пришли к выводу, что развитие СГЯ возможно как при низкой концентрации эстрадиола, так и при быстрых темпах ее роста – более чем в 2 раза за 2-3 дня (Aboulgar, 2003; Papanikolaou et al., 2006).

На основании этих данных и с учетом нашего клинического опыта мы рекомендуем для прогнозирования чрезмерного отклика на момент выбора триггера использовать в качестве пороговых значений уровень эстрадиола  $\geq 5000$  пг/мл и КАФ – 20 фолликулов в обоих яичниках.

## ? – Как повлияет назначение агонистов ГнРГ в качестве триггера овуляции на результативность ВРТ?

– При выборе триггера следует учитывать достоинства и недостатки каждой из доступных методик.

- Назначение агонистов ГнРГ: характеризуется высокой эффективностью в отношении предотвращения развития СГЯ; не рекомендуются для рутинного использования в свежих циклах за исключением случаев высокого риска СГЯ (Youssef et al., 2011; Griesinger et al., 2005; уровень доказательности А).

- Назначение рекомбинантного лютеинизирующего гормона (ЛГ): не является целесообразным, поскольку на сегодняшний день не существует практически применимой лекарственной формы (Emperaire and Edwards, 2004; уровень доказательности В).

- Назначение низких доз ХГЧ (до 5000 ЕД): достоверно не оказывает никакого влияния на эффективность циклов как с агонистами, так и с антагонистами ГнРГ (Wikland et al., 1995; Kolibianakis et al., 2007; уровень доказательности В).

- Назначение «двойного триггера» (агонист ГнРГ + 1000 ЕД ХГЧ): характеризуется снижением, но не полным устранением риска развития СГЯ; достоверно увеличивает частоту имплантации, беременности и родов (Griffin et al., 2012; Shapiro et al., 2008, 2011; уровень доказательности В).

- Использование рекомбинантного ХГЧ: достоверно не дает никаких преимуществ в отношении профилактики СГЯ (Youssef et al., 2011; уровень доказательности А).

Таким образом, из всех описанных методик назначение агонистов ГнРГ в качестве триггера овуляции имеет наиболее приемлемые характеристики в отношении эффективности и безопасности применения с высоким уровнем доказательности.

Как было показано в метаанализе D. Nasuzi и соавт. (2009), проведение КСЯ приводит к сбоям в активации транскрипции генов, отвечающих за нормальную

рецептивность эндометрия (способность к имплантации). Исходя из этого, авторы пришли к выводу, что при сниженной рецептивности эндометрия на фоне КСЯ следует избегать переноса свежих эмбрионов. При этом особое внимание следует уделить возможности реализации криопротоколов ЭКО (криоконсервация эмбрионов), которые позволяют осуществить перенос замороженных эмбрионов во время последующего цикла (естественного или стимулированного) с нормализованной рецептивностью эндометрия.

Опираясь на эти данные, мы изменили в нашей клинической практике подходы к ведению пациенток с высоким риском СГЯ, что повлияло как на структуру протоколов КСЯ, так и на программы ЭКО в частности. Согласно последним данным Клиники репродуктивной медицины им. акад. В.И. Грищенко, количество проводимых протоколов КСЯ с использованием антагонистов ГнРГ увеличилось с 40,7 до 78,9%, а длинных — уменьшилась с 59,3 до 21,1% (с 2012 по 2015 г. соответственно). Частота криопротоколов с замораживанием всех эмбрионов (техника freeze all) и агонистами ГнРГ в качестве триггера овуляции увеличилась с 0,8% в 2012 г. до 18,5% в 2015 г. В результате частота случаев СГЯ средней и тяжелой степени за эти 3 года снизилась с 2,35 до 0,16%.

Таким образом, используя в своей практике международный клинический опыт и постоянно совершенствуя подходы к ведению пациенток с СГЯ, мы сможем дать ответ на один из самых важных вопросов современной репродуктологии — возможна ли клиника ВРТ без СГЯ?

В своем выступлении **медицинский директор клиники IVI, профессор Антонио Рикена (Мадрид, Испания)** рассказал о роли основных предикторов гиперответа при определении риска развития СГЯ.



— СГЯ является одним из самых серьезных осложнений в клинике ВРТ, риск развития которого зависит от множества факторов, связанных как с состоянием репродуктивной системы пациентки, так и с особенностями этапов и схем назначения препаратов, применяемых в цикле ЭКО. Поэтому тактика ведения пациенток с данной патологией, прежде всего,

требует индивидуального подхода. Для предупреждения развития СГЯ очень важно понимать, по каким критериям следует определять группу риска, какие предикторы овариального ответа следует учитывать, и каким схемам КСЯ следует отдавать предпочтение.

Овариальный ответ на КСЯ является длительным и непредсказуемым процессом. Поэтому при определении группы высокого риска развития гиперответа яичников очень важную роль играют такие прогностические факторы как КАФ и уровень АМГ, а также их комбинация (Nelson et al., 2013). Наряду с этими факторами продолжительное время в качестве предиктора гиперответа использовался и уровень ФСГ, однако его определение характеризуется низкой достоверностью и чувствительностью в отношении низкого овариального ответа и вероятности наступления беременности.

Высокая прогностическая ценность КАФ и уровня АМГ при проведении длинных и коротких протоколов КСЯ с агонистами и с антагонистом ГнРГ была изучена в исследовании Nelson и соавт. (2015). Как показали результаты исследования, АМГ является наиболее информативным маркером в отношении низкого и высокого овариального ответа при проведении коротких протоколов с антагонистами ГнРГ, однако комбинация АМГ и КАФ лучше всего подходит для прогнозирования гиперответа яичников, независимо от протокола КСЯ.

В ретроспективном анализе исследований Engage и Хрест с применением прогностических моделей были рассмотрены различные вариации предикторов для определения овариального ответа на КСЯ. Как показали результаты данного анализа, построение простых многомерных моделей с учетом возраста пациентки, КАФ и базальных концентраций ФСГ и ЛГ в сыворотке крови позволяет с высокой точностью спрогнозировать как низкий, так и высокий овариальный ответ на короткие протоколы КСЯ с применением антагонистов ГнРГ (Broekmans et al., 2014).

В то же время в исследовании La Marca и D'Ippolito (2014) было доказано, что определение уровня АМГ и КАФ является надежным методом для прогнозирования гиперответа яичников и, соответственно, для определения группы риска развития СГЯ при КСЯ в различных циклах ЭКО.

Чтобы определить пороговые значения таких предикторов как КАФ и уровень эстрадиола для верификации риска развития СГЯ средней и тяжелой степени, Griesinger и соавт. (2016) провели ретроспективный анализ последних исследований по изучению гиперответа яичников на этапе применения триггера овуляции (Engage, Ensure, Trust). В соответствии с дизайном данной работы авторы проанализировали данные 2433 женщин, у которых в день введения ХГЧ в качестве триггера измерялся уровень эстрадиола и КАФ размером  $\geq 11$  мм.

В результате авторы пришли к выводу, что анализ КАФ, в отличие от уровня эстрадиола, в день введения ХГЧ в качестве триггера позволяет с более высокой точностью определить риск развития СГЯ средней и тяжелой степени. Поэтому при определении КАФ  $\geq 19$  фолликулов размером 11 мм в день введения триггера овуляции после проведения протоколов КСЯ таким пациенткам следует немедленно назначить профилактические меры по предупреждению развития СГЯ.

Отдельным пунктом следует рассмотреть алгоритм ведения пациенток с риском развития СГЯ, предложенный Gat и соавт. в 2015 г.

В случае определения высокого риска гиперответа на подготовительном этапе таким пациенткам следует назначить короткий протокол с применением антагонистов ГнРГ со стимуляцией скорректированными дозами ХГЧ. Впоследствии в таких случаях в качестве триггера овуляции следует рассматривать назначение агонистов ГнРГ с поддержкой лютеиновой фазы либо «двойного триггера». Дальнейшие действия зависят от овариального ответа на этапе определения триггера.

При нормальном ответе яичников (КАФ  $\leq 13$  фолликулов размером  $\geq 11$  мм — низкий риск развития СГЯ) в качестве триггера овуляции можно назначить агонисты ГнРГ с поддержкой лютеиновой фазы, стандартные дозы ХГЧ (5000-10000 ЕД) или «двойной триггера».

В случае определения высокого риска развития гиперответа или при его непредвиденном развитии (КАФ  $\geq 14$  фолликулов размером  $\geq 11$  мм — высокий риск развития СГЯ) следует немедленно изменить подход к ведению таких пациенток с учетом повышения риска развития СГЯ (критические показатели предикторов овариального ответа) и этапа, на котором он был отмечен.

При высоком риске развития СГЯ (уровень эстрадиола  $< 4000$  пг/мл или КАФ — 14-17 фолликулов размером 10-14 мм) следует:

- этап проведения КСЯ: корректировка дозы ХГЧ, немедленное прекращение цикла;
- этап выбора триггера: назначение агонистов ГнРГ с поддержкой лютеиновой фазы либо «двойного триггера»;
- этап восстановления (до переноса эмбрионов): применение техники freeze all, назначение агонистов дофаминовых рецепторов.

В случае крайне высокого риска развития СГЯ (уровень эстрадиола  $\geq 4000$  пг/мл; КАФ  $\geq 18$  размером 10-14 мм) следует:

- этап проведения КСЯ: корректировка дозы ХГЧ, немедленное прекращение цикла;
- этап выбора триггера: исключение ХГЧ, назначение агонистов ГнРГ с интенсивной поддержкой лютеиновой фазы;
- этап восстановления (до переноса эмбрионов): применение техники freeze all, назначение агонистов дофаминовых рецепторов, возможность проведения ЭКО в следующем цикле необходимо рассматривать отдельно.

Таким образом, СГЯ является наиболее частым осложнением, связанным с КСЯ, для которого на сегодняшний день не существует определенного способа профилактики. Поэтому для снижения риска или предотвращения развития СГЯ при разработке любого протокола КСЯ и цикла ЭКО следует учитывать индивидуальные параметры пациентки, в частности ее группу риска.



Как уже говорилось в предыдущих докладах, наиболее оптимальной тактикой для повышения безопасности и эффективности ВРТ является введение агонистов ГнРГ в качестве триггера овуляции с применением криопротоколов ЭКО. Целесообразность этого вопроса в современной клинике ВРТ и был посвящен доклад **медицинского директора Центра репродуктивной медицины, профессора Брюссельского свободного университета Кристофа Блоккиа (Брюссель, Бельгия)**.

— Как известно СГЯ является серьезным осложнением, которое может повлиять на результативность цикла ЭКО. Прежде всего это связано с основной причиной развития данной патологии — гормональной стимуляцией. Проведение КСЯ ассоциируется со снижением рецептивной функции эндометрия, поэтому перенос эмбрионов крайне не рекомендовано осуществлять до наступления естественного цикла. Во избежание таких проблем в современной клинике ВРТ целесообразно использовать метод сегментации цикла ЭКО.

Данная методика заключается в проведении адекватной стимуляции яичников посредством назначения антагонистов ГнРГ, введении агонистов ГнРГ в качестве основного триггера с дальнейшей витрификацией ооцитов и эмбрионов и их переносе в последующих естественных циклах (Devroey et al., 2011). Основными преимуществами такого способа переноса эмбрионов являются: высокая рецептивность эндометрия, лучший исход беременности, меньший риск внематочной беременности, лучшее планирование цикла (Evans et al., 2014).

Так, согласно данным исследования Shapiro и соавт. (2011), перенос эмбрионов после криоконсервации достоверно увеличивает частоту наступления беременности в сравнении с переносом свежих эмбрионов (79,6 и 65,4% соответственно;  $p=0,0037$ ), что, как считают авторы, связано с нарушением рецептивной функции эндометрия вследствие гормональной стимуляции.

Целесообразность применения стратегии freeze all является спорным вопросом. Как показало наше недавнее исследование (2016), использование техники freeze all при сегментации цикла ЭКО на сегодняшний день становится все более популярным. Тем не менее данный подход, несмотря на свои преимущества, имеет и некоторые недостатки. Так, в соответствии с анализом SWOT (Strengths — сильные стороны, Weaknesses — слабые стороны, Opportunities — возможности, Threats — риски), проведенном в рамках исследования, к сильным сторонам техники freeze all при сегментации цикла ЭКО относятся: высокий профиль материнской безопасности (клиника без СГЯ), повышенные шансы забеременеть, низкий риск внематочной беременности, лучший акушерский и перинатальный исход. При этом основным недостатком данной техники является слабая доказательная база, поскольку на сегодняшний день существует всего лишь 3 рандомизированных исследования, в которых сравнивались результаты переноса свежих и замороженных эмбрионов, при этом 2 из них были проведены одним автором. Введение техники freeze all в нашу клиническую практику позволит сохранить большее число ооцитов, более гибко спланировать цикл и провести гормональную стимуляцию в любой его день, а также обеспечит дополнительные удобства для пациенток. Тем не менее включение и дальнейшее применение данной техники в современной клинике ВРТ имеет ряд нерешенных вопросов. Все зависит от того, готовы ли мы кардинально изменить подходы к ЭКО в своей клинической практике и продолжать оптимизировать криоконсервационные техники, а также от реакции пациенток на повышение стоимости курса ЭКО и возможные риски рождения ребенка с большой массой тела для гестационного возраста.

Таким образом, в большинстве случаев сегментация цикла ЭКО позволяет избежать СГЯ, однако требует исключительно эффективной программы замораживания эмбрионов и ооцитов. При этом антагонисты ГнРГ на этапе КСЯ, и агонисты ГнРГ в качестве основного триггера являются средствами первой линии в профилактике развития СГЯ.

Подготовил **Антон Вовчек**

Настоящая информация предоставлена Компанией в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту(ам) может не совпадать с Инструкцией по медицинскому применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации до назначения. WOMN-1189653-0000

# Префемін

екстракт прутняка звичайного Ze 440  
20 мг

ПМС, ПМДС

- ✓ Передменструальний синдром<sup>1-4</sup>
- ✓ Поліменорея, олігоменорея, аменорея та інші порушення менструального циклу<sup>5</sup>
- ✓ Дисменорея, гіперменорея та дисфункціональні кровотечі<sup>5</sup>
- ✓ Оптимальне дозування, рекомендоване ЕМА<sup>6</sup>
- ✓ Добре переноситься при довготривалому використанні<sup>1-4</sup>



## КОМПЛЕКСНА НЕГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

# Сімідона

екстракт циміцифуги Ze 450  
6,5 мг/13 мг

Патологічний  
клімакс

- ✓ Вазомоторні, психоемоційні та вегетативні порушення при клімаксі<sup>7,8</sup>
- ✓ Індивідуальне дозування в залежності від важкості симптомів<sup>7,8</sup>
- ✓ Унікально високе дозування екстракту
- ✓ Ефективна та безпечна альтернатива ЗГТ<sup>7,9,10</sup>
- ✓ Рекомендований для довготривалого використання та добре переноситься<sup>7,8</sup>



Витяг із інструкції для медичного застосування Префемін. Фармакологічні властивості: Препарат є рослинним лікарським засобом для лікування передменструального синдрому та порушень менструального циклу. Показання: Передменструальний синдром (психологічна лабільність, головний біль або мігрень, запор, мастодіялія (припухлість молочних залоз), яка часто супроводжується болем (масталгія), спазми та біль у животі та інше). Порушення менструального циклу. Протипоказання: Підвищена чутливість до плодів прутняка звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. Особливості застосування: Плоди прутняка звичайного можуть чинити позитивний вплив на жіночу фертильність шляхом регулювання менструального циклу. Спосіб застосування та дози: Препарат приймати по 1 таблетці 1 раз на день. Таблетки, вкриті оболонкою, слід ковтати, не розжовуючи, з достатньою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на період менструації. Навіть після покращання стану слід продовжити лікування ще протягом кількох тижнів. Якщо симптоми не минають після прийому препарату протягом 3 місяців, слід звернутися за консультацією до лікаря. Повна інформація про лікарський засіб міститься у інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA / 14671/01/01 від 25.09.2015 р. Витяг із інструкції для медичного застосування Сімідона. Фармакологічні властивості: Застосування препарату сприяє послабленню або повному зникненню симптомів недуги у пре-клімактеричний та клімактеричний періоди. Сімідона також виявляє седативні властивості та позитивно впливає на вегетативну нервову систему і психічний статус. Показання для застосування: Вегетативно-судинні та психічні розлади в періоди пременопаузи, менопаузи і постменопаузи, такі як приливи, підвищена пітливість, порушення сну, нервозність, депресивний емоційний стан (клімактеричний синдром). Протипоказання: Індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Естрогенозалежні пухлини. Не слід застосовувати Сімідона уно/форте при вагітності та у період годування груддю. Спосіб застосування та дози: Якщо лікар не призначив інше, препарат приймають по 1 таблетці один раз на день, бажано в один і той самий час (ввечері). Таблетки слід ковтати не розжовуючи і запивати достатньою кількістю рідини. Не слід приймати подвійну дозу, якщо Ви пропустили один прийом. Терапевтичний ефект настає поступово і проявляється приблизно через 2 тижні від початку прийому препарату. Мінімальна тривалість прийому 6 тижнів. Не слід застосовувати препарат понад 6 місяців без консультації лікаря. Повна інформація про лікарський засіб міститься у інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA / 14581/01/01 та UA / 14582/01/01 від 20.08.2015 р.

<sup>1</sup> Schellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 322(7279):134-137. <sup>2</sup> Schellenberg R (2012) Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus-castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytotherapy* 19(14):1325-31. <sup>3</sup> Falch B S et al. (2003) Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS). Eine Therapiebeobachtung mit dem Vitex agnus-castus-Extrakt Ze 440. *Schweizerische Medizinische Zeitschrift für Phytotherapie*. <sup>4</sup> Berger D (2000) Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 264:150-153. <sup>5</sup> Eltbogen R (2015) Vitex agnus-castus Extract (Ze 440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie* 2015; 25 (2): 10-15. <sup>6</sup> Community herbal monograph on Vitex agnus-castus L. fructus EMA (Европейська агенція по медичним препаратам)/HMPC/144006/2009. <sup>7</sup> Schellenberg R et al. (2013) Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Evidence-based complementary and alternative medicine* Epub 2012 Dec 23. <sup>8</sup> Lopatka et al. (2007) Die Traubensilberkerze in der Behandlung menopausaler Beschwerden – Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit cimifemin®uno. *Medizin für die Frau. Journal for Menopause* 02/2007. <sup>9</sup> Viereck V et al. (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? *Trends in endocrinology and metabolism*. 16(5):214-221. <sup>10</sup> Garita-Hernandez M (2007) The growth inhibitory activity of the Cimicifuga racemosa extract Ze 450 is mediated through estrogen and progesterone receptors-independent pathways. *Planta medica*. 72(4):317-323.

Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

**AMAXA**  
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

# Дозозависимая эффективность экстракта *Vitex agnus castus* Ze 440 (препарат Префемин) у женщин с предменструальным синдромом

**Предменструальный синдром (ПМС) представляет собой расстройство, которое часто возникает у женщин в течение репродуктивного периода их жизни. Более 20% женщин жалуются на симптомы ПМС, а 3-8% из них имеют проблемы с межличностным общением или на работе (Rapkin, Winer, 2009). ПМС выражается разнообразными симптомами, возникающими в лютеиновой фазе цикла, при этом наиболее тяжелые симптомы проявляются в дни, предшествующие менструации (Doll, 2009). Различают психологические симптомы ПМС, в частности раздражительность, перепады настроения, гнев/напряженность, тревогу и депрессию, и физические, например вздутие живота, головную боль, патологическую усталость и боль в груди (мастодинию) (Rapkin, Winer, 2009).**

Препараты, содержащие прутняк обыкновенный (аврамово дерево, витекс священный, *Vitex agnus castus* – *ИАС*), традиционно использовались для лечения различных гинекологических заболеваний. В настоящее время экстракты *ИАС* рекомендованы немецкой экспертной «Комиссией Е», составляющей монографию по лекарственным растениям, для лечения нарушений ритма менструального цикла, а также ПМС, включая предменструальную мастодинию.

Этиология ПМС выяснена не до конца; исследования подтверждают изменения в регуляции нейrogормонов и нейротрансмиттеров, таких как серотонин (Dickerson et al., 2003) и дофамин (Sliutz et al., 1993; Jarry et al., 1994).

В многочисленных исследованиях также было продемонстрировано, что ключевую роль в патогенезе циклической предменструальной мастодинии играет пролактин. У многих страдающих предменструальной мастодинией пациенток диагностируется латентная гиперпролактинемия. Как известно, пролактин является стрессовым гормоном: он секретируется при ежедневно и часто возникающих стрессовых ситуациях. Латентная гиперпролактинемия может также выступать причиной бесплодия, обусловленного недостаточностью второй фазы цикла. В экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что смягчение симптомов предменструальной мастодинии и латентной гиперпролактинемии объясняется дофаминергической активностью экстракта *ИАС* (связывание с рецепторами дофамина  $D_2$  и ингибирование секреции пролактина клетками гипофиза). Кроме того, входящие в состав экстракта *ИАС* активные компоненты связываются с  $\mu$ -опиоидными и  $\beta$ -эстрогеновыми рецепторами.

Эффективность экстракта *ИАС* при ПМС продемонстрирована в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях; помимо плацебо, в качестве активного контроля применялись пиридоксин и флуоксетин. Во всех этих исследованиях наблюдался выраженный клинический

эффект *ИАС*, при этом побочные реакции были легкими и имели транзиторный характер.

Важными факторами, влияющими на эффективность фитопрепаратов, являются происхождение сырья, способ получения экстракта (то есть используемый экстрагент) и содержание нативного экстракта в препарате. С учетом этих критериев выгодно выделяется экстракт Ze 440 – швейцарский препарат Префемин, 1 таблетка которого содержит 20 мг нативного экстракта (экстрагент – 60% этанол).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Schellenberg и соавт. (2001) были установлены высокая эффективность и хорошая переносимость экстракта *ИАС* Ze 440 у пациенток с ПМС. Недавно эти же авторы провели новое исследование, целью которого было сравнить клинические эффекты более высокой (30 мг) и более низкой (8 мг) доз экстракта *ИАС* Ze 440 (R. Schellenberg et al., 2012).

В данное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проводившееся в соответствии с критериями Надлежащей клинической практики (GCP), включали женщин в возрасте 18-44 лет со стабильными симптомами ПМС, диагностированного согласно руководству DSM III-R. Кроме того, пациентки должны были соответствовать критериям, предложенным Национальным институтом психического здоровья (NIMH, США) и Университетом Калифорнии (США): повышение интенсивности симптомов ПМС на 30% во время 6-дневного интервала перед менструацией по сравнению с периодом с 5-го по 10-й день цикла плюс наличие по крайней мере одного аффективного и соматического симптома в течение 5 дней до менструации в предыдущем цикле (аффективные симптомы: депрессия, вспышки гнева, раздражительность, тревога, спутанность сознания, социальная изоляция; соматические симптомы: болезненность грудных желез, вздутие живота, головная боль, повышенная потливость конечностей). Симптомы должны были облегчаться с 4-го по 13-й день цикла.

В течение исследования запрещалось принимать диуретики, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, нестероидные противовоспалительные препараты, простагландины, психотропные агенты, ингибиторы обратного захвата серотонина и  $\gamma$ -линоленовую кислоту. Нефармакологические методы, в частности физиотерапия (акупунктура и пр.) и психотерапевтические вмешательства (гипнотерапия и т.д.), также не разрешались.

Пациентки оценивали интенсивность 6 симптомов ПМС – раздражительность, перепады настроения, гнев, головная боль, вздутие живота и напряженность грудных желез – по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале. Эти симптомы были включены, поскольку они могут рассматриваться как основные симптомы ПМС (Dickerson et al., 2003).

Главными критериями исключения были аффективное расстройство, анемия, тяжелые хронические заболевания и др. Оценки всех симптомов, которые могли варьировать от 0 (симптом отсутствует) до 100 мм (непереносимая выраженность симптома), суммировали и получали общую оценку тяжести ПМС (Total Symptom Score – TSS).

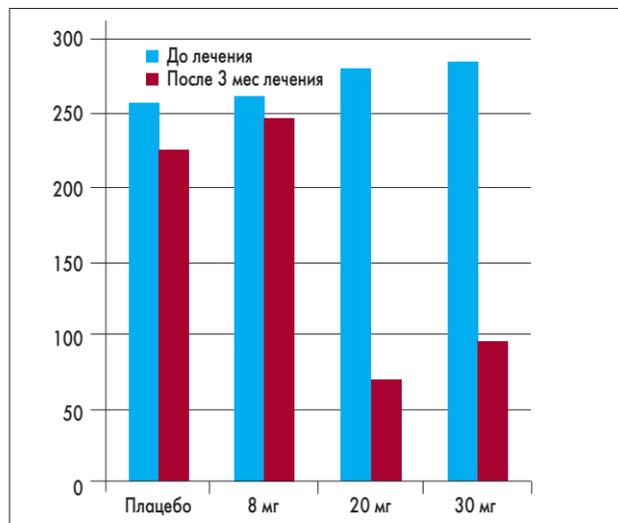


Рис. 1. Динамика суммарной оценки симптомов ПМС (TSS)

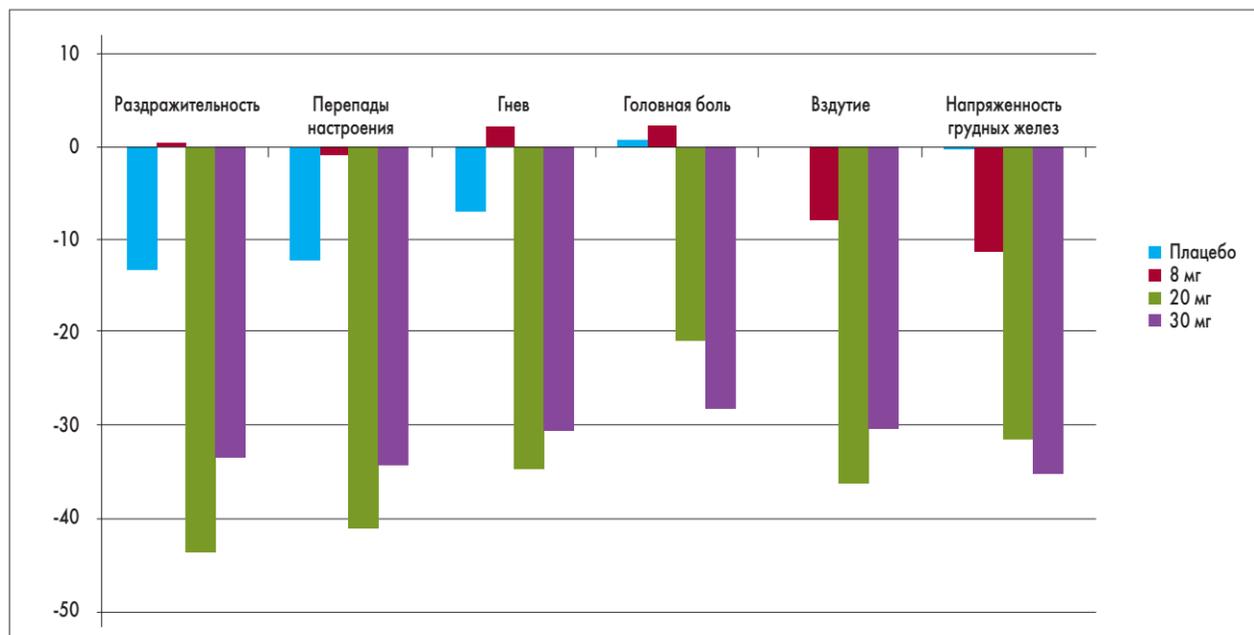


Рис. 2. Динамика отдельных симптомов ПМС

Скрининг прошли 178 пациенток, из них 162 соответствовали необходимым критериям. Этих пациенток случайным образом разделили на 4 группы для получения плацебо либо экстракта *ИАС* Ze 440 в дозах 8, 20 или 30 мг. Препараты назначались по 1 таблетке 1 раз в день во время еды на протяжении трех последовательных менструальных циклов.

Обследования проводили до начала лечения и затем в течение 3 дней до предполагаемого начала менструации во всех трех циклах. Первичной конечной точкой было изменение оценки TSS к финальному визиту. Кроме того, оценивали динамику каждого из 6 симптомов по отдельности, тяжесть симптомов по мнению врача, переносимость лечения, желание пациенток продолжить терапию по окончании исследования, долю отклика и комплайнс.

По исходным клинико-демографическим характеристикам группы статистически не различались. Оральные контрацептивы получали 22,7% пациенток.

Анализ первичной конечной точки показал, что нет отличий между группой дозы 8 мг vs плацебо ( $p < 0,0001$ ). Между дозами 20 мг vs 30 мг не было статистически значимых отличий (рис. 1).

Результаты по вторичным конечным точкам представлены на рисунке 2. Наблюдалось статистически значимое преимущество дозы 20 мг vs плацебо по всем 6 симптомам (раздражительность  $p < 0,0001$ ; перепады настроения  $p = 0,0001$ ; гнев  $p = 0,0001$ ; головная боль  $p = 0,0255$ ; вздутие  $p < 0,0001$ ; напряженность грудных желез  $p = 0,002$ ). Кроме того, по всем симптомам доза 20 мг Ze 440 превосходила дозу 8 мг. Более высокая доза (30 мг) не продемонстрировала преимуществ по сравнению с дозой 20 мг. В отношении большинства симптомов доза 8 мг существенно не отличалась от плацебо. Это не согласуется с данными предыдущих исследований, в которых изучались эффекты 4 мг экстракта *ИАС* BNO 1095.

Как известно, оральные контрацептивы (которые на протяжении исследования принимали 22,7% пациенток) влияют на симптомы ПМС, поэтому они могли исказить терапевтические эффекты Ze 440. Однако статистический анализ показал отсутствие различий по оцениваемым параметрам (отдельным симптомам ПМС и суммарному показателю TSS) между пациентками, получавшими и не получавшими оральные контрацептивы.

В конце исследования отсутствие симптомов или их легкий характер отметили 23 и 22% пациенток в группах плацебо и 8 мг Ze 440 соответственно. В группе 20 мг симптомы отсутствовали у 49% женщин. Группы 20 и 30 мг между собой статистически не различались. Разница между группами 20 и 30 мг vs группы плацебо была высокостатистически значимой ( $p < 0,0001$ ).

Доля отклика (уменьшение TSS на  $\geq 50\%$ ) в группах плацебо и Ze 440 в дозе 8 мг составила 11 и 14% соответственно. В группе 20 мг наблюдалась самая высокая доля отклика (81%), в группе 30 мг этот показатель достиг 61%. Преимущество доз 20 и 30 мг над плацебо было статистически значимым ( $p < 0,001$ ).

И пациентки, и исследователи высоко оценили переносимость лечения. В частности, в группе Ze 440 в дозе 20 мг очень хорошую переносимость отметили 91% пациенток и 69% врачей, хорошую переносимость – 9 и 31% соответственно.

По окончании исследования примерно 2/3 пациенток в группах 20 и 30 мг пожелали продолжить лечение; в группе 8 мг этот показатель составил 38%.

Серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Результаты лабораторных тестов (гематология, биохимия), жизненно важных показателей и физических данных в конце лечения продемонстрировали отсутствие различий между группами и по сравнению с исходными параметрами.

Таким образом, результаты исследования Schellenberg и соавт., проведенного в строгом соответствии со всеми принципами доказательной медицины, убедительно продемонстрировали эффективность экстракта *ИАС* Ze 440 в дозе 20 мг (препарат Префемин) в облегчении всех основных симптомов ПМС. Кроме того, экстракт *ИАС* Ze 440 хорошо переносился. Улучшение оценки TSS в группе 20 мг было значительно более выраженным по сравнению с группой плацебо и группой, в которой применялась доза 8 мг. Аналогичные результаты наблюдались и в отношении отдельных симптомов ПМС. Доза 30 мг не продемонстрировала существенных преимуществ над дозой 20 мг, тогда как доза 8 мг в целом была недостаточно эффективной. Следовательно, именно доза 20 мг является предпочтительной суточной дозой в данной популяции женщин. Эти данные имеют огромную практическую значимость, поскольку другие препараты *Vitex agnus castus*, представленные на фармацевтическом рынке Украины и позиционируемые для лечения ПМС, содержат более низкие или даже гомеопатические дозы экстракта *ИАС*.

По материалам статьи:  
Schellenberg R. et al. Dose-dependent efficacy of the *Vitex agnus castus* extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytomedicine*. 2012 Nov 15; 19 (14): 1325-31.

Подготовил Алексей Терещенко

# Дозозависимые эффекты экстракта *Cimicifuga racemosa* Ze 450\* (препарат Симигона) в лечении климактерических расстройств: рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

**Менопауза – естественный биологический процесс, знаменующий переход жизни женщины из репродуктивной фазы в пострепродуктивную. В то же время глубокие физиологические изменения в пери- и постменопаузальном периоде могут вызывать различные жалобы, в частности вазомоторные (приливы, потливость), психовегетативные (бессонница, нервозность, раздражительность, депрессия, приступы сердцебиения), соматические (боли в суставах), мочеполовые и сексуальные симптомы (изменения либидо, диспареуния, вагинальная сухость). Эти проявления варьируют по частоте и тяжести в зависимости от образа жизни, демографических и социально-культурных характеристик [1-3]. Основными симптомами являются приливы и ночная потливость, которые наблюдаются у 24-93% женщин и значительно снижают качество жизни [3-8].**

Ключевую роль в появлении приливов играет дефицит эстрогенов, однако точные патофизиологические механизмы не установлены [9-11]. После того как в крупных эпидемиологических исследованиях долгосрочной заместительной гормональной терапии, таких как Women's Health Initiative и Million Women Study [12-15], был продемонстрирован небольшой, но статистически значимый повышенный риск инвазивного рака грудной железы, наблюдается повышенный интерес к негормональным методам лечения пациенток с климактерическими симптомами.

*Cimicifuga racemosa* L. (цимицифуга ветвистая, клопогон кистевидный) – многолетнее растение родом из Северной Америки, которое на протяжении многих веков применялось для лечения различных патологических состояний. На сегодняшний день одобренными показаниями для назначения препаратов цимицифуги являются нейровегетативные и эмоциональные симптомы, связанные с менопаузой. Экстракты цимицифуги описаны в монографии Европейского научного объединения по фитотерапии (ESCOR, 2003) и монографии Комитета по растительным медицинским продуктам Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA, 2010) [16, 17].

Точный механизм действия цимицифуги остается предметом обсуждений. В одних исследованиях было продемонстрировано отсутствие эстрогеноподобного эффекта, тогда как в других работах указывалось на селективное эстрогенмодулирующее влияние на некоторые ткани, например, костную [18-20]. Кроме того, эффект от приема экстракта цимицифуги частично может объясняться его способностью связывать серотонин в головном мозге [21, 22]. Если экстракт цимицифуги действительно не обладает эффектами эстрогенов, то при его клиническом применении можно ожидать благоприятного влияния на вазомоторные и психологические симптомы климактерия без повышения риска развития рака грудной железы и матки, а также кардиоваскулярного риска.

В ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) были продемонстрированы клинически значимые эффекты цимицифуги [20, 23-26, 31]. Целью настоящего исследования было изучить дозозависимое влияние экстракта цимицифуги Ze 450 на климактерические симптомы.

## Материалы и методы

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проводившееся в 4 клинических центрах Германии, включили 180 женщин с менопаузальными расстройствами. Пациенток случайным образом распределили на три группы для получения плацебо, 6,5 мг или 13 мг экстракта цимицифуги Ze 450 в течение 12 недель. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом медицинской ассоциации г. Франкфурта. Исследование проводилось в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинкской декларации. У всех пациенток перед включением было получено письменное информированное согласие.

В исследовании могли участвовать женщины в возрасте от 40 лет, страдающие менопаузальным синдромом с нейровегетативными компонентами (стабильными в последние 2 недели), обратившиеся к врачу для лечения. Диагноз подтверждали с помощью шкалы климакса (Metka & Fischl). Кроме того, до начала лечения и после 12 недель терапии определяли менопаузальный индекс Куппермана.

Критерии исключения: психическое заболевание (текущее или в анамнезе), потенциально влияющее на способность участвовать в исследовании; потребление наркотических средств, злоупотребление алкоголем; сопутствующая терапия психотропными средствами (в частности, бензодиазепинами, антидепрессантами, гипнотиками, нейролептиками) или гормональными препаратами (тамоксифен, кломифен, заместительная гормональная терапия); гипертиреоз; злокачественные опухоли; продолжающееся климактерическое кровотечение и жалобы, связанные с миомой; получение других исследуемых препаратов в последние 4 недели до включения в настоящее исследование; беременность или лактация; тяжелые заболевания внутренних органов; трансплантация органов в анамнезе; пременопауза в отсутствие контрацепции; повышенная чувствительность к любому ингредиенту исследуемого препарата; индекс массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>.

В исследовании применялись таблетки, содержащие 6,5 мг сухого экстракта корневищ и корней *Cimicifuga racemosa* Ze 450 (экстрагент – этанол (60 об.%) в разведении 4,5-8,5:1 производства Max Zeller Sohne AG, г. Романсхорн, Швейцария), и идентичного вида таблетки плацебо. Препараты назначались по 2 таблетки 1 раз в день утром во время еды. В трех разных группах

применялись: плацебо + плацебо; плацебо + 6,5 мг Ze 450 (низкая доза); 6,5 мг Ze 450 + 6,5 мг Ze 450 (высокая доза). Комплаенс оценивали по количеству оставшихся таблеток (показатель ≤25% расценивали как хорошую приверженность к лечению).

Все обследования проводили до начала лечения, через 6 и 12 недель. Тяжесть менопаузальных симптомов определяли с помощью модифицированного менопаузального индекса Куппермана [24, 32-34] (КМИ; суммарная оценка отдельных симптомов – приливов, потливости, бессонницы, нервозности/раздражительности, депрессии/меланхолии, вертиго, трудностей концентрации, боли в суставах, головной боли и приступов сердцебиения; максимальная оценка – 48 баллов; легкие, средней тяжести и ярко выраженные симптомы – соответственно ≤20, 21-35 и >35 баллов) [32]. Качество жизни, связанное со здоровьем, оценивали по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Во время каждого визита проводили рутинные клинико-лабораторные исследования. Тиреоидные гормоны (Т3, Т4), тиреотропный, лютеинизирующий, фолликулостимулирующий гормоны и эстрадиол определяли только в начале исследования.

Первичной конечной точкой было сравнение изменения общего КМИ в группах активной терапии (в низкой и высокой дозе) и группе плацебо в конце лечения (после 12 недель). Вторичная конечная точка включала оценку отдельных подпунктов КМИ; коэффициент отклика (снижение суммарной оценки КМИ на ≥50% по сравнению с исходной); качество жизни и безопасность лечения.

## Результаты

Из 232 пациенток, прошедших скрининг, 180 соответствовали необходимым критериям и были включены в исследование. Средний возраст участниц составил 51,7 года, средний индекс массы тела – 25,2 кг/м<sup>2</sup>. Большинство женщин (51,2%) находились в раннем периоде менопаузы (<5 лет с момента последней менструации), 25,9 и 22,9% – в поздней менопаузе и пременопаузе соответственно. Легкие, средней тяжести и тяжелые менопаузальные симптомы отмечались у 17,5; 65,7 и 16,9% пациенток соответственно. По основным клинико-демографическим параметрам группы статистически не различались.

В отношении первичной конечной точки (снижение суммарной оценки КМИ) экстракт цимицифуги дозозависимо и статистически значимо превосходил плацебо (рис. 1). Достоверное снижение каждого подпункта КМИ наблюдалось только в группе, принимавшей высокую дозу. Клиническая значимость была наибольшей для вазомоторных симптомов (приливы, потливость), в меньшей степени эффект проявлялся для психовегетативных симптомов (бессонница, нервозность/раздражительность, депрессия/меланхолия) и наименьшей (но статистически значимой) – для соматических симптомов (боль в суставах).

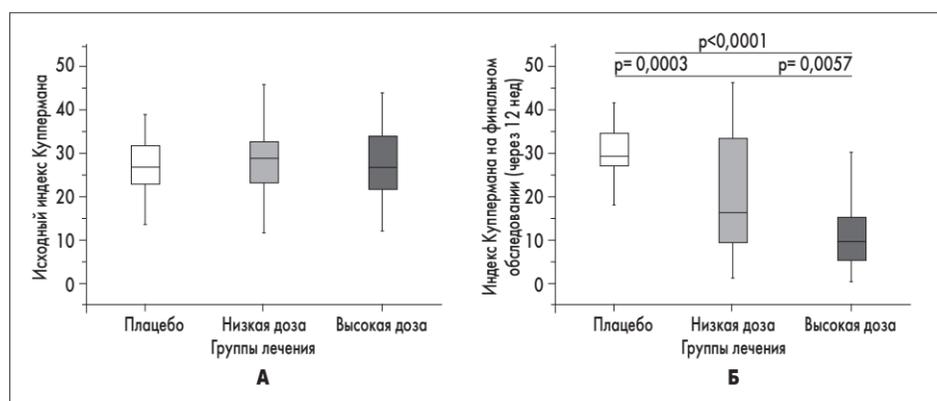


Рис. 1. Индекс Куппермана: до лечения (А) и после 12 недель терапии (Б) (ИТ-популяция, n=166) плацебо, низкой и высокой дозой экстракта цимицифуги

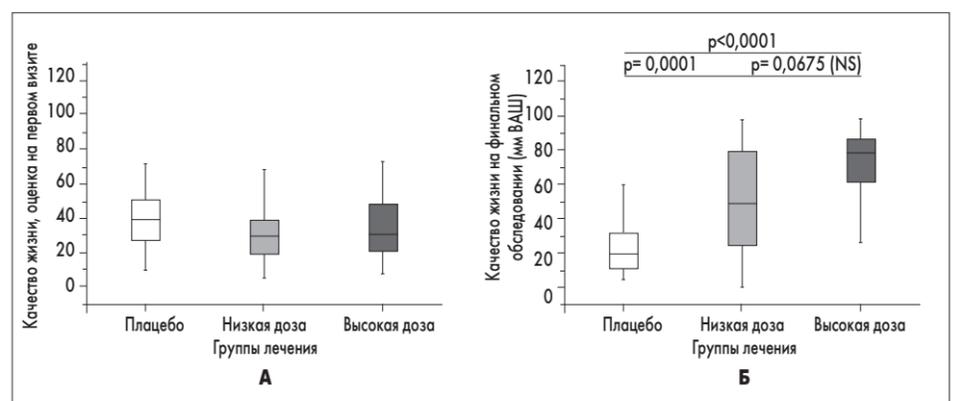


Рис. 2. Качество жизни, оцененное по ВАШ: до лечения (А) и после 12 недель терапии (Б) (ИТ-популяция, n=166) плацебо, низкой и высокой дозой экстракта цимицифуги

Выраженность терапевтического эффекта в конце лечения зависела от исходной тяжести симптомов. У пациенток с легкими и среднетяжелыми симптомами в группе низкой дозы экстракта суммарная оценка снизилась на  $5,4 \pm 8,3$  и  $9,6 \pm 11,5$  балла, в группе высокой дозы экстракта – на  $10,5 \pm 4,4$  и  $17,8 \pm 8,6$  балла, тогда как в группе плацебо она повысилась на  $12,2 \pm 4,7$  и  $0,6 \pm 7,8$  балла соответственно. У женщин с исходно ярко выраженными симптомами суммарная оценка КМІ в группах плацебо, низкой и высокой дозы экстракта снизилась на  $4,8 \pm 8,5$ ,  $5,8 \pm 12,0$  и  $20,1 \pm 9,5$  балла соответственно.

У пременопаузальных пациенток только высокая доза экстракта продемонстрировала статистически значимое преимущество над плацебо (снижение КМІ на  $20,9 \pm 7,6$  vs  $1,1 \pm 7,8$  балла). У женщин в ранней и поздней постменопаузе эффективность экстракта была сопоставимой (КМІ дозозависимо и статистически значимо снизился при лечении экстрактом цимицифуги и повысился в группе плацебо).

Доля отклика (снижение КМІ на  $\geq 50\%$ ) в группах плацебо, низкой и высокой дозы экстракта составила 7,4; 40,4 и 69,1% соответственно ( $p < 0,001$ ). Разница между группами низкой и высокой дозы также была достоверной ( $p = 0,002$ ).

Улучшение качества жизни было дозозависимым и коррелировало с уменьшением выраженности симптомов (рис. 2).

Анализ подгрупп показал, что и низкая (6,5 мг), и высокая (13 мг) дозировки Ze 450 продемонстрировали значительное преимущество по сравнению с плацебо у пациенток с легкой и средней степенью выраженности симптомов. Для пациенток с ярко выраженными симптомами была эффективна только высокая доза (13 мг) Ze 450. Только высокая доза достоверно влияет на снижение общей оценки симптомов у пациенток на всех этапах менопаузы; низкая доза превосходит плацебо только в ранней и поздней стадии постменопаузы.

Лечение хорошо переносилось, серьезные неблагоприятные события не зарегистрированы. У 20 пациенток отмечались несерьезные неблагоприятные события (в том числе 9 были потенциально связаны с терапией: 5, 2 и 2 в группах плацебо, низкой и высокой дозы экстракта соответственно).

### Обсуждение

Исследование продемонстрировало, что экстракт цимицифуги Ze 450, назначаемый на 12 недель, дозозависимо и статистически значимо уменьшает климактерические симптомы по суммарной оценке КМІ. Это уменьшение было наиболее выраженным в отношении вазомоторных и психологических симптомов. Кроме того, назначение экстракта Ze 450 улучшало качество жизни и хорошо переносилось.

Анализ подгрупп показал, что обе дозы экстракта (при большем эффекте высокой дозы) обеспечивают более выраженное терапевтическое воздействие по сравнению с плацебо у пациенток с легкими и среднетяжелыми симптомами. В то же время у пациенток с ярко выраженными симптомами эффективной была только высокая доза (13 мг) экстракта Ze 450. Кроме того, по сравнению с плацебо и низкой дозой только высокая доза достоверно улучшала симптоматику на всех стадиях менопаузы, тогда как низкая доза превосходила плацебо только на ранней и поздней постменопаузальной стадии.

Таким образом, экстракт *Cimicifuga racemosa* Ze 450 является эффективной и хорошо переносимой негормональной альтернативой заместительной гормональной терапии для облегчения менопаузальных симптомов. В будущих исследованиях целесообразно изучить эффекты Ze 450 при более длительном лечении, например в течение 6-12 мес, поскольку большинство женщин с симптомами менопаузы нуждаются в долгосрочной терапии.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

По материалам статьи:

Schellenberg R., Saller R., Hess L. et al. Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evid Based Complement Alternat Med. 2012; 2012: 260301.



 **ДИФЛЮКАН®**  
оригінальний флуконазол



- Дифлюкан® - клінічно і мікологічно доведений ефект як в короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі<sup>1</sup>
- Дифлюкан® 150 призначається одноразово для лікування гострого вагінального кандидозу\*
- Відсутність взаємодії з компонентами оральних контрацептивів. Годувати груддю можна продовжувати після разового застосування Дифлюкана® 150
- В даний час Дифлюкан® 150 єдиний рекомендований ВООЗ пероральний препарат для лікування вагінального кандидозу<sup>2</sup>



[stop-molochnitsa.com.ua](http://stop-molochnitsa.com.ua)

\* - коли місцева терапія не є доречною

Дифлюкан® (флуконазол), капсули 150 мг; 1 капсула в упаковці. Коротка інструкція для медичного застосування препарату.  
Показання: Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доречною, кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доречною. Протипоказання: Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище, одночасне застосування з препаратами, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою CYP3A4. Спосіб застосування та дози: Капсули приймають перорально одноразово в дозі 150 мг, капсули слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі. Досвід застосування флуконазолу новонародженим обмежується фармакокінетичними дослідженнями 12 недоношених дітей із терміном гестації приблизно 28 тижнів. Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу у дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Побічні реакції: Найчастіше (>1/10) спостерігались головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення АЛТ, АСТ та лужної фосфатази крові, висипання. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Одночасне застосування флуконазолу з цизапридом, терфенадином, астемізолом, пімозидом, хінідином, еритроміцином протипоказане. Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу з галофантрином. Інформація щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами детально викладена в інструкції.  
Особливі застереження: Застосування препарату в період вагітності можливе лише у випадку, якщо користь від застосування перевищує можливий ризик. Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 200 мг або менше. Досліджень впливу препарату Дифлюкан® на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Ефективність та безпеку застосування препарату для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлено. Фармакологічні властивості: Флуконазол – потужний селективний інгібітор грибкових

ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Категорія відпуску: Без рецепта. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики.  
Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5970/02/03 от 25.01.2012.  
Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 578 от 04.09.2015

Література:

1. C. De. los Reyes, D. Edelman, M. De Bruin. Clinical experience with single-dose fluconazole in vaginal candidiasis. A review of the worldwide database. Int. J Gynecol Obstet. 1992. 37:9-15
2. Guidelines for the management of sexually transmitted infections WHO 2005. Management of STIs/RTI p.103

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) 391-60-50

WUKDFL0216031



# Дефицит магния и возможности его коррекции: обзор международных исследований

14 апреля 2016 г. при поддержке Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, а также информационной, технической и технологической поддержке компании «Санофи-Авентис Украина» в рамках реализации Национальной программы непрерывного профессионального образования врачей состоялась Международная научно-практическая конференция «Роль дефицита магния в акушерстве и гинекологии». Мероприятие проводилось в режиме телемоста, благодаря чему в обсуждении такой важной междисциплинарной проблемы современной медицины, как дефицит магния и возможности его коррекции, приняли участие свыше 500 акушеров-гинекологов из разных регионов нашей страны. Открыл конференцию председатель исполнительного комитета Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, член-корреспондент НАМН Украины, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Акушерство и гинекология», заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский. Он подчеркнул исключительность этого события и особую важность коррекции дефицита магния у беременных женщин. Особый интерес аудитории вызвали доклады координатора научно-практической конференции – директора Клиники репродуктивных технологий Украинского государственного института репродуктологии, директора Центра научно-доказательной медицины, главного репродуктолога г. Киева, доктора медицинских наук, профессора Елены Николаевны Борис и специально приглашенного зарубежного эксперта – главы Департамента охраны здоровья матери и ребенка Миланского госпиталя им. Луиджи Сакко, директора научно-исследовательского центра по изучению заболеваний в акушерстве и гинекологии им. Джорджи Парди, президента Итальянского общества перинатальной медицины, доктора медицинских наук, профессора Ирен Сетин (Италия).

Дефицит магния (Mg) и его последствия, несмотря на то, что этот химический элемент широко распространен в природе, становятся актуальной проблемой как для медицины, так и общества в целом. Современный образ жизни, характеризующийся высоким уровнем стресса, нерациональным и несбалансированным питанием (в частности, употреблением ненатуральных продуктов питания и напитков), зачастую неконтролируемым приемом различных медикаментов, только усугубляет проблему хронического дефицита Mg. Особенно актуальна эта проблема для женщин, поскольку поддержание нормального уровня Mg крайне важно на всех этапах жизни. Общеизвестно, что дефицит Mg играет важную роль в развитии предменструального синдрома. Кроме этого, достаточное количество Mg необходимо организму будущей матери для благоприятного течения беременности и родов. Вместе с тем нехватка Mg способна повлиять на тяжесть течения климактерического синдрома. В частности, Mg играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Не стоит забывать и о взаимосвязи уровня Mg с приемом эстрогенсодержащих препаратов, которые способны ускорять выведение Mg из организма.

По сути, Mg – это «женский минерал», наличие которого в организме важно во все периоды жизни современной женщины. В данном обзоре речь пойдет о самом важном периоде из них – беременности, когда потребность в Mg возрастает в несколько раз.



В ходе конференции обсуждалось множество актуальных вопросов: почему магниевые дефицитные состояния характерны для беременных, какие они могут вызывать последствия, как их диагностировать, и, наконец, каковы методы профилактики дефицита магния и как бороться с уже имеющимся дефицитом магния? Исследованию именно этих проблем, важных для каждого практикующего акушера-гинеколога, и был посвящен доклад

директора Клиники репродуктивных технологий Украинского государственного института репродуктологии, директора Центра научно-доказательной медицины, главного репродуктолога г. Киева, доктора медицинских наук, профессора Елены Николаевны Борис.

– По состоянию на 2014 год, у 80% здоровых беременных женщин, а также беременных с отягощенным анамнезом и гипертонической болезнью, отмечались признаки дефицита Mg.

Как известно, даже хорошо сбалансированное питание не обеспечивает достаточного поступления Mg в организм с пищей. Стресс, которому подвержены в условиях современной жизни многие беременные женщины, увеличивает потребность организма в Mg, возрастающую пропорционально сроку беременности, усугубляя его дефицит (О.А. Владимиров и соавт., 2000). Нормальное содержание Mg и сбалансированный металлолигандный гомеостаз в организме – обязательные условия гармоничной работы женской половой сферы (регулярность менструального цикла, способность к овуляции, зачатие и нормальному течению беременности).

Повышение потребности в Mg во время беременности обусловлено появлением нового органа – плаценты, которая синтезирует 150 белков и гормонов, из которых около 70% являются Mg-зависимыми. Во время беременности Mg блокирует медленные кальциевые каналы на мембранах клеток, что создает и поддерживает в клетке потенциал покоя – условие для спазмолитического действия, снижения повышенного тонуса матки. Кроме того, Mg также реализует

антиромботический эффект за счет активации синтеза простаглицина, подавления тромбоксана A<sub>2</sub>, стабилизации фибринолиза, угнетения выброса катехоламинов из депо. Как следствие – улучшается перфузия тканей, в том числе формирующейся плаценты, улучшается питание плода.

Очень важно, чтобы Mg поступал в организм вместе с витамином B<sub>6</sub>, поскольку именно такая комбинация значительно лучше усваивается и способствует быстрому проникновению и депонированию Mg в клетке. Кроме того, дефицит витамина B<sub>6</sub> не только часто сочетается с дефицитом Mg, но и имеет похожую клиническую симптоматику (B. Rimland, 1998).

Следует подчеркнуть, что из всех представленных на сегодняшний день препаратов Mg, наилучшей биодоступностью обладают те, в состав которых входят соли Mg второго поколения: цитраты, лактаты, пидолаты. Именно поэтому при выборе препаратов для лечения и профилактики патологических состояний, связанных с дефицитом Mg, свое внимание стоит остановить на комплексе витамина B и магния лактата дегидрата (Магне-В6) или магния цитрата (Магне-В6 Антистресс).

С целью оценить эффективность применения препарата Магне-В6 в схеме комплексной терапии при угрозе прерывания беременности я и мои коллеги в 2015 г. провели исследование с участием 68 беременных пациенток в возрасте 29-38 лет (на 13-21-й неделе). Все пациентки обратились за медицинской помощью самостоятельно или были направлены в стационар Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины с болью внизу живота (41 пациентка) и с сочетанием боли с кровянистыми выделениями (27 пациенток). В соответствии с дизайном исследования было сформировано две группы: основная (n=38), в которой пациентки получали препараты микронизированного прогестерона, витамин E и поливитаминный комплекс для беременных, и группа сравнения (n=30), получавшая препараты микронизированного прогестерона, витамин E и Магне-В6 (2 таблетки 3 р/сут).

Как показали результаты исследования, в группе сравнения достоверно раньше наступало снижение локального гипертонуса, причем начиная с первого контрольного ультразвукового исследования. Данный эффект достигается благодаря синергизму влияния препаратов Mg и микронизированного прогестерона на миометрий. Кроме того, в группе Магне-В6 отмечались значительно лучшие в сравнении с основной группой показатели нормализации клинической симптоматики (нормализация сна, улучшение самочувствия, купирование болевого синдрома, прекращение выделений) уже через 2 недели лечения.

Таким образом, коррекция дефицита Mg препаратом Магне-В6 в комплексной терапии пациенток с угрозой прерывания беременности достоверно приводит к более быстрому снижению локального гипертонуса миометрия и эффективному купированию клинической симптоматики.



В своем докладе глава Департамента охраны здоровья матери и ребенка Миланского госпиталя им. Луиджи Сакко, директора научно-исследовательского центра по изучению заболеваний в акушерстве и гинекологии им. Джорджи Парди, президента Итальянского общества перинатальной медицины, доктора медицинских наук, профессор Ирен Сетин, поделилась с участниками

конференции современными данными международных клинических исследований и обзоров, касающихся коррекции дефицита Mg в акушерской практике.

– Тысяча дней, которые начинаются с момента зачатия ребенка, являются самым важным периодом, в ходе которого происходит не просто закладка основных органов и систем человеческого организма, но и их стремительное развитие, которое будет важно в течение всей последующей жизни ребенка. Для каждой системы и органа предназначен свой важный, часто кратковременный, период, большинство из которых относятся к внутриутробному развитию. На данном этапе наиболее важную роль играет среда, окружающая плод, то есть – матка.

Рацион матери является одним из основных факторов внутриутробного программирования, поскольку макро- и микроэлементы являются непосредственными регуляторами стабильности ДНК и фенотипической адаптации, влияя на доступность доноров метильной группы и механизмы, способствующие стабильности ДНК. Вкратце этот механизм можно описать определенной последовательностью событий, когда эпигенетические изменения влияют на экспрессию генов плода и плаценты и таким образом способствуют развитию плода (метаболическому программированию). При этом далеко не последнюю роль в реализации данного механизма принадлежит Mg.

Mg не просто включается в состав более 300 ферментов во всех органах человеческого организма, но и является вторым из наиболее распространенных внутриклеточных катионов. Наибольшее его количество (при общем содержании во всем организме 20-28 г) входит в состав костной ткани в виде комплекса с кальцием и фосфором (60%), меньше (39%) – во внутриклеточном компартменте, и около 1% – в межклеточной жидкости. Концентрация Mg в плазме крови составляет 0,7-1,0 ммоль/л (17-24 мг/л), при этом 30% его количества находится в связанной с белком (альбумином) форме, а остальные 70% – в ионизированной форме (Saric et al., 2000).

Следует отметить, что Mg в организме человека участвует во множестве биологических процессов, начиная от сокращения мышц, контроля сосудистого тонуса, возбудимости сердечной мышцы и заканчивая регуляцией аденилатциклазы и трансмембранного потока ионов, высвобождением нейромедиаторов, блокированием кальциевых каналов, а также транскрипцией ДНК (Saric et al., 2000).

При истощении запасов Mg повышается уровень внутриклеточного кальция. Поскольку кальций играет важную роль в сокращении скелетных и гладких мышц, то состояние истощения запасов Mg ассоциируется с риском развития мышечных спазмов, гипертонии, спазмов коронарных и церебральных сосудов. Истощение запасов Mg наблюдается при заболеваниях сердечно-сосудистой и нервно-мышечной систем, при синдроме мальабсорбции, сахарном диабете, почечных востинг-синдромах, а также при алкоголизме (Ma et al., 1995).

Регуляция баланса Mg зависит от его всасывания в тонком кишечнике посредством активного транспорта и пассивной диффузии, а также от механизмов фильтрации и реабсорбции в почках. Уровень биодоступности Mg составляет в среднем 30% от количества, потребляемого с пищей (11-70%). Однако в то время как витамин D и паратиреоидный гормон способствуют улучшению абсорбции Mg, соли фитиновой кислоты, кальций, фосфор, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты – напротив, значительно уменьшают его всасывание. Выведение Mg из организма осуществляется в основном с калом (60-80%), а также с мочой.

В роли источника Mg может выступать любой пищевой продукт. Тем не менее самое высокое его содержание отмечается в темной листовой зелени, орехах, семенах, рыбе, бобовых, цельных зернах, авокадо, йогурте, бананах, сухофруктах, темном шоколаде и т.д.

Согласно данным Witkowski и соавт. (2008), концентрация Mg в сыворотке/плазме крови является самым распространенным биомаркером его дефицита, однако при нормальных концентрациях в плазме крови внутриклеточный уровень Mg может быть низким. Исходя из этого, авторы сделали вывод, что уровень Mg в сыворотке/плазме крови не является достоверным биомаркером у пациентов с предельно низким его содержанием. Поэтому особое внимание следует уделять уровню эритроцитарного Mg и результатам анализа содержания Mg в моче, поскольку данные биомаркеры являются потенциально информативными, но возможности их широкого клинического использования требуют дальнейших исследований.

Клинически дефицит Mg, как правило, проявляется в виде хронической усталости, мышечной слабости, сосудистых нарушений, аритмий, электролитного дисбаланса. Тяжелая форма дефицита встречается крайне редко, тогда как пограничный дефицит Mg является гораздо более распространенным в промышленно развитых странах.

Согласно данным Унифицированных европейских рекомендаций по микронутриентам (EURRECA, 2008), распространенность дефицита Mg во всем мире во многом обусловлена достаточно высокой распространенностью почечной недостаточности, заболеваний желудочно-кишечного тракта, алкоголизма и наркомании, и особенно – недостаточным питанием. Так, согласно результатам национального исследования здоровья и питания США (NHANES) и проведенного в рамках этой работы опроса по диетическому питанию (2005–2006), потребление Mg за анализируемый период было существенно ниже рекомендованного. Это означает, что большинство американцев всех возрастов употребляют с пищей меньше Mg, чем рекомендовано. При этом наименьшее количество Mg с пищей употребляют мужчины пожилого возраста и девушки-подростки.

Одной из наиболее актуальных причин дефицита Mg у беременных в настоящее время является нерациональное питание, в частности, употребление богатой жирами и сахаром пищи на фоне низкого содержания в ежедневном рационе цельных злаков, овощей и фруктов.

Как известно, изменение режима питания, пониженное содержание микроэлементов в рационе и повышенная потребность в антиоксидантах во время беременности приводят к значительному ухудшению нутритивного статуса женщин репродуктивного возраста. Согласно руководствам Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США и Национальной академии наук США, рекомендованная суточная норма потребления (Recommended Dietary Allowance – RDI) Mg с пищей для беременных в возрасте 14–18 лет составляет 400 мг/сут, 19–30 лет – 350 мг/сут, 31–50 лет – 360 мг/сут.

Следует отметить, что нутритивный статус беременной женщины имеет динамический характер, поскольку метаболизм питательных веществ постоянно меняется. Это объясняется переходом организма матери из анаболического состояния на ранних сроках беременности в катаболическое – на поздних. Кроме того, при анализе нутритивного статуса нужно учитывать и так называемую трехкамерную модель, при которой каждый компонент системы мать/плацента/плод имеет свои показатели метаболизма – рост плода регулируется посредством соотношения потребности в питательных веществах и способностью организма будущей матери и плаценты обеспечить доставку этих веществ.

Наличие дефицита Mg характерно не только для высокоразвитых государств, но и для развивающихся стран. Так, в статистическом исследовании, проведенном по территориальному принципу среди беременных женщин в сельскохозяйственном районе штата Харьяна (Индия) с участием 283 беременных женщин на сроке >28 недель беременности, у 43,6% из них был выявлен дефицит Mg. Кроме того, результаты исследования указывают на наличие обратной пропорциональной связи дефицита Mg с количеством родов в анамнезе (P. Pathak et al., 2003).

В другом западно-австралийском когортном исследовании, выполненном Carole E. Parker и соавт. (2012) с целью изучения уровня потребления Mg подростками в возрасте 14–17 лет, использовали утверченный опросник частоты потребления различных пищевых продуктов (Food Frequency Questionnaires – FFQ). Как показали результаты исследования, большая

часть девочек-подростков не достигают RDI Mg, необходимого для возраста 14 лет, и по достижению 17 лет этот уровень снижается (с 31,7 до 14,8%). Основываясь на этих данных, авторы пришли к выводу, что низкий уровень потребления Mg у молодых женщин репродуктивного возраста является весьма распространенной проблемой.

Дефицит Mg может способствовать развитию плацентарной недостаточности (вызывает спазм маточных сосудов) и задержке внутриутробного развития плода, а также играет важную роль в регуляции синтеза простагландинов. Кроме того, недостаточное количество Mg значительно повышает риск развития преэклампсии и преждевременных родов, а также может являться причиной малой массы плода (для определенного срока беременности) и привести к самопроизвольному аборту.

При нормальном течении беременности отмечается постепенное, небольшое снижение артериального давления в первые 30 недель с дальнейшим повышением уровней систолического и диастолического давления до более высоких значений (по сравнению с исходными) в конце беременности. Артериальное давление в течение всей беременности связано с выведением Mg с мочой – при высокой экскреции Mg систолическое и диастолическое давление значительно выше. Кроме того, существуют данные об обратной зависимости между экспрессией гена *TRPM6* (регулирующего всасывание Mg) и выведением Mg с мочой на 37-й неделе беременности (T.F. Nielsen et al., 2011).

На сегодняшний день проведено множество исследований, подтверждающих наличие более низкого уровня Mg у беременных с преэклампсией, по сравнению с таковыми у женщин с нормальным течением беременности (K. Kisters et al., 1998; V. Borekei et al., 2009; M. Kollsek et al., 2013).

В исследовании L.M. Resnick и соавт. (2004) было проанализировано истощение запасов свободного Mg в головном мозге и мышцах при нормальном течении беременности и при беременности, осложненной преэклампсией. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что истощение запасов Mg имеет сходные с преэклампсией характеристики: способствует развитию вазоконстрикции, повышенной нервно-мышечной возбудимости и чувствительности сосудов к сосудосуживающим веществам, а также повышению артериального давления. Также было отмечено, что беременность сама по себе характеризуется более низкими значениями содержания Mg как в головном мозге, так и в мышечной ткани. В случае преэклампсии уровень Mg в головном мозге в дальнейшем продолжает снижаться до более низких показателей. Систолическое и диастолическое давление обратно пропорционально уровню Mg в головном мозге. Вероятно, истощение запасов Mg во время беременности разным образом проявляется в головном мозге и мышцах. Таким образом, концентрация Mg, будучи эквивалентной у небеременных женщин, во время беременности уменьшается в большей мере в головном мозге, чем в мышечной ткани.

В исследовании типа «случай–контроль», проведенном S. Khani и соавт. (2010) в Больнице Имам Кхомейни в Сари (Иран), была доказана связь уровня Mg в сыворотке крови беременных женщин с преждевременными родами (OR 4,75; 95% ДИ 0,48–46,91).

Еще в начале 1960-х годов при применении препаратов Mg, в частности сульфата Mg, была отмечена их способность подавлять родовую деятельность (Kumar et al., 1963). Этот же эффект, а именно способность сульфата Mg подавлять сократительную активность матки и уменьшать внутриклеточное содержание кальция в миометрии, был отмечен и в более поздних исследованиях (Simhan et al., 2007).

На сегодняшний день эффективность применения сульфата Mg при лечении и профилактике преэклампсии и эклампсии имеет большую доказательную базу. В 1984 г. появились первые сообщения о том, что нутритивная поддержка препаратами Mg во время беременности ассоциируется со снижением риска задержки внутриутробного развития плода и преэклампсии (Conradt et al., 1984). В более позднем поперечном исследовании употребления Mg с пищей к концу I триместра беременности было доказано, что прием препаратов Mg влияет на увеличенные массы тела ребенка при рождении (Doyle, 1989).

В ходе метаанализа современных баз данных, в частности базы данных Кокрановского сотрудничества (The Cochrane Collaboration), Makrides и соавт. (2014) проанализировали результаты 10 исследований с использованием препаратов Mg в качестве нутритивной поддержки при беременности у 9090 женщин. Состав магниесодержащих лекарственных средств, гестационный возраст

на момент рандомизации и введенные дозы отличались во всех исследованиях. Фоновая диета не учитывалась. Результаты анализа показали, что женщинам, получавшим Mg, гораздо реже требовалась госпитализация во время беременности (OR 0,65; 95% ДИ 0,48–0,86; три исследования, 1158 женщин). Частота случаев низкой массы тела плода для данного гестационного возраста также снижалась, хотя и не существенно (OR 0,76; 95% ДИ 0,54–1,07; три исследования, 1291 новорожденный). Эффективность нутритивной поддержки препаратами Mg во время беременности также проявлялась и в снижении числа случаев следующих неблагоприятных состояний:

- балл по шкале Апгар <7 через 5 минут после рождения (OR 0,34; 95% ДИ 0,15–0,80);
- околоплодные воды, окрашенные меконием (OR 0,79; 95% ДИ 0,63–0,99);
- позднее замедление сердцебиения плода (OR 0,68; 95% ДИ 0,53–0,88);
- гипоксическо-ишемическая энцефалопатия легкой формы (OR 0,38; 95% ДИ 0,15–0,98).

К одной из самых масштабных современных работ по оценке эффективности применения пероральных препаратов Mg у беременных женщин в качестве профилактики преждевременных родов и заболеваний у плода следует отнести бразильское исследование BRAMAG (The BRAzil MAGnesium trial, 2014). В соответствии с многоцентровым рандомизированным двойным слепым дизайном исследования, пациентки были поделены на 2 группы: получавшие Mg цитрат перорально в дозе 150 мг 2 р/сут (n=2000) и получавшие плацебо (n=1000). Прием препаратов Mg и плацебо начинался с 12–20 недели беременности и продолжался до родоразрешения. Основным критерием включения в исследование было наличие высокого риска развития плацентарной дисфункции на основании клинических факторов предыдущей (предшествующие преждевременные роды, мертворождение или преэклампсия) и данной беременности (хроническая гипертензия, сахарный диабет до беременности, возраст матери >35 лет, индекс массы тела матери до беременности >30 кг/м<sup>2</sup>). Результаты оценивались с учетом:

- первичного комплексного перинатального результата: преждевременные роды на сроке <37 недель беременности, мертворождение на сроке >20 недель гестации, смерть новорожденного в возрасте <28 дней или низкая масса тела при рождении <3 перцентилей.
- первичного комплексного результата для матери: возникновение преэклампсии на сроке <37 недель беременности, возникновение тяжелой протеинурической гипертензии на сроке <37 недель гестации, отслойка плаценты, инсульт у матери во время беременности или в течение ≤7 дней после родов, смерть матери во время беременности или в течение ≤7 дней после родов.

В итоге авторы пришли к выводу, что пероральный прием препаратов магния цитрата позволяет снизить риск преждевременных родов, перинатальной смертности и частоту патологии новорожденных (в том числе – низкой массы тела при рождении), а также достоверно снижают риск материнской заболеваемости и смертности. Следовательно, магния цитрат в качестве средства профилактики может не только спасти жизнь, но и предупредить развитие материнской и ранней детской инвалидности (Alves et al., 2014).

Таким образом, Mg – это незаменимый минерал, необходимый для регуляции температуры тела, синтеза нуклеиновых кислот и белков, а также для поддержания электрических потенциалов нервных и мышечных клеток. Генетические, клеточные и клинические исследования убедительно свидетельствуют о том, что Mg играет важную роль при беременности, а его дефицит может быть основным фактором патогенеза при осложненном течении беременности. Данные множества современных клинических исследований подтверждают целесообразность и эффективность назначения препаратов Mg в качестве профилактики патологии беременности (преэклампсии, задержки внутриутробного роста и развития плода) и преждевременных родов в определенных группах беременных.

Нутритивная поддержка Mg во время беременности (в частности, осуществляемая посредством назначения современных, высокоэффективных и безопасных безрецептурных препаратов Mg) может уменьшить вероятность преэклампсии, снизить риск развития задержки внутриутробного развития плода и рождения ребенка с низкой массой тела, а также предупредить развитие материнской и ранней детской инвалидности.

# Гиперпролактинемия — вызов современности

**Проблема гиперпролактинемии (ГПРЛ) носит междисциплинарный характер и требует слаженной и преемственной работы эндокринолога, акушера-гинеколога, репродуктолога, нейрохирурга. Вопросам диагностики и лечения ГПРЛ был посвящен тематический симпозиум, который прошел в рамках научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине» (24-25 марта 2016 года, г. Днепрпетровск). Обзор докладов, прозвучавших на симпозиуме, мы приводим ниже.**



О роли ГПРЛ в генезе нарушений репродуктивной функции у женщин рассказала старший научный сотрудник ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Ольга Алексеевна Ефименко.

— Патологическая ГПРЛ — это состояние, при котором пролактин (ПРЛ) устойчиво повышен в сыворотке крови у мужчин и небеременных женщин. ГПРЛ является биохимическим маркером гипоталамо-гипофизарной дисфункции и наиболее распространенной нейроэндокринной патологией. Частота встречаемости ГПРЛ у женщин составляет в среднем 90 случаев на 100 тыс., а пиковая заболеваемость приходится на возраст 25-34 лет. У мужчин ГПРЛ встречается реже — 20 на 100 тыс. (P.G. Crosignani, 2012).

У женщин ПРЛ обеспечивает развитие молочных желез (маммогенез), в период беременности — развитие секреторного аппарата молочной железы (совместно с другими гормонами), в послеродовом периоде стимулирует образование молока в молочных железах, поддерживает существование желтого тела и образование в нем прогестерона, наряду с гонадотропными гормонами синхронизирует созревание фолликула и овуляцию. ПРЛ у мужчин потенцирует действие лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, направленное на восстановление и поддержание сперматогенеза, увеличивает массу яичек и семенных канальцев, усиливает обменные процессы в яичке, участвует в процессе регуляции энергетического метаболизма (регуляции углеводного обмена) в сперматозоидах, влияет на подвижность сперматозоидов (M.M. Carvalho et al., 2011; Г.А. Мельниченко, Е.И. Марова и соавт., 2007). ПРЛ также обладает универсальными для женщин и мужчин метаболическими эффектами, такими как ускорение синтеза белка, повышение активности фосфатаз, уменьшение потребления глюкозы и сохранение количества гликогена в клетке, снижение потребления кислорода тканями. ПРЛ участвует в регуляции активности ферментов и транспортных факторов в жировой ткани. Свойство ПРЛ повышать активность бета-клеток поджелудочной железы приводит к снижению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности.

При избыточной продукции ПРЛ его метаболические эффекты значительно усиливаются, что клинически проявляется гиперхолестеринемией и атерогенной дислипидемией, ожирением (встречается у 40-60% пациентов с ГПРЛ), инсулинорезистентностью. При обследовании женщин с метаболическим синдромом умеренная ГПРЛ выявляется у 40%, выраженная ГПРЛ — у 45,5% обследованных.

ПРЛ также играет важную роль в регуляции остеосинтеза. Плотность костной ткани позвоночника уменьшается примерно на 25% у женщин с ГПРЛ и не обязательно восстанавливается с нормализацией уровня пролактина. Наибольшему риску подвержены молодые девушки с нарушением менструальной функции на фоне ГПРЛ, у которых не завершено формирование костной системы. У молодых женщин с ГПРЛ, дебютировавшей в подростковом возрасте, в 80% случаев наблюдается остеопения и/или остеопороз. У таких пациенток также отмечается значительное снижение уровня сывороточного

остеокальцина — стимулятора ремоделирования костной ткани, при этом указанные изменения положительно коррелируют с длительностью ГПРЛ (Т.Ф. Татарчук и соавт., 2010).

ГПРЛ связана со многими заболеваниями женской репродуктивной сферы. Так, у 30-60% женщин с нарушением менструальной функции выявляется ГПРЛ. Избыток ПРЛ угнетает секрецию гонадотропина посредством повышения выработки дофамина гипоталамусом. Следующие за этим изменения секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов вызывают различные расстройства в фолликулогенезе, синтезе половых гормонов и функции желтого тела. С ГПРЛ ассоциированы первичная или вторичная аменорея, олиго-/опсомея, ановуляторные циклы и укорочение их лютеиновой фазы. Оценка функционального состояния яичников указывает на то, что у большинства больных с ГПРЛ (84%) нарушение менструального цикла сопровождается хронической ановуляцией. У остальных 16% диагностируется недостаточность лютеиновой фазы, в основном это пациентки с олигоменореей или сохраненным ритмом менструаций.

Сегодня также известно, что ГПРЛ преобладает у большинства пациенток с дисфункциональными маточными кровотечениями и играет значительную роль в канцерогенезе. Матка является вторым после гипофиза органом по объему синтезируемого ПРЛ, который обладает митотической активностью в отношении гладкомышечных клеток матки и угнетает апоптоз. Рецепторы к ПРЛ выявлены как в молочной железе, так и в миометрии и тканях лейомиомы. Доказано, что при сочетанной дисгормональной патологии молочной железы и миоме матки уровень ПРЛ гораздо выше, чем у здоровых женщин или женщин только с миомой матки.

Умеренно повышенный уровень ПРЛ отмечается у 20-30% женщин с синдромом поликистозных яичников. Такие пациентки также нередко имеют повышенные уровни тиреотропного гормона, тестостерона, соотношения фолликулостимулирующего/лютеинизирующего гормонов.

Из приведенных данных понятно, что ГПРЛ в практике гинеколога встречается чаще, чем принято думать. ГПРЛ может сопровождать дисгормональные заболевания молочной железы, гипогонадотропную аменорею, недостаточность лютеиновой фазы, предменструальный синдром, миому матки, диэнцефальный пубертатный синдром, остеопенический синдром, метаболический синдром, невынашивание, бесплодие, аномальное маточное кровотечение.

Поэтому ПРЛ следует обязательно определять у женщин, которые имеют:

- нарушения менструального цикла (аменорею, олигоменорею, ановуляторный цикл);
- галакторею;
- бесплодие;
- невынашивание беременности;
- миому матки, дисгормональные заболевания молочных желез.

По рекомендации ВОЗ, первым исследованием, проводимым женщине из бесплодной пары, должно быть определение концентрации ПРЛ (после исключения мужского фактора бесплодия).

Другие возможные клинические проявления ГПРЛ:

- умеренный гирсутизм;
- снижение либидо, фригидность;

- дисфункциональные маточные кровотечения;
- ожирение;
- остеопения, остеопороз;
- депрессия и нарушения сна;
- неврологическая симптоматика, косвенно указывающая на наличие аденомы гипофиза (головная боль, головокружение, нарушение сна, снижение памяти, зрительные расстройства — снижение остроты зрения, ограничение полей зрения, двоение в глазах, слезотечение).

Самыми распространенными причинами ГПРЛ являются опухоли гипофиза (микро- и макропролактиномы), хронический стресс и ятрогенные факторы. Частота ГПРЛ на фоне приема медикаментов (эстрогенсодержащие препараты, средства, влияющие на обмен дофамина, — галоперидол, метоклопрамид, домперидон, антидепрессанты, блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и т.д.) достаточно высока и при расспросе пациентки этому следует уделять особое внимание.

Согласно руководству Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2011), для постановки диагноза ГПРЛ рекомендовано однократное определение уровня ПРЛ в любую фазу менструального цикла.

Основные задачи лечения:

- нормализация уровня ПРЛ;
- восстановление фертильности у женщин и мужчин, половой функции у мужчин;
- устранение галактореи;
- нормализация менструального цикла;
- при наличии аденомы гипофиза — достижение регрессии или стабилизации роста.

Среди медикаментозных средств ведущее место в лечении ГПРЛ принадлежит агонистам рецепторов дофамина. Препараты первого поколения (эргот и его производные) и второго (квиногид) в настоящее время практически не применяются. Золотым стандартом медикаментозного лечения ГПРЛ во всем мире является каберголин (Достинекс).

Достинекс — прямой стимулятор D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов, который оказывает высокоселективное пролонгированное ингибирующее действие на секрецию ПРЛ. Удобная схема приема препарата — по 1/2 или 1 таблетке 2 раза в неделю — позволяет достичь высокой приверженности пациентов к лечению. Дозу подбирают индивидуально, начиная с минимальной. После отмены каберголина в результате эффективного лечения целесообразен длительный (не менее года) мониторинг ПРЛ.

У женщин, получающих Достинекс по поводу бесплодия, рационально не прерывать лечение по факту нормализации уровня ПРЛ, а продолжать прием препарата до наступления беременности. Зачатие на фоне терапии каберголином не несет рисков для беременности и развития плода. Пролактиномы редко растут на фоне беременности, контроль состояния аденом на фоне беременности только клинический. Исследование ПРЛ при беременности не показательно, а риск рецидивов ГПРЛ после беременности и лактации не повышен.

Таким образом, ГПРЛ является частой причиной нарушения фертильности. Диагностика ГПРЛ — обязательная составляющая обследования пациенток с нарушениями менструального цикла,

бесплодием и невынашиванием беременности, миомой матки, дисгормональными заболеваниями молочных желез. Наиболее частые причины ГПРЛ – хронический стресс и аденомы гипофиза, ятрогенные факторы. Первая линия терапии пролактиномы – медикаментозное лечение (каберголин), которое высокоэффективно в отношении восстановления фертильности.



Закономерностям канцерогенеза в молочной железе при ГПРЛ посвятил свой доклад **заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Валентин Александрович Потапов.**

– Источником опухолевого роста служит генетически трансформированная в результате мутации клетка. Воздействие внешних и внутренних канцерогенных факторов запускает первый этап опухолевого роста – инициацию. Следующий этап – промоция – характеризуется активизацией митозов как нормальных, так и мутированных клеток, а также экспрессией факторов неопластического генеза. В дальнейшем происходит накопление стволовой линии мутированных клеток, а опухолевая прогрессия проявляется прорастанием в соседние органы и метастазированием. Оптимальным вариантом лечения было бы воздействие на опухолевый рост на этапе инициации. Однако ни методов диагностики, ни профилактики этого процесса на сегодняшний день нет. Поэтому основные усилия для предотвращения опухолевого роста следует приложить на этапе промоции – это диагностика и лечение мастопатий с целью торможения митозов и повышения дифференцировки клеток молочной железы.

Согласно современной трактовке ВОЗ, доброкачественная гиперплазия молочных желез (мастопатия) – это объединенное название группы дисгормональных доброкачественных заболеваний молочных желез, характеризующихся гиперплазией ее ткани. Причинами гормонзависимой мастопатии могут выступать не только ГПРЛ, но и метаболическая дисфункция (инсулинорезистентность), яичниковая, гипоталамо-гипофизарная, тиреоидная дисфункция, патология печени и нарушение метаболизма эстрогенов. Гормональный дисбаланс приводит к преобладанию пролиферации клеток над их апоптозом. Мастопатия встречается у 60% женщин до 40 лет и у 85,7% в возрасте 41-50 лет с риском малигнизации у каждой третьей. Такие женщины должны находиться под регулярным диспансерным наблюдением врача и получать адекватную терапию в соответствии с генезом заболевания.

ПРЛ может выступать индуктором гиперпролиферации ткани молочной железы, так как оказывает прямое стимулирующее влияние и способствует ускорению роста эпителиальных клеток молочной железы, повышает их чувствительность к действию наиболее активной фракции эстрогенов – эстрадиолу, увеличивает содержание эстрогеновых рецепторов (V. Charles, 2003). Этим объясняется тот факт, что развитие гиперпластических процессов в молочных железах отмечается у 52% больных с ГПРЛ. При этом в сравнительных исследованиях уровня ПРЛ у больных с узловыми доброкачественными и малигнизированными образованиями молочной железы распространенность ГПРЛ до хирургического лечения примерно одинаковая – от 5 до 7% (Е. Андреева, М. Хамошина, 2010; R.V. Jaffe et al., 2009).

ПРЛ секретируется лактотрофными клетками передней доли гипофиза, которые расположены в его заднелатеральной области. Это полипептидный гормон, содержащий 199 аминокислотных остатков, с молекулярной массой 23 кДа. ПРЛ в организме выполняет более 80 биологических

функций. Это больше, чем выполняют все гипоталамические гормоны в совокупности. Регуляцию секреции ПРЛ осуществляют ПРЛ-ингибирующие факторы (дофамин, соматостатин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота, гастрин и гастрин-релизинг-пептид, гонадотропин-связывающий белок) и ПРЛ-стимулирующие факторы (тиреотропин-релизинг-гормон, нейротензин, меланоцитостимулирующий гормон, окситоцин, серотонин, гонадотропин-релизинг-гормон и др.).

У здоровых небеременных женщин базальный уровень ПРЛ в сыворотке крови составляет 12 нг/мл (240 мЕд/л), а его максимальный уровень не превышает 20-27 нг/мл (400-540 мЕд/л). Диагноз ГПРЛ устанавливается при наличии увеличенных концентраций ПРЛ (>27 нг/мл или 550 мЕд/л) в сыворотке крови в нескольких образцах (Г.А. Мельниченко и соавт., 2007).

Согласно классификации выделяют такие формы ГПРЛ:

- физиологическая;
- патологическая;
- скрытая;
- транзиторная.

При первично выявленном повышении ПРЛ в крови необходимо исключить медикаментозные и анамнестические факторы, которые могли привести к транзиторной ГПРЛ. Если причину ГПРЛ установить не удалось, следует повторить анализ крови на ПРЛ, а также определить уровень тиреотропного гормона, хорионического гонадотропина, функцию почек (азот мочевины, креатинин). При повышении ПРЛ на фоне нормальных уровней тиреотропного гормона необходимо провести МРТ или КТ головного мозга для исключения опухолевого процесса. Если органическая патология в гипоталамо-гипофизарной зоне не обнаруживается, рекомендовано определение лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и кортизола в суточной моче.

При всех формах ГПРЛ основным методом лечения является медикаментозная коррекция агонистами дофаминовых рецепторов. Наиболее удобным в отношении титрования дозы и кратности приема является препарат третьего поколения агонистов дофаминовых рецепторов Достинекс (каберголин). Для лечения ГПРЛ Достинекс назначают по 0,5-1 таблетке (0,25-0,5 мг) 1-2 раза в неделю. В случае необходимости дозу постепенно повышают в зависимости от переносимости и терапевтического отклика. Режим повышения дозировки – на 0,5 мг каждый месяц приема. Средняя терапевтическая доза Достинекса составляет 1 мг в неделю, максимальная – 4,5 мг в неделю. Если необходимая доза превышает 2 мг в неделю, ее следует разделить на 2 приема. Как только будет подобран оптимальный режим дозирования, определять уровень ПРЛ в крови необходимо 1 раз в месяц. В среднем нормализация уровня ПРЛ наблюдается через 2-4 недели лечения.



**Сотрудник отделения трансфеноидальной нейрохирургии ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», кандидат медицинских наук Николай Александрович Гук** представил вниманию аудитории доклад о современных подходах к лечению пролактиномы с точки зрения нейрохирургии.

– Пролактинома – это гормонально активная опухоль передней доли гипофиза, которая секретирует ПРЛ. Фактически диагноз пролактиномы может быть установлен только после иммуногистохимической верификации ткани аденомы гипофиза. Пролактинома является наиболее распространенной гормонально активной формой аденомы гипофиза, выявляется в 40% случаев всех диагностированных аденом гипофиза и составляет 4-5% всех внутричерепных опухолей.

Лечение пролактиномы – это проблема на стыке специальностей, которая требует мультидисциплинарного подхода и совместной работы эндокринологов, гинекологов, нейрохирургов. В настоящее время хирургический метод лечения не является основным и требует дифференцированного подхода. Тактику ведения пациента во многом определяет уровень ПРЛ сыворотки крови и размеры опухоли. У пациентов с уровнем ПРЛ <70 нг/мл в 99% случаев опухоль гипофиза не выявляется. При уровне ПРЛ  $\geq 200$  нг/мл в 99% случаев диагностируется пролактинома. Что касается пациентов с промежуточными значениями ПРЛ (70-200 нг/мл), в этой когорте необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими объемными образованиями (гермиома, краниофарингиома, киста кармана Ратке).

Для визуализации опухоли применяют МРТ или КТ головного мозга с контрастированием. В норме гипофиз активно накапливает контраст, в то время как опухоль при визуализации выглядит как дефект накопления контраста. Благодаря этому феномену удается судить о размерах опухоли. В зависимости от размера различают микро- и макропролактиномы. Микропролактиномы в 95% случаев не увеличиваются, хорошо поддаются консервативному лечению, и пациенты с таким диагнозом подлежат наблюдению у эндокринолога. Макропролактиномы отличаются более агрессивным течением, в ряде случаев необходимо хирургическое вмешательство. Таких больных эндокринологу следует наблюдать совместно с нейрохирургом.

Прогресс в лечении пролактиномы агонистами дофаминовых рецепторов коренным образом изменил роль нейрохирургии в лечении этих опухолей. Оперативные вмешательства сегодня применяют только в случаях непереносимости медикаментозного лечения или резистентности к препарату. Доля оперативных вмешательств по поводу пролактином в хирургии аденом гипофиза за последние 10 лет снизилась с 16,5 (2004) до 5,8% (2014). Исключение составляют кистозные макропролактиномы или симптоматические случаи гипофизарной апоплексии на любом этапе лечения.

Согласно клиническим рекомендациям Международного эндокринологического общества по диагностике и лечению ГПРЛ (2011), если нормальный уровень ПРЛ не достигнут, но размеры опухоли уменьшились, следует повысить дозу агониста дофамина. При непереносимости или резистентности к бромокриптину следует отдавать предпочтение каберголину (Достинекс). Пациентам, которые не переносят высокие дозы каберголина или резистентны к лечению агонистами дофамина, следует предложить трансфеноидальное хирургическое лечение.

Рассматривая возможность хирургического лечения пролактиномы, следует учитывать, что при любом хирургическом вмешательстве существует потенциальный риск повреждения гипофиза. Гарантировать минимальный уровень осложнений при хирургии аденом гипофиза могут только клиники с опытом 100 и более трансназальных операций в год. Исключительно оперативное лечение (без комплексного подхода) эффективно не более чем у 10% всех пациентов с пролактиномами.

**Таким образом, в настоящее время пролактинома не рассматривается как первичная нейрохирургическая патология, поскольку требует мультидисциплинарного подхода к терапии. Первичное хирургическое лечение может быть рекомендовано только в случае гипофизарной апоплексии или кистозной макропролактиномы. Остальным пациентам следует проводить консервативное медикаментозное лечение агонистами дофамина, у пациентов с макропролактиномами и опухолями больших размеров – под наблюдением нейрохирурга.**



# 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>7-10</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. Hajnaczký, K., Demeter, J., Székely, P., Udvardi, E. Our Experiences Gained in the Tolerability Study of Maltifer® Chewing Tablet in the Prevention and Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Magyar Néorvosok Lapja 65, 1, 2002. 4. Geisser and Müller Drug Research (1987) 37:100-104. 5. Ortiz R., Toblli J.E., Romero J.D, et al. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 Epub ahead of print. 6. Jacobs, P., Wood, L. 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-Schäffland, J., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose complex and Commonly Used Drugs. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 360-369. 8. Funk, F., Candlini, C., Geisser, P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose Com-plex 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 проокислительными свойствами, присутствующими простыми солями 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. **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.**

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



MALFFPA-062015-78

# Современный подход к ведению беременных с железодефицитной анемией

На сегодняшний день проблема экстрагенитальной патологии является одной из наиболее актуальных для современной медицины. По сути, понятие «экстрагенитальная патология» объединяет в одну группу различные синдромы, заболевания и патологические состояния у беременных, не связанные с гинекологическими заболеваниями, ни с акушерскими осложнениями, но представляющие высокий риск для здоровья матери и ребенка и даже угрожающие их жизни. Исходя из такого определения становится понятным, что данная группа заболеваний не может являться узкоспециализированной проблемой, и для ее решения требуется мультидисциплинарный подход, при котором особенно важно взаимодействие между специалистами различных профилей: акушерами-гинекологами, эндокринологами, кардиологами, кардиохирургами, хирургами, анестезиологами, репродуктологами. 12-13 мая 2016 года в г. Виннице при поддержке ОО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины», ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» и Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты сохранения и восстановления здоровья женщины». Подобные мероприятия являются хорошим примером взаимодействия специалистов различных медицинских направлений для решения наиболее важных вопросов сохранения здоровья женщины и ребенка в современных условиях. Кроме того, участие в таких конференциях отечественных и иностранных экспертов способствует качественному и быстрому развитию подходов к оказанию медицинской помощи беременным женщинам с различными патологиями в соответствии с мировыми стандартами, а также помогает определить наиболее важные направления дальнейших исследований и разработок.

Как уже говорилось ранее, экстрагенитальная патология представляет собой огромную группу различных синдромов и заболеваний, однако в этом обзоре речь пойдет об одном из наиболее распространенных осложнений при беременности, оказывающем неблагоприятное влияние на беременность, процесс родов, состояние плода и новорожденного, – железодефицитной анемии.



Первый доклад, заслуживающий особого внимания, касается ведения пациенток с острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом, на фоне которых очень часто развивается железодефицитная анемия. В своем докладе личным клиническим опытом поделился главный специалист

Городского управления здравоохранения г. Киева по вопросам акушерской реанимации, заведующий курсом акушерской анестезиологии Национальной медицинской академии послепломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Руслан Афанасьевич Ткаченко.

— По данным Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины, который специализируется на оказании помощи беременным с инфекционной патологией, частота инфекционных заболеваний у беременных женщин в 2014 году составляла более 50%. Однако, несмотря на высокую частоту таких вирусных инфекций, как гепатит С (16,3%), ВИЧ (22,8%), составляющих основную группу заболеваемости среди беременных женщин, не стоит также забывать и об опасности вируса гриппа. Следует отметить, что за последние несколько лет в Киевском городском центре репродуктивной и перинатальной медицины частота случаев ОРВИ и гриппа (A1/H1N1) у беременных несколько снизилась: с 434 случаев ОРВИ (из них 43 случая гриппа) в период 29.10.2009-01.02.2010 до 349 (32 случая гриппа) в период 01.01.2016-01.03.2016. Тем не менее показатели смертности среди беременных женщин с вирусом гриппа остаются довольно высокими.

Так, согласно данным ВОЗ (2009) частота случаев смерти беременных женщин с гриппом в отделениях анестезиологии и интенсивной терапии во всем мире составила 11,4-68,4%. По данным МЗ Украины, от вируса гриппа в период 2009-2010 гг. умерли 84 женщины и 5 – в период 2015-2016 гг., что косвенно указывает на эффективность внедренных организационных и лечебных мероприятий.

Особенностями клинического течения гриппа A1/H1N1 в 2015-2016 гг. являлись резкий подъем температуры тела до 39°C без продромального периода с проявлениями первичной иммуносупрессии и выраженной лейкопенией (<2×10<sup>9</sup>/л). Однако, несмотря на наличие выраженного интоксикационного синдрома, наиболее опасным проявлением вируса гриппа A1/H1N1 следует считать

нарушение дыхательной функции, в частности часто развивающуюся деструкцию легких (спонтанный пневмоторакс).

При госпитализации беременных с ОРВИ и гриппом всегда следует учитывать предикторы неблагоприятного течения заболевания и смертности:

- частота дыхания (ЧД) ≥25/мин;
- снижение уровня сатурации ниже 94%;
- снижение коэффициента оксигенации (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) ниже 200;
- уровень креатинина в крови ≥80 мкмоль/л.

В случае наличия данных прогностических факторов необходима срочная госпитализация в ОРИТ для оказания квалифицированной экстренной помощи и предотвращения развития дыхательного истощения и возможных осложнений, в том числе и летального исхода, что предполагает:

- оксигенотерапию;
- раннее проведение СРАР-терапии (Continuous Positive Airways Pressure – самостоятельное дыхание при постоянном положительном давлении в дыхательных путях).

При этом показаниями для проведения респираторной поддержки являются:

- увеличение тахипноэ (ЧД до 35/мин);
- снижение уровня SpO<sub>2</sub> до 90%;
- нарушение сознания на фоне гипоксии;
- снижение уровня PaO<sub>2</sub> до 60 мм рт. ст.;
- увеличение уровня PaCO<sub>2</sub> до 55 мм рт. ст.

Исходя из нашего личного опыта, при проведении СРАР-терапии показатели позитивного давления в конце выдоха должны находиться в пределах 7-10 см водного столба. В случае прогрессирующего понижения насыщенности крови кислородом (PaO<sub>2</sub> <60 мм рт. ст.) при 100% ингаляции кислородом, одышке (ЧД >40/мин), рефрактерной гипертензии или гипотензии и тахикардии (более 120 уд/мин) с острым нарушением сердечного ритма, акроцианозе и возбуждении на фоне гипоксии, мы рекомендуем переводить пациентку на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). При отсутствии адаптации пациентки к аппарату ИВЛ следует провести аналгезию и седацию. На 2-3 сутки ИВЛ требуется наложить трахеостому с последующим увлажнением трахеи растворами с антибиотиками и проведением систематического рентгенологического контроля и фибробронхоскопии.

Отдельным пунктом следует рассмотреть особенности подходов к проведению инфузионной терапии беременным женщинам с дыхательной

недостаточностью на фоне гриппа A1/H1N1 (пандемического). Прежде всего, объем инфузионной терапии нужно ограничить до минимума, жизненно необходимого для введения медикаментозных средств (не более 500 мл).

Одним из наиболее актуальных и дискуссионных вопросов медикаментозной терапии на сегодняшний день является применение кортикостероидов. Согласно последним рекомендациям ВОЗ и МЗ Украины кортикостероиды не рекомендованы к применению у пациентов с ОРВИ и вирусом гриппа, поскольку существуют данные о повышении репликации вируса на фоне приема кортикостероидов и увеличении резистентности микроорганизмов к антибиотикотерапии. Тем не менее, как показывает наш клинический опыт, если рассматривать дыхательную недостаточность у беременных женщин на фоне вирусной инфекции в качестве проявлений тяжелого респираторного дистресс-синдрома, по сути «шокового легкого», назначение кортикостероидов является оправданным решением. При этом наиболее рациональным подходом будет назначение препаратов бентаметазона в дозе 12-24 мг/сут с целью проведения противоточной и противошоковой терапии, что особенно важно для применения кортикостероидов у беременных с тяжелым течением ОРВИ и гриппа.

Антибиотикотерапию следует начинать с назначения цефалоспоринов в комбинации с макролидами (азитромицином или кларитромицином) и продолжать в соответствии с результатами бактериальных посевов. При выявлении метициллин-резистентного стафилококка следует назначать линезолид, цефтобиол, ванкомицин, а в случае верификации диагноза нозокомиальной пневмонии – карбапенемы. Для проведения противогрибковой терапии мы рекомендуем назначать препараты триазола (флуконазол). Не стоит также забывать, что необоснованное назначение более 2 групп антибиотиков крайне не рекомендовано с точки зрения развития антибиотикорезистентности.

Противовирусная терапия независимо от сроков развития заболевания должна включать назначение озельтамивира в двойной дозировке – 150 мг 2 раза в сутки. В случае развития рефрактерности иммунной системы к озельтамивиру следует прибегнуть к тройной противовирусной терапии (озельтамивир 150 мг 2 раза в сутки + римантадин 100 мг 2 раза в сутки + рибавирин 200 мг 3-4 раза в сутки).

Кроме того, беременным пациенткам с дыхательной недостаточностью на фоне ОРВИ и гриппа необходимо полноценное энтеральное питание (в случае проведения ИВЛ через трахеостому – зондовое), а также поступление в организм жидкости в объеме не менее 2-2,5 л энтеральным путем. Помимо этого, в комплексном лечении также следует назначать антигипоксанты (витамин Е), омега-3-компоненты, муколитическую и витаминотерапию (витамин С, аскорутин).

Как правило, у этой категории пациенток очень часто развивается сопутствующая железодефицитная анемия. К сожалению, большинство доступных препаратов для лечения анемии содержат двухвалентное железо, а значит, их применение ведет к образованию латентных гидроксильных радикалов, которые, в свою очередь, способствуют развитию оксидативного стресса. Исходя из этого, для лечения сопутствующей железодефицитной анемии у беременных с ОРВИ и вирусом гриппа требуется назначение препаратов трехвалентного железа, к которым относится хорошо известное на фармакологическом рынке Украины лекарственное средство Мальтофер. Структура препарата Мальтофер

Продолжение на стр. 36.

# Современный подход к ведению беременных с железодефицитной анемией

Продолжение. Начало на стр. 35.

сходна с естественным соединением железа – ферритином. Благодаря такому сходству трехвалентное железо поступает из кишечника в кровь путем активного транспорта. Всосавшееся железо связывается с ферритином и депонируется в организме, преимущественно в печени. Затем в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Полимальтозный комплекс трехвалентного железа (Мальтофер) не обладает прооксидантными свойствами в отличие от простых солей железа (двухвалентного железа). Однако не всегда существует возможность перорального приема данной группы препаратов, и в этих случаях наиболее целесообразно применять их внутривенные формы. В нашей клинической практике мы используем препарат железа (III) – гидроксид сахарозного комплекса – Венофер, который разрешено использовать во II и III триместрах беременности. Отличительной чертой этого препарата является то, что введение 2-х ампул Венофера приводит к такому же повышению концентрации гемоглобина, как и переливание одной единицы крови (400 мл с концентрацией Hb=150 г/л). Препарат Венофер одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и зарегистрирован во многих странах ЕС. В каждом конкретном случае его применения следует придерживаться прописанной в инструкции дозы и скорости введения с обязательным введением тест-дозы (20 мг).

Обобщая все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что успех интенсивной терапии у беременных пациенток с ОРВИ и гриппом зависит от суммы следующих факторов:

- постоянный мониторинг жизненно важных функций организма;
- безоговорочное выполнение всех лечебных мероприятий;
- достаточная квалификация медицинского персонала;
- наличие необходимой медицинской аппаратуры, в том числе для проведения ИВЛ в различных режимах;
- наличие необходимых лечебных препаратов.



О целесообразности и особенностях унифицированного и персонифицированного подходов к ведению беременных пациенток с железодефицитной анемией рассказала в своем докладе **руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна Давыдова.**

– Согласно данным проекта SHERG, реализованного в 2011 году, распространенность анемии у беременных в Европе колеблется в пределах 20-78%, что в среднем составляет 42,8% (L.E. Murray-Kolb, 2011). Кроме того, в исследовании С. Breumann, проводившемся в клинике, которой руководит автор, за 2013 год было зарегистрировано истощение депо железа у 50% беременных. Однако нижней границы уровня гемоглобина, при котором не могут определяться осложнения у матери и плода, выявлено не было. Тем не менее было доказано, что начиная с уровня гемоглобина 80-90 г/л его повышение на каждый 1 г/л снижает риск материнской смертности (С. Breumann, 2013).

Следует отметить, что анемия при беременности характеризуется не только утомляемостью, снижением работоспособности и невозможностью будущей матери справиться с привычными нагрузками, но и высоким риском преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода,

а также его предрасположенности к внутриутробному инфицированию и фетальному программированию.

Патогенез анемии во время беременности имеет переменный характер, из-за чего постановка диагноза не может основываться на одном только уровне гемоглобина. Прежде всего, необходимо определить причину снижения гемоглобина по анализу анамнеза и клинической оценке или по результатам последующих исследований, которые должны быть сделаны в дополнение к базовым диагностическим тестам (С. Breumann, 2013).

На сегодняшний день, в соответствии с унифицированным клиническим протоколом оказания первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи пациентам с железодефицитной анемией (приказ МЗ Украины от 02.11.2015 № 709), у отечественных клиницистов появилась возможность выбора наиболее оптимальной тактики ведения таких пациентов как с точки зрения унифицированного, так и персонифицированного подходов. Таким образом, можно выделить два сценария ведения пациентов с железодефицитной анемией:

- первый сценарий предполагает при диагностированном низком уровне гемоглобина назначение препарата железа перорально с контролем эффективности лечения через 3-4 недели. В случае отсутствия эффекта (подъем уровня гемоглобина на 10 г/л) уточняется причина анемии и дальнейшие действия соответствуют второму сценарию;

- второй сценарий, по которому мы действуем в клинике экстрагенитальной патологии на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», имеет следующую последовательность действий:

- 1) уточнение причины анемии (уровень ферритина);
- 2) исключение анемии хронического заболевания;
- 3) оценка развернутого анализа крови;
- 4) подозрение/исключение других причин анемии;
- 5) тщательный подбор препарата железа с целью обеспечения комплаенса к терапии.

Следовательно, имеющиеся на сегодняшний день нормативные документы позволяют каждому клиницисту выбрать метод лечения, использовать унифицированный и персонифицированный подходы, а также добиться максимального результата, минимизируя возможные осложнения от отказа лечения, лечения не в полном объеме, индивидуальной непереносимости препарата.

Основным недостатком современных руководств по ведению пациенток с железодефицитной анемией является рекомендация к началу лечения on-demand (по требованию), без учета необходимой профилактики этих состояний. То есть, назначая терапию при определении низкого уровня гемоглобина, мы сталкиваемся с патологическими процессами, связанными со скрытым дефицитом железа, которые уже произошли. Это значит, что, несмотря на назначенное в соответствии с руководствами лечение (по требованию), изменения в фетоплацентарном комплексе, а также немедленные или отсроченные эффекты для плода уже произошли. Если же начать лечение при диагностированном истощении депо железа, то это позволит не только осуществить профилактику анемии посредством коррекции железодефицита, но и предупредить или минимизировать патофизиологические последствия для матери и плода.

Персонифицированный подход к лечению железодефицитной анемии в клинике экстрагенитальной патологии обусловлен следующими факторами:

- тяжестью основной патологии;
- высокой частотой анемии хронического заболевания (воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания и т.д.);
- высоким риском пребывания пациентки в состоянии оксидативного стресса;

- высокой частотой досрочного родоразрешения;
- высокой частотой спонтанных преждевременных родов;
- отсутствием возможности ожидания эффекта от пероральных препаратов.

В случае отсутствия времени до проявления эффекта перорального препарата железа необходимо изменить тактику лечения анемии. К примеру, при ориентировочной дате родоразрешения менее 20 дней от начала лечения и уровне гемоглобина ниже 95 г/л, особенно в случае предполагаемых асистируемых вагинальных родов или кесарева сечения, нельзя дожидаться наступления эффекта таблетированного препарата – следует переходить на внутривенное введение препаратов железа.

Следует отметить, что мы в клинике рекомендуем как для перорального приема, так и для внутривенного введения только препараты трехвалентного железа: железо (III) – гидроксид полимальтозный комплекс (Мальтофер) и железо (III) – гидроксид сахарозный комплекс (Венофер). Применение препаратов сульфата железа ассоциировано с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта независимо от дозы приема. Именно к этому выводу пришли Z. Tolkien и соавт. (2015), на основании проведенного метаанализа 7 рандомизированных клинических исследований с участием 1028 беременных женщин. Также был доказан и повышенный риск развития побочных реакций при приеме препаратов сульфата железа у пациенток с воспалительными заболеваниями кишечника.

Учитывая эти данные, нами в клинике экстрагенитальной патологии на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» был разработан следующий персонифицированный подход к лечению железодефицитной анемии у женщин во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

- **Беременность:** целесообразно назначать препарат Мальтофер в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Контроль эффективности следует проводить через 10 (уровень ретикулоцитов) и 21 день (уровень гемоглобина) после назначения терапии.

- **Предстоящее родоразрешение:** на первом этапе терапии проводится внутривенное введение в среднем 200 мг препарата Венофер (расчет по формуле Ганзони), с последующим назначением препарата Мальтофер 100 мг 2 раза в сутки.

- **Послеродовой период:** на первом этапе терапии при уровне гемоглобина 70-85 г/л необходимо провести внутривенное введение карбоксимальтозата железа в объеме 500 мг, при уровне гемоглобина <70 г/л – гемотрансфузия с вентиляцией легких в положении лежа на животе; вторым этапом терапии является обязательное назначение перорального препарата трехвалентного железа (Мальтофер) в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

Таким образом, последствия несвоевременного выявления и эффективной коррекции дефицита железа и железодефицитной анемии могут быть разделены на немедленные и отсроченные. Поэтому применение персонифицированного подхода целесообразно в группах беременных высокого риска. В качестве стартовой терапии рекомендуется применять препараты железа (III) – гидроксид сахарозного комплекса для внутривенного введения (Венофер). В дальнейшем следует осуществить переход на пероральные формы железа (III) – гидроксид полимальтозного комплекса (Мальтофер).

Подготовил **Антон Вовчек**

С информацией по медицинскому применению препарата Венофер вы можете ознакомиться на сайте [www.drlez.com.ua](http://www.drlez.com.ua)  
UA/XMP/0616/0139

Б.М. Ворник, д. мед. н., профессор кафедры сексологии и медицинской психологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, руководитель Киевского центра планирования семьи, сексологии и репродукции

# Бактериальный вагиноз как причина диспареунии и сексуальной дисфункции у женщин

**Сексуальная жизнь женщины является не только источником наслаждения, но и фактором ее психо-эмоциональной стабильности. Качественная сексуальная жизнь гарантирует женщине психологический комфорт, физическое здоровье, обеспечивает радость творчества, успешность контактов с другими людьми, удовольствие от жизни и общения.**

Иногда случается так, что половой акт сопровождается болезненными ощущениями, усиленными выделениями из влагалища, неприятным запахом. Все это беспокоит женщину, она старается избегать сексуальных контактов, что сказывается на ее взаимоотношениях с партнером. Такое состояние называют диспареунией. Очень важно понимать, что диспареуния — это не только болевой симптом из-за какого-то воспалительного процесса, но и психологический дискомфорт, который приводит к нарушению взаимоотношений с любимым человеком.

Диспареуния — это неспособность женщины получать удовольствие от секса из-за возникающих болевых ощущений во влагалище. Иногда диспареуния может проявляться также зудом или сухостью влагалища. Если при этом нажать пальцем в одном или нескольких местах входа во влагалище, то возникает боль. Такое состояние называют еще вестибулярным болевым синдромом. Точно так же может иметь место и клиторный болевой синдром — боль, выявляемая при точечном нажатии пальцем на клитор.

Ранее полагали, что вестибулярная боль в основном имеет психогенные причины, однако в недавних исследованиях было показано, что при диспареунии в слизистой преддверия влагалища обнаруживаются морфологические, нейрхимические и функциональные изменения, которые укладываются в картину аллергической сенсibilизации слизистой оболочки (скорее инфекционной природы), а боль поддерживается нейрогенными механизмами. Практика показывает, что диспареуния может существовать и отдельно от воспалительного процесса, но может и сочетаться с ним. Так или иначе, диспареуния сопровождается частыми клинически выраженными тревожными и депрессивными расстройствами, поэтому считается, что такие пациентки нуждаются еще и в психологической поддержке.

Если исключить психологические факторы и соматические заболевания, то становится понятно, что причиной этих неприятных явлений часто является нарушение состава и количества микрофлоры влагалища, приводящее к так называемому бактериальному вагинозу (БВ).

Для качественной сексуальной жизни женщина должна понимать, как функционируют ее половые органы. Особо важную роль в функционировании влагалища играют микроорганизмы. Микрофлора влагалища в норме защищает от попадания вредных микроорганизмов из внешней среды. Нормальная флора покрывает (колонирует) слизистую оболочку влагалища, не оставляя места для внедрения вредных организмов из внешней среды, что характерно для всех отделов организма человека, которые контактируют с микробами внешней среды: желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система, полость рта, носа, кожа. Так, например, в состав нормальной микрофлоры влагалища входит около 50 видов микроорганизмов, а желудочно-кишечного тракта — около 800 видов.

Продукты жизнедеятельности микроорганизмов создают кислотно-щелочной баланс влагалища (рН), который в норме равен 4. В период менструации и в течение 24 ч после полового акта рН повышается, что является нормальным.

Полезные микроорганизмы конкурируют с патогенной микрофлорой за рецепторы на слизистой оболочке влагалища, прикрепляются к ним и покрывают ее на всем протяжении (эпителий, рецепторы). Количество микроорганизмов зависит от ряда факторов, и в первую очередь от рН влагалища, содержания гликогенов, фазы менструального цикла, эстрогенной насыщенности (например, в период менопаузы и в менопаузе уровень эстрогена снижается, что отражается на изменении рН среды в кислую сторону). Повышение кислотности среды влагалища, гипостроения,

менструация приводят к понижению количества лактобактерий во влагалище, нарушению баланса микрофлоры влагалища, и на этом фоне легко развиваются инфекционные заболевания, в том числе и БВ, который характеризуется либо бессимптомным течением, либо пациентки предъявляют жалобы по поводу дискомфорта, неприятных ощущений, зуда или жжения во влагалище.

БВ — очень распространенное заболевание, которое поражает около 30% женского населения, а по некоторым данным, и больше. Причинами его развития чаще всего являются:

- частая смена половых партнеров;
- большое число половых партнеров за последний год;
- большое суммарное число половых партнеров;
- незащищенный секс;
- низкий уровень образования;
- беременность в анамнезе;
- несоблюдение гигиены половых органов.

Наиболее частые симптомы вагинальной инфекции:

- бели;
- изменение характера вагинальных выделений;
- неприятный запах вагинальных выделений;
- зуд во влагалище;
- наличие «ключевых клеток» в мазке из влагалища при микроскопии;
- повышение рН влагалища >4,5;
- положительный тест с КОН (обонятельный тест).

**Диагноз БВ ставится при наличии трех клинических критериев (критерии Amsel):**

- гомогенные серые выделения из влагалища;
- характерный запах «гнилой рыбы», связанный со спонтанным высвобождением аминов;
- увеличение рН влагалища >4,5 (женщина самостоятельно может использовать диагностические полоски).

Для оценки клинических последствий вагинальных инфекций на практике может также использоваться опросник качества жизни:

1. Как вы оцениваете ощущаемые вагинальные боли?
2. Как вы оцениваете степень зуда, связанного с инфекцией?
3. Как вы оцениваете степень жжения во влагалище, связанного с инфекцией?
4. Как вы оцениваете интенсивность вагинальных выделений в течение последних 4 недель/сразу после лечения?
5. Как вы оцениваете влияние инфекции на ваше сексуальное удовлетворение во время полового акта?
6. Как вы оцениваете влияние инфекции на вашу способность участвовать в спортивных мероприятиях?
7. Как вы оцениваете влияние инфекции на повседневную жизнь (возможность делать покупки, встречаться с друзьями и т.д.)?

Следует отметить, что БВ остается серьезной медицинской и социальной проблемой в акушерстве и гинекологии. Опрос врачей-гинекологов, ведущих рутинную амбулаторную практику, показывает, что даже при выявлении БВ основное внимание уделяется главным образом деконтаминации условно-патогенной микрофлоры слизистой оболочки влагалища. Безусловно, при выраженном дисбиозе лечение должно проводиться антибиотиками с антиаэробным эффектом, однако следует помнить, что подобная терапия неизбежно приводит к еще большему нарушению биоциноза влагалища и риску развития кандидозной инфекции.

На сегодняшний день клинически обоснованным признан подход, предложенный в 70-х годах прошлого столетия канадским урологом Andrew Bruce и предполагающий использование определенных штаммов лактобактерий с целью создания в экосистеме влагалища защитного барьера против патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при использовании в достаточном количестве оказывают положительное влияние на состояние здоровья макроорганизма.

Иными словами, по определению Всемирной организации здравоохранения, «пробиотик — это живой микроорганизм (также именуемый «бактерия» или «культура»), который при попадании в организм в достаточном количестве полезен для здоровья хозяина».

Пробиотики — это неперевариваемые компоненты пищи, которые оказывают благоприятные эффекты в организме хозяина за счет селективного стимулирования роста и/или активности одного или ограниченного числа микроорганизмов в толстой кишке, которые потенциально могут улучшить здоровье макроорганизма.

Имея в распоряжении достаточно широкий выбор различных терапевтических средств, содержащих штаммы лактобактерий, у практического врача возникает вопрос, какому препарату отдать предпочтение.

В связи с этим, обращает на себя внимание продукт-трибиотик, представленный в Украине под торговой маркой Лактожиналь. В его основе лежит лиофилизированная культура живых лактобактерий *L. casei rhamnosus spp. 35 (Lcr35)* в сочетании с питательным субстратом (пребиотиком) и продуктами их жизнедеятельности. Пробиотик обеспечивает оптимальные

условия для масштабной колонизации лактобактерий, роста собственной микрофлоры и нормализации рН вагинальной среды до нормальных физиологических значений. Продукция молочной кислоты позволяет эффективно противостоять персистенции экзогенных инфекционных агентов, обеспечивая рост и восстановление естественной популяции лактобактерий влагалища.

**Важно отметить, что штамм *Lcr35* в составе Лактожиналя обладает природной антибиотикорезистентностью и устойчивостью к метронидазолу, что позволяет использовать его параллельно с антибиотикотерапией выраженного дисбиоза.**

Трибиотик Лактожиналь предназначен для применения при различных состояниях, сопровождающихся нарушением естественного баланса микрофлоры влагалища, в том числе у женщин в послеродовом периоде, даже если в это время сексуальные отношения не являются ведущим мотивом супружеской гармонии.

Важно отметить, что в случае возникновения БВ интравагинальный путь введения пробиотиков является предпочтительным и, по мнению ряда авторов, продолжительные повторяющиеся курсы с применением пробиотиков, содержащих штаммы лактобактерий, являются более обоснованными по сравнению с короткими. Применение трибиотиков приводит к улучшению биоциноза влагалища и элиминации проявлений БВ. Таким образом, трибиотик Лактожиналь является эффективным средством для быстрого и качественного лечения БВ.

Список литературы находится в редакции. 



**Лактожиналь®**  
уникальный трибиотик для женщин

**3biotic**  
сила 3-х компонентов

**Лактожиналь®**  
капсулы вагинальные  
Для интравагинального застоя

Культура живых лактобактерий для естественной защиты и восстановления микрофлоры влагалища

- После антибактериальной, противогрибковой терапии и совместно с ней
- Во время беременности и подготовки к родам<sup>1</sup>

Вагинальные капсулы с удобным режимом дозирования

1 капсула → 2 раза → 7 дней  
или  
1 капсула → 1 раз → 14 дней

Произведено во Франции

**BESINS HEALTHCARE**  
Innovating for Well-being

<sup>1</sup>Попов В.А., Давыдова Ю.В. Контролируемые риски и стратегии профилактики преждевременной потери беременности. Репродуктивная эндокринология, № 4 (18), 2014; с. 56-61.

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



# Корекція порушень фолатного обміну у жінок з репродуктивними розладами: у пошуках золоті середини

**Той факт, що прийом фолієвої кислоти (ФК) у прекоцепційному періоді та в першому триместрі вагітності дає змогу істотно знизити ризик формування такої серйозної вади розвитку, як дефекти нервової трубки плода, переконливо доведений і не викликає у науковців та клініцистів жодних сумнівів. Але сьогодні роль генетично зумовлених порушень фолатного обміну у вагітній жінці розглядається вченими у більш широкому сенсі, оскільки, як свідчать результати досліджень останніх років, дефіцит фолатів може бути пов'язаний з багатьма іншими акушерськими та перинатальними ускладненнями. Водночас у засобах масової інформації зараз активно обговорюють можливі несприятливі наслідки прийому ФК у високих дозах. Про ту роль, яку відіграє корекція генетично зумовлених порушень фолатного обміну в профілактиці репродуктивних розладів, та про значення оптимального дозування препаратів, до складу яких входить ФК, ми говоримо з фахівцем у галузі медичної та лабораторної генетики, директором Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України», кандидатом медичних наук Зоєю Іванівною Россохою. Сподіваємося, що детальний огляд практичних аспектів зазначеної міждисциплінарної проблеми з точки зору генетики буде цікавим як для акушерів-гінекологів, так і для лікарів інших спеціальностей, які займаються веденням вагітних з тією чи іншою супутньою патологією.**

— Шановна Зоє Іванівно, розкажіть, будь ласка, про відомі сьогодні генетично зумовлені порушення фолатного обміну. Яку роль вони відіграють в етіопатогенезі розладів репродуктивної функції?

— ФК виконує цілу низку біологічних функцій, найважливішою з яких є забезпечення фізіологічного перебігу вагітності та ембріогенезу. Дослідження, у котрих вивчали застосування ФК як засобу для профілактики вроджених вад розвитку (насамперед дефектів нервової трубки) плода, були розпочаті вченими з Європи та США ще у середині 80-х років минулого століття, і невдовзі необхідність її профілактичного призначення була переконливо доведена. Сьогодні відомо, що дефіцит ФК, який виникає внаслідок генетично зумовлених порушень фолатного обміну, асоційований з цілою низкою захворювань і патологічних станів, серед яких серцево-судинні захворювання та їхні ускладнення, гострі порушення мозкового кровообігу, дефекти нервової трубки та серцево-судинної системи у плода, невиношування вагітності, плацентарна недостатність, прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, антенатальна загибель плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, передчасні пологи з народженням недоношених дітей, у яких досить часто розвиваються внутрішньошлункові крововиливи. Ключову роль у метаболізмі ФК відіграє фермент метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR) — він каталізує відновлення 5,10-метилентетрагідрофолату до 5-метилентетрагідрофолату, який являє собою активну форму ФК та необхідний для синтезу метіоніну з гомоцистеїну та подальшого утворення S-аденозилметіоніну. Саме зниження активності ферменту MTHFR є одним з основних механізмів накопичення в організмі гомоцистеїну, який має виражений токсичний вплив, що визначається порушенням ендотеліальної функції та тромбофілічним ефектом. Існують генетичні поліморфізми (мутації) гена MTHFR, за наявності яких нуклеотид цитозин у його структурі замінюється на тимідин, що призводить до зниження активності ферменту і, відповідно, дефіциту активної форми ФК та підвищення рівня гомоцистеїну. Найвідомішими є дві такі мутації гена MTHFR, які успадковуються окремо — у позиції 677 та 1298. При цьому наявність мутантного алеля 677CT за геном MTHFR вважається важливішою з клінічної точки зору, оскільки вона викликає значне зниження активності MTHFR і більш виражений дефіцит фолатів в організмі. Генетичний поліморфізм MTHFR чинить багатогранний вплив на перебіг вагітності та внутрішньоутробний розвиток плода. Ці мутації призводять до зміни профілю метилювання центромерних ланок хромосом, порушення розходження хромосом в оогенезі та підвищення ризику виникнення таких хромосомних аномалій, як синдром Дауна й Едвардса. Крім того, дефіцит метильних груп у клітинах плода, які швидко діляться, може викликати розрив ланцюгів ДНК та активацію апоптозу, що, у свою чергу, лежить в основі безпліддя та невиношування вагітності. Нарешті, зумовлене мутаціями гена MTHFR підвищення рівня гомоцистеїну, яке спостерігається протягом усього періоду вагітності, чинить токсичний вплив на судинну стінку, підвищує ризик тромбоемболії та розвитку відповідних ускладнень вагітності.

— Розкажіть, будь ласка, докладніше про негативний вплив гіпергомоцистеїмії на різні терміни вагітності.

— Гіпергомоцистеїмія може бути самостійною причиною безпліддя, а у першому триместрі вагітності зумовлювати невиношування вагітності, порушення фетоплацентарного кровообігу та формування вроджених вад розвитку. У другому триместрі це порушення матково-плацентарного кровообігу, розвиток хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода та затримки внутрішньоутробного розвитку. Поліморфізм гена MTHFR асоційований також з передчасними пологами, скороченням гестаційного віку та народженням дітей з низькою масою тіла. При цьому, як було доведено одним із перших європейських дослідників ролі фолатів в організмі людини професором А. Цейзелем (Угорщина), призначення ФК у складі цього полівітамінно-мінерального комплексу сприяє зниженню частоти передчасних пологів (A.E. Szeizel et al., 2009). Продемонстровано, що передчасні пологи та низька маса тіла при народженні асоційовані з 677CT та 677TT генотипами плода (D. Chen et al., 2004). Аналогічні дані були отримані нами в ході досліджень, проведених під керівництвом завідувача кафедри медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Наталії Григорівни Горovenko (2011).

Сьогодні відомі патологічні стани, які асоціюються з генетично зумовленими порушеннями фолатного обміну та гіпергомоцистеїмією. Це хромосомна патологія, вроджені вади та мікроаномалії розвитку плода, безпліддя, звичне невиношування вагітності, антенатальна загибель плода, передчасні пологи, народження дітей з критичними станами та посилене тромбоемболіювання. Дефіцит фолатів унаслідок генетично зумовлених порушень фолатного обміну та гіпергомоцистеїмії лежать в основі спадкових тромбофілій — розладів гемостазу, які залежно від співвідношення компонентів крові можуть сприяти розвитку як тромбоемболіювання на рівні дрібних судин та капілярів, так і кровотеч. Виділяють три групи станів, асоційованих зі спадковою тромбофілією:

- стани, що призводять до дефекту чи дефіциту антикоагулянтів-протеїнів — дефіцит антитромбіну, дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S;
- стани, які є наслідком генетичних мутацій та сприяють спадковій схильності до тромбозів — активація резистентності протеїну С, фактор V (Лейденівська мутація), поліморфізм гена протромбіну, високі рівні факторів VIII, IX та XI;
- порушення фолатного обміну — мутації гена MTHFR та гіпергомоцистеїмія.

Як свідчать міжнародні дослідження та наш власний досвід, у більшості пацієнтів з репродуктивними розладами спостерігаються змішані спадкові тромбофілії, які зумовлені комбінацією чинників 2 та 3 групи, тому їх наявність необхідно діагностувати першочергово. Тромбофілічні стани, які виникають унаслідок дефектів, характерних для 1 групи, реєструють приблизно в 10 разів рідше. Для цього рекомендують застосовувати спеціальні діагностичні тести (імуноферментний аналіз — ІФА, ДНК-тести, коагулограма, рідинна хроматографія). Серед них ми вже широко використовуємо у своїй практиці генетичний тест на наявність лейденівської мутації, мутації гена протромбіну та генетичний тест на мутації гена MTHFR. Хоч підкреслити, що дослідження обміну гомоцистеїну, мутацій MTHFR (які, до речі, досить розповсюджені в українській популяції) і визначення показників фолатного обміну вкрай необхідні для того, щоб вчасно оцінити ризик розвитку тромбофілічних станів у жінок репродуктивного віку та у вагітних.

— Як інші фактори, окрім генетично зумовлених порушень фолатного обміну, можуть впливати на рівень гомоцистеїну?

— Насамперед це особливості раціону — незбалансоване харчування, надмірне споживання м'яса, шоколаду та кави. Також підвищенню рівня гомоцистеїну сприяють зайва вага та ожиріння, малорухомий спосіб життя, куріння, прийом гормональних препаратів, надмірні фізичні та психологічні навантаження й оперативні втручання. Ці фактори виступають у ролі так званих тригерів: у пацієнта без мутацій генів фолатного обміну вони сприяють істотному підвищенню рівня гомоцистеїну та ризику розвитку тромбозів різних локалізацій, а для пацієнта з наявністю цих мутацій їх вплив може бути фатальним, оскільки ризик тромбоемболіювання різко підвищується. Тому на сьогодні існують рекомендації щодо необхідності контролю показників фолатного обміну та призначення препаратів, які містять ФК, у тих осіб, які курять та/чи приймають гормональні препарати, зокрема оральні контрацептиви. Перед призначенням звичайних оральних контрацептивів пацієнтку з наявністю додаткових факторів ризику бажано обстежити на наявність мутацій генів фолатного обміну, тому що вона автоматично потрапляє до групи ризику розвитку тромбозів, а також призначити їй препарат, що містить ФК. Перед призначенням звичайних оральних контрацептивів пацієнтку з наявністю додаткових факторів ризику та без них бажано обстежити на наявність мутацій генів фолатного обміну, дослідити показники фолатного обміну та за потреби обов'язково призначити препарати ФК для зниження ризику розвитку тромбозів.

— У яких категорії пацієнтів доцільно проводити поглиблені лабораторні та генетичні дослідження з метою виявлення порушень фолатного обміну та гіпергомоцистеїмії?

— Аналізуючи світовий досвід, можна виділити декілька груп пацієнтів, у яких обов'язково необхідно проводити дослідження на наявність мутацій генів фолатного обміну та визначення рівня гомоцистеїну в крові:

- пацієнти, у яких сімейний анамнез обтяжений випадками кардіоваскулярних захворювань та їх ускладнень (особливо у молодому віці);



З.І. Россоха

- пацієнти із серцево-судинними захворюваннями чи тромбоемболічними ускладненнями в анамнезі;
- пацієнтки з безпліддям, невиношуванням вагітності, гестозами, прееклампсією та передчасними пологами в анамнезі;
- жінки, у яких під час попередніх вагітностей було діагностовано хронічну внутрішньоутробну гіпоксію плода, затримку внутрішньоутробного розвитку плода чи була антенатальна загибель плода;
- жінки, які народили дітей із хромосомною патологією, вадами розвитку та критичними станами;
- особи з надмірним впливом додаткових факторів ризику.

Сьогодні в Україні доступні дослідження генетичного поліморфізму 3 генів фолатного обміну (MTHFR, MTRR, MTR1) та є можливість визначити рівень гомоцистеїну в плазмі крові, вміст фолатів у сироватці крові та в еритроцитах як до призначення препаратів ФК, так і на тлі їх застосування для того, щоб оцінити стан фолатного обміну у конкретного пацієнта у динаміці.

— Зараз у середовищі науковців широко обговорюється питання щодо оптимального дозування препаратів, що містять ФК. Як клініцисту визначитися з вибором конкретного препарату та дозою ФК?

— Дійсно, негативні наслідки недостатнього споживання та низького рівня ендогенних фолатів, зокрема у сфері репродуктології, добре відомі. Але слід пам'ятати про те, що надлишок екзогенних фолатів в організмі людини також може бути шкідливим, оскільки вони блокують дію ендогенних фолатів, можуть сприяти розвитку ожиріння та когнітивних порушень у майбутніх дітей, а також, на думку деяких учених, виступати як канцерогенний фактор. До того ж різні періоди життя жінки, від народження і до старості, характеризуються різною потребою у фолатах, яка є найвищою під час вагітності та лактації. У розвинених країнах ці рівні визначені в національних рекомендаціях, і ми сподіваємося, що невдовзі вони з'являться і в Україні. Щодо вибору препаратів ФК, то сьогодні в Україні у лікарів є можливість призначити її у вигляді як монопрепаратів, так і полівітамінно-мінеральних комплексів, до складу яких вона входить. Однак слід зазначити, що доза ФК у препаратах, що існують на ринку, варіює в дуже широких межах — від 0,4 до 5 мг в одній таблетці. Остання доза є вкрай високою, і я категорично не рекомендую призначити її жінкам, які планують вагітність чи вже вагітні. Представлені на ринку полівітамінно-мінеральні комплекси містять ФК в дозі 0,4-0,8 мг в одній таблетці. Як свідчить наш багаторічний досвід, краще призначити саме полівітамінно-мінеральні комплекси з оптимальним (не високим і не низьким) вмістом ФК. Саме таким препаратом є Елевіт Пронаталь®, кожна таблетка якого містить 0,8 мг ФК, який може застосовуватися 1 раз на добу з метою профілактики дефектів нервової трубки у периконцепційному періоді та забезпечує фізіологічну потребу у надходженні фолатів під час вагітності та лактації. Професор А. Цейзель, який брав участь у розробці цієї вдалої та збалансованої вітамінно-мінеральної комбінації, використовував при лікуванні жінок з невиношуванням вагітності цей препарат в дозі 2 таблетки на добу.

В Україні ми провели власне клінічне дослідження за участю 550 пацієнок з різними формами репродуктивних розладів (первинне та вторинне безпліддя, звичне невиношування вагітності, передчасні пологи) і виявили у 55,64% обстежених генотипи 677CT та 677TT. Тобто фактично майже половина з цих жінок потребують ефективного корекції генетично зумовлених порушень фолатного обміну. Цікаво, що близько 10% жінок з генотипами 677CT та 677TT, які приймали монопрепарати ФК, мали помірну гіпергомоцистеїмію, а 15% — надлишок фолатів у сироватці крові та еритроцитах. Водночас у пацієнтів з такими ж генотипами, які отримували полівітамінно-мінеральні комплекси (причому 70% з них приймали саме Елевіт Пронаталь®), що містять ФК, не спостерігалось відхилення у показниках фолатного обміну.

Таким чином, жінкам репродуктивного віку необхідно проводити генетичне тестування та дослідження показників фолатного обміну для індивідуального вибору полівітамінного препарату. Також необхідно посилювати контроль за застосуванням цих препаратів під час вагітності та лактації, оскільки оптимальний прийом полівітамінно-мінеральних препаратів з ФК у складі є необхідним для забезпечення плода та новонародженого цими мікроелементами в перинатальному періоді.

Підготувала Олена Терещенко

# Эффективность и безопасность клотримазола в форме вагинальных таблеток по сравнению с пероральным флуконазолом в лечении тяжелого вульвовагинального кандидоза

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – симптоматический вагинит, который по крайней мере один раз в жизни переносят 75% женщин детородного возраста. Заболевание может быть неосложненным и осложненным. Последняя категория включает рецидивирующий (РВВК) и тяжелый вульвовагинальный кандидоз (ТВВК). Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) для лечения ТВВК предлагают использовать две дозы перорального флуконазола 150 мг. В ряде других руководств для лечения РВВК и ТВВК рекомендуется клотримазол в форме вагинальных таблеток 500 мг. Целью настоящего исследования было сравнить эффективность и безопасность этих двух подходов у пациенток с ТВВК.

## Материалы и методы

В открытое проспективное рандомизированное исследование включали женщин в возрасте 18-50 лет с ТВВК и без сопутствующих заболеваний. В ходе лечения пациентки должны были воздерживаться от половых контактов либо использовать презервативы. Кроме того, не разрешалось применять другие вагинальные средства. Пациенток с неосложненным и рецидивирующим ВВК из исследования исключали. Критериями исключения также были: заболевания, передающиеся половым путем, или другие гинекологические нарушения, требующие терапии; заболевания, предрасполагающие к кандидозам (например, сахарный диабет), лечение антибиотиками или кортикостероидами; применение противогрибкового препарата в пределах 7 дней до включения; ожидаемая менструация в пределах 7 дней от начала лечения; инфицирование  $\geq 1$  штаммом *Candida*.

Пациенток, соответствовавших вышеуказанным критериям, рандомизировали для получения клотримазола в форме вагинальных таблеток 500 мг или перорального

флуконазола 150 мг. Оба препарата применялись двукратно в 1-й и 4-й день.

Контрольные обследования проводили через 7-14 и 30-35 дней после второй дозы. В ходе обследований у пациенток оценивали симптоматику, расспрашивали их о наличии побочных эффектов и использовании сопутствующих препаратов. Клиническое излечение определяли как разрешение симптомов, присутствовавших до начала терапии, при этом общая тяжесть симптомов не должна была превышать 2 балла. Улучшение определяли как значительное (на  $\geq 50\%$ ) уменьшение тяжести исходных симптомов. При отсутствии клинического излечения или улучшения лечение считали неэффективным. Микологическое излечение определяли по отрицательным результатам культурального исследования.

## Результаты

В исследование было включено 240 пациенток с ТВВК (средний возраст – 29 лет). По исходным клинико-демографическим характеристикам группы терапии статистически не различались (табл. 1). В 90% случаев заболевание было вызвано *C. albicans*. Кандиды *non-albicans* включали *C. glabrata* (5,4%), *C. parapsilosis* (2,9%), *C. inconspicua* (0,8%), *C. tropicalis* и *C. krusei* (по 0,4%).

Восемь пациенток (по 4 в каждой группе) завершили исследование досрочно из-за нежелания продолжать лечение. Три женщины (все из группы флуконазола) прекратили терапию вследствие побочных эффектов или наступившей беременности. Шестнадцать пациенток (2 из группы клотримазола и 4 из группы флуконазола) не явились на контрольное обследование. В окончательном анализе безопасность оценивали у 115 пациенток группы клотримазола и у 113 участниц группы флуконазола, эффективность – у 114 и 109 женщин соответственно.

Частота клинического излечения при обследовании через 7-15 дней от начала терапии в группах клотримазола и флуконазола составила 88,7 и 89,1%, через 30-35 дней – 71,9 и 78% соответственно. Частота микологического излечения через 7-15 дней в двух группах терапии составила 78,3 и 73,6%, через 30-35 дней – 54,4 и 56% соответственно ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Облегчение симптомов, таких как зуд, жжение, выделения и эритема, в группе клотримазола достигалось значительно быстрее по сравнению с группой флуконазола (рис. 1). Микологическая неэффективность наблюдалась во всех случаях инфицирования *C. inconspicua*, *C. krusei* и *C. tropicalis*, а также у 12 из 13 пациенток, у которых заболевание было вызвано *C. glabrata*.

В таблице 3 представлены результаты определения *in vitro* чувствительности 240 изолятов дрожжей к 7 азолам. Значения МПК90 (минимальной концентрации, которая подавляет рост 90% штаммов) для *C. albicans*, *C. glabrata* и *non-Candida albicans* (кроме *C. glabrata*) составили 0,25-4, 0,25-4 и 0,13-4 мкг/мл соответственно, количество резистентных штаммов – 0-6,5, 0-46,2 и 0-9,1% соответственно.

До начала лечения нормальная вагинальная микрофлора (оценивалась по шкале Nugent) присутствовала у 30,8% женщин группы клотримазола и у 28,3% пациенток группы флуконазола. На первом контрольном обследовании эти показатели составили 83,5 и 72,7%, на втором – 79,8 и 80% соответственно ( $p > 0,05$ ). По количеству лактобацилл группы терапии также не различались.

В группе клотримазола побочные эффекты имели преимущественно локальный и легкий характер. В то же время большинство побочных эффектов в группе флуконазола были системными (табл. 4).

У двух пациенток, получавших флуконазол, наблюдались тяжелые кожные аллергические реакции; эти больные завершили исследование досрочно (рис. 2). В одном случае в группе флуконазола потребовалась внутривенная инфузия дексаметазона на протяжении 4 дней и дифенгидрамина в течение 7 дней. Две пациентки в группе флуконазола были беременны; у одной из них произошел спонтанный аборт, у другой было проведено искусственное прерывание беременности.

## Обсуждение

Клотримазол – антимикотический препарат с широким спектром активности, применяющийся в лечении кандидоза и других грибковых инфекций. Главный механизм действия клотримазола в отношении дрожжей основан на подавлении энзиматического превращения ланостерола в эргостерол (последний является эссенциальным компонентом клеточной мембраны гриба). При лечении ВВК рекомендованные дозы клотримазола составляют

Таблица 3. Чувствительность 240 изолятов дрожжей к 7 азолам

Штамм и противогрибковый препарат	Диапазон	Средний показатель	Количество резистентных штаммов, n (%)
<b>C. albicans (n=216)</b>			
Буконазол	0,03-16	0,4314	–
Клотримазол	0,03-4	0,0456	–
Флуконазол	0,13-64	1,3871	5 (2,3%)
Итраконазол	0,03-16	0,1529	14 (16,5%)
Миконазол	0,03-16	0,5337	–
Терконазол	0,03-16	0,3939	–
Вориконазол	0,03-16	0,1746	–
<b>C. glabrata (n=13)</b>			
Буконазол	0,03-16	0,7915	–
Клотримазол	0,03-2	0,2466	–
Флуконазол	0,13-8	3,3250	–
Итраконазол	0,03-16	0,6853	6 (46,2%)
Миконазол	0,03-2	0,4537	–
Терконазол	0,03-2	0,3589	–
Вориконазол	0,03-1	0,1353	–
<b>Non-C. albicans, кроме C. glabrata (n=11)</b>			
Буконазол	0,03-16	1,6732	–
Клотримазол	0,03-2	0,1117	–
Флуконазол	0,13-64	2,3784	1 (9,1)
Итраконазол	0,03-8	0,1117	1 (9,1)
Миконазол	0,06-16	1,4070	–
Терконазол	0,03-8	0,2049	–
Вориконазол	0,03-4	0,0862	–

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики (в т.ч. выделенные штаммы *Candida*) пациенток с ТВВК

Параметр	Группа клотримазола, n	Группа флуконазола, n	p
Возраст	29,3 $\pm$ 6,2	29,9 $\pm$ 6,5	0,512
Оценка ВВК до лечения	7,5 $\pm$ 0,7	7,5 $\pm$ 0,7	0,921
<b>Штаммы <i>Candida</i></b>			
<i>C. albicans</i>	108	108	0,759
<i>C. glabrata</i>	7	6	–
<i>C. parapsilosis</i>	3	4	–
<i>C. tropicalis</i>	1	0	–
<i>C. krusei</i>	0	1	–
<i>C. inconspicua</i>	1	1	–
Всего	120	120	–

Таблица 2. Сравнение терапевтической эффективности клотримазола и флуконазола

Терапевтическая эффективность	Группа клотримазола, n (%)	Группа флуконазола, n (%)	p	OR
<b>7-14 дни</b>				
Клиническая эффективность	115	110		
Излечение	105 (88,7%)	98 (89,1%)	0,925	1,041
Улучшение	1 (0,9%)	2 (1,8%)	0,487	2,111
Неэффективность	12 (10,4%)	10 (9,1%)	0,734	0,777
Микологическое излечение	90 (78,3%)	81 (73,6%)	0,147	1,289
<b>28-35 дни</b>				
Клиническая эффективность	114	109		
Излечение	82 (71,9%)	85 (78%)	0,298	1,382
Улучшение	5 (4,4%)	5 (4,6%)	0,942	1,048
Неэффективность	27 (23,7%)	19 (17,3%)	0,249	1,231
Микологическое излечение	62 (54,4%)	61 (56%)	0,813	1,033

100, 200 или 500 мг 1 р/сут в течение 6-ти, 3-х или 1-го дня соответственно.

Ранее Richter и соавт. (2005) установили, что 3,6 и 16,2% вагинальных изолятов *C. albicans* были резистентными к флуконазолу и итраконазолу соответственно. В настоящем исследовании азолы демонстрировали сопоставимую активность против изолятов *C. albicans*, в частности, резистентность к флуконазолу наблюдалась в 2,3% случаев. В то же время показатель МПК90 для клотримазола для всех изолятов дрожжей у пациенток с ТВВК был самым низким из 7 исследованных препаратов, за исключением вориконазола, который в настоящее время не применяется в лечении ВВК. Высокая противогрибковая активность и высокие локальные концентрации, достигаемые при лечении клотримазолом в форме вагинальных таблеток, могут обеспечивать лучшую эффективность.

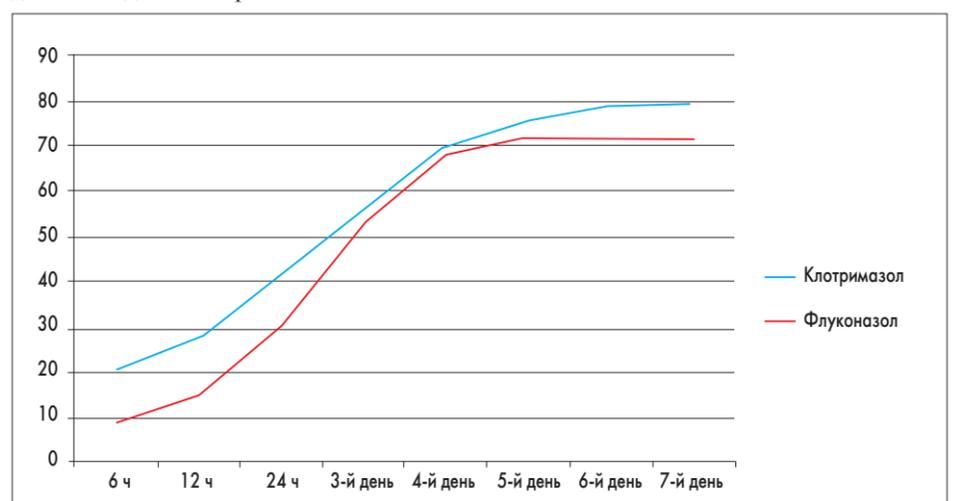


Рис. 1. Динамика облегчения симптомов в двух группах терапии

Ross и соавт. (1995) изучали влияние инфекции *C. albicans* и терапии клотримазолом на вагинальную микрофлору *in vitro*. Экспозиция *C. albicans* вызывала нарушения микрофлоры, тогда как клотримазол приводил к полному уничтожению инфекции в течение 48 ч.

Воаг и соавт. оценивали влияние клотримазола в форме вагинальных pessaries 500 мг и перорального флуконазола 150 мг на вагинальную микрофлору. В течение 10 дней после лечения значимые различия показателей микрофлоры по сравнению с исходными и между группами терапии отсутствовали.

В настоящем исследовании микрофлору оценивали по шкале Nugent и количеству лактобацилл в вагинальных мазках. Процент нормальных мазков до начала лечения на первом и втором контрольном обследовании в группах клотримазола и флуконазола существенно не отличался. После лечения

состав вагинальной микрофлоры в обеих группах значительно улучшился.

Ritter и соавт. (1982) установили, что фунгицидные концентрации клотримазола в вагинальной жидкости обнаруживаются в течение 3 дней после применения одной вагинальной таблетки 500 мг. При этом плазменные уровни клотримазола были ниже 0,1 мкг/мл, что обеспечивало высокую безопасность и хорошую переносимость лечения. Топические формы клотримазола являются безрецептурными препаратами и ассоциируются с низкой частотой побочных эффектов. При их использовании не повышается риск аномалий развития плода, и эти препараты могут назначаться в период грудного вскармливания. В настоящем исследовании побочные реакции в группе клотримазола были преимущественно локальными, и ни одна пациентка не прервала лечение вследствие тяжелых неблагоприятных эффектов.

Назначение пероральных азолов, включая флуконазол, не рекомендуется в I триместре беременности из-за риска врожденных дефектов плода. В частности, в датском исследовании прием флуконазола в этих сроках гестации ассоциировался более чем с трехкратным повышением риска рождения ребенка с тетрадой Фалло. Кроме того, частыми побочными эффектами пероральных азолов являются диарея, тошнота, головная боль, сыпь и аллергические реакции. В настоящем исследовании у двух пациенток из группы флуконазола наблюдалась тяжелая кожная аллергия, и они были вынуждены завершить лечение досрочно. У одной беременной пациентки, получавшей флуконазол, произошел спонтанный аборт, хотя точную причину последнего определить не представлялось возможным. В целом эти данные свидетельствуют о большей безопасности применения клотримазола в форме

вагинальных таблеток по сравнению с пероральным флуконазолом у женщин с ТВВК репродуктивного возраста.

Таким образом, результаты исследования показали, что у пациенток с ТВВК две дозы клотримазола в форме вагинальных таблеток 500 мг и перорального флуконазола 150 мг обеспечивают одинаковые показатели клинического и микологического излечения. Преимуществом клотримазола является более быстрое облегчение симптомов кандидоза и более высокий профиль безопасности.

Статья печатается в сокращении.  
Список литературы находится в редакции.

Zhou X., Li T., Fan S. et al. The efficacy and safety of clotrimazole vaginal tablet vs. oral fluconazole in treating severe vulvovaginal candidiasis. *Mycoses*. 2016 Apr 13.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



Побочные эффекты	Группа клотримазола (n=115)	Группа флуконазола (n=113)	ОР	p
Системные: слабость, тахикардия, мигрень, головная боль, головокружение, ринорея, онемение, патологическая усталость	1	9	9,649	0,01
Вульвовагинальные: зуд, жжение, раздражение, кровотечение	12	1	0,076	0,002
Гастроинтестинальные: боль в животе, диарея, тошнота	3	3	1,0	0,658
Кожные: гиперчувствительность, уртикарная и эритематозная сыпь, раздражение	0	3	0,494	0,123
Всего	16	12	0,722	0,274

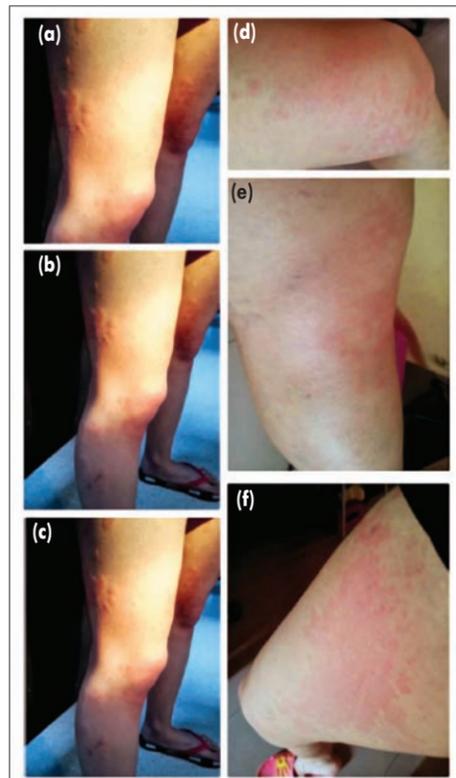


Рис. 2. Пациентки с ТВВК, у которых пероральный прием флуконазола 150 мг вызвал аллергическую уртикарную (а, б, с) и эритематозную сыпь (д, е, ф)

## ОРИГИНАЛЬНИЙ 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 SHEPHERD, GILBERT DONDEERS, 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/](http://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.  
Детальна інформація щодо препарату міститься в інструкції до застосування. Відпускається без рецепта.  
Регістраційні посвідчення № UA/3588/03/01, UA/3588/03/03.



# Здоровье женщины в различные возрастные периоды

12-13 мая 2016 года в г. Виннице состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты сохранения и восстановления здоровья женщины», на которой обсуждались актуальные вопросы репродуктивного здоровья женщины в различные периоды ее жизни. Сателлитный симпозиум, состоявшийся при поддержке компании «Бионорика СЕ» (Германия), был посвящен вопросам патологии молочной железы. Учитывая растущую остроту проблемы, точки зрения и комментарии известных специалистов по этому вопросу вызвали живой интерес аудитории.



Свой доклад «Молочная железа в фокусе особого внимания» заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», член-корреспондент НАМН

Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук посвятила вопросам развития онкологической патологии молочной железы, определяющей качество жизни не только женщины, но и ее окружения.

— Распространенность рака молочной железы (РМЖ) значительно увеличивается с возрастом. Так, если у девушек в возрасте до 20 лет РМЖ встречается в 1 из 1985 случаев, то в возрасте до 40 — в 1 из 68, а в возрасте до 70 лет частота этой патологии возрастает до 1 из 8 случаев. Установлено, что первый пик развития РМЖ приходится на репродуктивный возраст — 30-40 лет, когда пациентки более активно посещают гинеколога. Второй пик приходится на возраст более 65 лет за счет локальных механизмов, независимых от уровня циркулирующих гормонов.

В Украине, по данным канцер-реестра, РМЖ занимает первое место в структуре онкологической патологии (19,2%), при этом пик распространенности (181:1000) регистрируется в возрасте 60-65 лет. При анализе данных выяснилось, что в этом возрасте женщины чаще посещают только семейных врачей, а не гинекологов и маммологов. Поэтому проблема диагностики и лечения патологии молочной железы требует мультидисциплинарного подхода с участием как маммологов и онкологов, так и гинекологов и врачей общей практики. Такой подход определен унифицированными клиническими протоколами и применяется в ежедневной медицинской практике. Так, действующие клинические протоколы по акушерской и гинекологической помощи, утвержденные приказом МЗ Украины от 31.12.2004 № 676, содержат рекомендации по скринингу заболеваний молочной железы, среди которых отдельным пунктом следует отметить диагностическую ценность маммографии.

С помощью этого метода диагностируется 90% РМЖ; маммография позволяет определять рак при размере опухоли от 1 мм. При риске развития рака в популяции 120-150:100 000 риск смерти от рентген-индуцированного РМЖ составляет 8:100 000 у женщин, ежегодно проходивших маммографию в течение 10 лет начиная с возраста 40 лет (M. Avena et al., 2009).

Кроме маммографии, которая является методом выбора для скрининга РМЖ у женщин 40-74 лет, в качестве дополнительных методов обследования применяются самообследование молочных желез, УЗИ, МРТ, томосинтез и молекулярная визуализация (American Cancer Society — ACS, 2016).

Что касается структуры объемных образований молочной железы, то, исходя из фактических данных, они также имеют зависимость от возраста. Так, у женщин в возрасте до 30 лет преобладают фиброаденомы (60%) и узловые доброкачественные предопухолевые образования (30%), а рак и кистозные образования встречаются менее чем в 1% случаев. В возрасте от 30 до 40 лет в 60% случаев регистрируются доброкачественные предопухолевые образования, кисты определяются в 15%, а РМЖ — в 9% случаев. После 50 лет структура заболеваемости молочной железы существенно

смещается в сторону онкологической патологии (20%); узловые доброкачественные образования составляют 40%, кисты — 30%, фиброаденомы — 10% (J.A. Rosenfeld, 2009). При этом степень риска малигнизации объемных образований молочной железы в значительной степени зависит от типа и скорости пролиферации клеток. Кроме того, обнаружена зависимость между гистологическими изменениями в материале, полученном при биопсии, и данными семейного анамнеза. Так, относительный риск атипичной гиперплазии молочной железы у женщин почти в 2,5 раза выше, если в семейном анамнезе подтверждается наличие РМЖ (R.L. Barbieri, 2009).

Дополнительными факторами риска развития РМЖ являются принадлежность к белой расе, избыточный вес, менархе в возрасте до 12 лет или менопауза после 55 лет, первые роды после 30 лет, более плотная ткань молочной железы, чрезмерное употребление алкоголя, курение, гиподинамия, а также недостаточность витаминов D и химические средства в окружающей среде. Отдельно следует отметить работу в ночное время и стрессы из-за длительного повышения уровня пролактина, который, как известно, является одним из предикторов развития патологии молочной железы.

Необходимо отметить, что в развитии патологии молочной железы определяющую роль играют нарушения гормональной регуляции. Молочная железа является одним из основных органов-мишеней для гормонов. В частности, эстрогены стимулируют рост и пролиферацию эпителия протоков молочной железы, а также рост и развитие стромы. Прогестерон стимулирует дифференциацию клеток, развитие долек, железистой ткани и увеличение количества альвеол, вызывает апоптоз клеток молочной железы. Безопасное развитие и функционирование молочной железы как органа зависит от равновесия процессов пролиферации и дифференциации клеток и индукции апоптоза в качестве механизма запрограммированной биологической смерти клеток. Эти процессы и регулируются половыми гормонами от пубертатного периода до инволюции. Поэтому нарушения гормональной регуляции и равновесия процессов пролиферации и индукции апоптоза являются определяющими в возникновении патологии молочной железы в различные периоды жизни женщины. Например, некоторые метаболиты эстрогена проявляют опухолевый мутагенный и пролиферативный эффекты, в то время как другие — защитный (антипролиферативный). В менопаузе риск РМЖ прямо пропорционален уровню эстрадиола в фолликулиновую фазу цикла, а в постменопаузе прямо пропорционален концентрации эстрона сульфата и дегидроэпиандростерон-сульфата (Yen and Jaffe, 2009). Кроме того, существуют данные о синергизме пролактина и эстрогенов; пролактин обуславливает относительную гиперэстрогению и увеличивает чувствительность рецепторов к эстрадиолу, а эстрогены стимулируют выработку пролактина. И хотя патологические изменения в молочных железах встречаются только у 32,1% пациенток с гиперпролактинемией, гиперэстрогения в сочетании с повышенным уровнем пролактина считается фактором высокого риска развития онкологической патологии молочной железы, так как скорость атипичной пролиферации клеток в этом случае возрастает с 3 до 17 раз. В периоде же менопаузы уровень пролактинемии прямо пропорционален риску РМЖ (В.С. Горин и соавт., 2008). Все эти разнонаправленные и взаимосвязанные эффекты гормонов и их

метаболитов приходится учитывать специалистам при назначении заместительной гормональной терапии (ЗГТ) пациенткам, поэтому поиски оптимальных комбинаций для такой терапии продолжаются во всем мире.

Нарушения гормональной регуляции процессов в молочной железе также непосредственно связаны с изменениями метаболизма при ожирении. В менопаузе ожирение ассоциируется с ановуляцией, увеличением уровня циркулирующих андрогенов и снижением уровня эстрогенов, поэтому риск развития РМЖ снижается. Однако в постменопаузе ожирение ассоциируется с увеличением периферической ароматизации андростендиона в эстрон и увеличением совокупной экспозиции эстрогенов с соответствующим увеличением риска развития РМЖ. Кроме того, в самой жировой ткани происходит дополнительное образование эстрогенов путем ароматизации андрогенов. Инсулин также является фактором риска, усиливая эффекты эстрогенов на клеточном уровне и потенцируя их действие, а гиперинсулинемия с инсулинрезистентностью является триггерами развития РМЖ. С учетом всего вышеперечисленного можно утверждать, что РМЖ — это во многом эндокринная патология.

С целью коррекции метаболических нарушений при ожирении специалисты разработали ряд рекомендаций, постоянное соблюдение которых дает реальный антиканцерогенный эффект. Эти рекомендации включают изменение рациона в сторону большего потребления клетчатки, фруктов и овощей и ограничения калорийной, жирной пищи, алкоголя и копченостей (ASC, 2016). Кроме того, при умеренно повышенных значениях пролактина целесообразна коррекция его уровня путем применения растительных препаратов с мягким допаминергическим действием на основе витекса священного. Лучше использовать препараты, содержащие стандартизованные по бициклическим дитерпенам экстракты Vitex Agnus Castus — Мастодион® и Циклодинон®. Дополнительным преимуществом последних является обширная доказательная база, основывающаяся на качественных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях.

Помимо злокачественных и доброкачественных новообразований в ежедневной клинической практике часто встречаются дисгормональные доброкачественные состояния молочных желез, такие как мастодиния (масталгия) или мастопатия. Различают циклическую (преимущественно дисгормональную) и нециклическую (преимущественно воспалительную) масталгию. Циклическая масталгия встречается в основном у женщин в возрасте до 40 лет (68% популяции), она связана с менструальным циклом — МЦ (появление симптомов наблюдается максимум за неделю до месячных), часто билатеральная, применение оральных контрацептивов (ОК) может усиливать болевые ощущения. Нециклическая масталгия характеризуется болью в одной молочной железе у женщин после 40 лет, как правило, не связана с МЦ и требует немедленного обследования (УЗИ, маммография), консультации маммолога. В последние годы в литературе появились данные об эндокринной теории развития масталгии; триггерным фактором при этом является стресс, который сопровождается выбросом катехоламинов с каскадным повышением активности эндокринных желез. Одним из эффектов такой активности является гиперпролактинемия и гиперэстрогения,

которые стимулируют пролиферацию клеток молочной железы, ее нагрубание и отечность.

Масталгия, независимо от этиологии и формы (моно- или билатеральная), существенно усложняет жизнь женщины в любом возрасте. Кроме того, многие женщины по показаниям длительно принимают ОК или ЗГТ, что также может сопровождаться масталгией. Полиэтиологичность мастопатий требует тщательного подбора медикаментозной терапии, ориентированной, прежде всего, на безопасность. В этом разрезе особый интерес представляет препарат Мастодион®, хорошо известный не только гинекологам и маммологам, но и семейным врачам. Это комбинированное гомеопатическое средство растительного происхождения широко применяется для терапии нарушений МЦ и при мастопатиях. Также существуют данные о том, что использование Мастодиона в комплексе с гормональными препаратами (ОК, ЗГТ) является эффективным методом профилактики мастодинии.

Приведенные данные о роли нарушений гормональной регуляции в развитии патологии молочной железы и постоянном воздействии мультифакторных рисков на протяжении жизни женщины позволяют сделать заключение о том, что необходимость эффективной коррекции гормональных нарушений является безусловным приоритетом для сохранения здоровья женщины.



С докладом об особенностях подходов к профилактике и лечению недостаточности лютеиновой фазы выступила заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Ольга Васильевна Булавецко.

— Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) является одной из самых распространенных проблем современной репродуктологии и характеризуется дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы до 11 и менее дней и структурно-хронологическим несоответствием эндометрия фазе МЦ.

По данным J. Rock и M. Bartelt еще за 1937 год, НЛФ является причиной бесплодия в 15-25,2% случаев и 15-85% случаев привычного невынашивания беременности. В роли факторов, провоцирующих развитие НЛФ, наиболее часто выступают гормональные расстройства, гиповитаминоз D, различные гинекологические заболевания и состояния (хронический эндометрит, оофорит, эндометриоз, синдром оперированных яичников и др.). Как правило, на фоне НЛФ могут развиваться ановуляторные маточные кровотечения, бесплодие, невынашивание, гиперпластические процессы эндометрия.

Клинические методы диагностики НЛФ заключаются в измерении базальной температуры с построением соответствующих графиков, поскольку для НЛФ характерен двухфазный цикл с кратковременным подъемом базальной температуры во II фазе МЦ. Лабораторная диагностика проводится путем 2-3-кратного определения уровней прогестерона, соотношения эстрадиола и прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла, с анализом реологических свойств цервикальной слизи. Также применяются ультразвуковое, гистологическое и иммуно-гистохимическое исследования.

С точки зрения этиопатогенеза различают 2 варианта НЛФ:

— первичная (физиологическая) — наиболее часто встречается у пациенток в возрасте ≤18 и ≥35 лет, с чрезмерными

фізическими навантаженнями або у здорових пацієнток з 2-3 ановуляторними циклами в рік і менше;

– вторична – розвивається на фоні гормональних розладів, гіповітаміноза D, хронічних ендометритів та оофоритів.

При цьому особливу увагу заслуговує такий фактор розвитку НЛФ, як стрес. Як відомо, тривале стресове впливання провокує серйозні порушення гормональної регуляції організму. На сьогоднішній день на смену сильному фізическому стресу прийшли часті психоемоціональні навантаження середньої та низької інтенсивності, які не тільки характеризуються неперервним впливом, але й можуть потенціювати одне одного. На репродуктивну систему жінки стрес викликає пряме угнетаюче впливання за допомогою біохімічного взаємодіяння стресових та репродуктивних гормонів. Клінічеські симптоми НЛФ у жінок раннього репродуктивного віку на фоні гіперпролактинемії включають: пізніше початок менархе та тривале його встановлення, кровомазання перед менструацією, подовження МЦ за рахунок фолікулярної фази, проявлення ознак відносної естрогенної домінантності.

Лікування стрес-індукованої НЛФ передбачає усунення етіопатогенетических факторів, призначення гормональної та негормональної терапії з метою корекції порушень ендокринної регуляції. Для купірування функціональної гіперпролактинемії у пацієнток репродуктивного віку в сучасній клінічеській практиці добре зарекомендував комплексний гомеопатический препарат Мастодинон®, основним активним компонентом якого є спеціальний екстракт *Agnus castus* (прутьяк звичайний) – BNO 1095, стандартизований за вмістом ключових біциклічеських дітерпенів. Препарат проявляє виражений дофамінергетический ефект, знижуючи синтез пролактину; нормалізує ритмічеську вироботку та співвідношення гонадотропних гормонів; усуває дисбаланс між естрадіолом та прогестероном, що клінічеськи виражається в усуненні ознак масталгії, нормалізації МЦ та сну, зникненні ознак астєнії.

Як свідчать наші клінічеські досвід, найбільш високою ефективністю в лікуванні НЛФ відзначається при проведенні 6-місячної двохетапної терапії Мастодиноном:

I етап – Мастодинон® (30 крапель 2 р/сут на протязі 3 міс) + магній + піридоксин (1 таблетка 2 р/сут на протязі 1 міс);

II етап – Мастодинон® (1 таблетка 2 р/сут на протязі 3 міс) + дидрогестерон (1 таблетка 2 р/сут з 16 по 25 день).

Таким чином, важливим умовою досягнення стійкого клінічеського ефекту при лікуванні та профілактиці НЛФ є патогенетически обґрунтована корекція етіологічеських факторів впродовж всього періоду життя. Диференціальний підхід до лікування різних етіопатогенетических варіантів НЛФ, зокрема на фоні гіперпролактинемії, буде мати кращий ефект при проведенні двохетапної терапії Мастодиноном з включенням препаратів прогестерону на II етапі.



Доклад доцента кафедри акушерства та гінекології №1 Національної академії послідипломного освіти ім. П.Л. Шупика, кандидата медических наук Галини Федоровни Рожиної

було присвячене дослідженню біологічеської ролі пролактину в організмі та можливостей адекватної корекції гіперпролактинемії.

– Пролактин має більшу кількість ефектів, ніж всі гіпофізарні гормони в сукупності, тому секреція пролактину знаходиться під постійним впливом інгібуючих факторів. Основне

впливання гормону викликає вплив на нервову систему, регулюючи формування адаптаційних та стресових реакцій, постійності складу ліквору, зміну фаз сну та бодрствования, формування довготривалої пам'яті. Пролактин підвищує стійкість до стресу в 3,7 рази, тому збільшення секреції пролактину обумовлено фізіологічеською необхідністю. В той же час тривала гіперсекреція викликає розлади нейроендокринної регуляції як у жінок, так і у чоловіків. Гіперпролактинемія у чоловіків викликає порушення сперматогенезу, імпотенцію, а у жінок – різні порушення МЦ. Ці порушення супроводжуються сексуальними розладами, зниженням лібідіо та фертильності. Незалежно від статі гіперпролактинемія викликає загальнофізіологічеські прояви: підвищення артеріального тиску, сонливість, головний біль, головокружіння, депресію.

В різних літературних джерелах наводяться дані про ідіопатическу (латентну, функціональну) гіперпролактинемію, яка викликає різноманітні репродуктивні та соматическі порушення, а також описується синдром нейролептичеської гіперпролактинемії – поширений побічний ефект антипсихотических препаратів, відомий лікарям та пацієнтам значно менше. Основною причиною цього синдрому є зниження синтезу дофаміну та гіперсекреція пролактину на фоні прийому нейролептиків. Частота зустрічальності у жінок та чоловіків достатньо висока – 42-45% у чоловіків та 42-95% у жінок репродуктивного віку.

Корекція проявів всіх форм гіперпролактинемії направлена на зниження секреції пролактину та відновлення нейроендокринної регуляції соматических та репродуктивних функцій

організму. За даними досліджень, застосування Мастодинона впродовж 3 міс у пацієнток з ідіопатическу гіперпролактинемією достовірно нормалізує рівень пролактину та усуває соматовегетативні прояви. У пацієнток з синдромом нейролептичеської гіперпролактинемії подібна корекція дозволяє досягти більш швидкого покращення клінічеських проявів основного захворювання та знизити дози антидепресантів. В загальній медичеській практиці Мастодинон® можна тривало застосовувати при транзитній гіперпролактинемії на фоні медикаментозного лікування, а також як препарат підтримки при лікуванні ряду захворювань, які супроводжуються гіперпролактинемією.

Підготувала **Наталія Позднякова**





## Біль у грудях?

# Мастодинон®




-  знімає біль у молочній залозі<sup>1</sup>
-  усуває напругу і набряк молочної залози<sup>2</sup>
-  зменшує скарги, пов'язані з ПМС<sup>3</sup>

### Розкриваючи силу рослин

**Мастодинон®. Показання для застосування.** У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодія (нагубання і болісність молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці двічі на день (вранці і ввечері) з невеликою кількістю води протягом 3 місяців. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутьяка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутьяка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Wuttke W. et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574; Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The breast 1999, 8, 175-181.

2. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175-181.

3. Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцковская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЗЖ №4, 2004.

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

**Виробник:** Біоноріка (Німеччина).

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

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

# DEFENSAL

ДЕФЕНСАЛЬ

# 1

**ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИЙ  
ПРОТИСПАЙКОВИЙ  
РОЗЧИН**

// Роз'єднання пошкоджених поверхонь очеревини в перші 4 доби

// Зниження локальної запальної відповіді

// Антигіпоксична та антиоксидантна дія



## ПОДВІЙНЕ ПАКУВАННЯ СТВОРЕНО ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В СТЕРИЛЬНИХ УМОВАХ

### СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ ДЕФЕНСАЛЬ

Дефенсаль 250 мл: гіалуронат натрію-1250 мг, декаметоксин-50 мг, сукцинатний буфер рН 7,3-до 250 мл  
Дефенсаль 50 мл: гіалуронат натрію-250 мг, декаметоксин-10 мг, сукцинатний буфер рН 7,3-до 50 мл

**DEFENSAL (ДЕФЕНСАЛЬ)** чинить фізичний вплив на тканини, забезпечуючи тимчасове розділення поверхонь органів черевної порожнини, малого тазу, плевральної порожнини завдяки флотації в рідині. Це мінімізує зіткнення тканин в критичний період утворення фібрину і регенерації мезотелія після хірургічної операції, і таким чином перешкоджає утворенню спайок. При інтраперитонеальному введенні.

**DEFENSAL (ДЕФЕНСАЛЬ)** здатний утримувати певну кількість рідини в черевній порожнині протягом 3-4 днів та значно знижувати частоту, ступінь і тяжкість післяопераційних спайок при використанні під час операції.

### СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

Перед застосуванням розчин слід нагріти до температури тіла. DEFENSAL (ДЕФЕНСАЛЬ) розподілити рівномірним шаром на поверхнях, що обробляються. Об'єм введеного DEFENSAL (ДЕФЕНСАЛЬ) залежить від області застосування, об'єму та виду оперативного втручання, розміру черевної, плевральної порожнини та порожнини малого тазу та інше і вирішується індивідуально лікарем.

Призначений тільки для одноразового застосування. Перед застосуванням слід перевірити цілісність упаковки і термін придатності. Забороняється використання у разі пошкодження індивідуального або первинного пакування.

PC 13658/2014 від 16.10.2014

## ВИКОРИСТОВУВАТИ ПРИ КОЖНІЙ ОПЕРАЦІЇ

Інформація для медичних працівників. Перед використанням ознайомитися з інструкцією щодо застосування.

**ЮРІЯ-ФАРМ**

м. Київ, вул. Амосова, 10,  
тел./факс: (044) 275-92-42  
www.uf.ua



# Тактика ведення пациенток с генитальним ендометриозом

Краткий обзор унифицированного клинического протокола первичной, вторичной и третичной медицинской помощи (приказ МЗ Украины от 06.04.2016 № 319)

24-25 марта 2016 года в г. Днепропетровске состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине», в рамках которой прозвучало множество интересных докладов ведущих отечественных экспертов в области акушерства, гинекологии и репродуктологии. Продолжая освещение этого масштабного форума, начатое на страницах нашего предыдущего тематического номера, представляем вниманию читателей обзор доклада заместителя директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Татьяна Феофановны Татарчук, который был посвящен современным подходам к ведению пациенток с эндометриозом. В своем выступлении Т.Ф. Татарчук ознакомила аудиторию с последним унифицированным клиническим протоколом оказания первичной, вторичной и третичной медицинской помощи пациенткам с эндометриозом; при этом она не только подробно рассказала о принципах проведения медикаментозной терапии в соответствии с последними мировыми стандартами, но и затронула такую актуальную проблему современной оперативной гинекологии, как образование послеоперационных спаек у пациенток, которым выполнялось оперативное вмешательство по поводу эндометриоза.



— Совсем недавно был опубликован унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Тактика ведения пациенток с генитальным эндометриозом» (утвержден приказом МЗ Украины от 06.04.2016 № 319). Необходимость разработки такой клинической документации определяется актуальностью данной проблемы: генитальным эндометриозом страдает около

10% женского населения репродуктивного возраста (около 176 млн пациенток во всем мире); при этом у 40-50% больных указанная патология является основной причиной бесплодия.

Протокол предназначен для использования в клинической практике не только врачами акушерами-гинекологами, анестезиологами-реаниматологами и врачами общей практики, но и медицинскими психологами, младшим медицинским персоналом (медицинские сестры, акушерки, медицинские сестры-анестезисты), а также руководителями учреждений здравоохранения различных форм собственности и подчинения.

Основными целями унифицированного протокола являются следующие:

- обеспечить качественную и эффективную медицинскую помощь с равными возможностями доступа пациенток к ее оказанию, основывающуюся на доказательствах эффективности медицинских вмешательств;

- обеспечить организацию мультидисциплинарного оказания медицинской помощи на всех ее этапах с едиными требованиями касательно профилактики, диагностики, лечения и реабилитации пациенток с эндометриозом в соответствии с положениями адаптированного клинического руководства;

- обосновать кадровое обеспечение и оснащение учреждений здравоохранения;

- определить индикаторы качества медицинской помощи для проведения мониторинга и клинического аудита в учреждениях здравоохранения.

Согласно основным пунктам протокола организация медицинской помощи пациенткам с эндометриозом в учреждениях здравоохранения, которые оказывают **первичную медицинскую помощь**, должна включать:

- санитарно-просветительскую работу в семьях и учебных заведениях с целью своевременного выявления и устранения факторов риска возникновения эндометриоза;

- консультирование по следующим вопросам:
  - социальная адаптация подростков — и устранение стрессогенных факторов в их окружении;
  - сбалансированное питание;
  - половое воспитание;
  - сдоровый образ жизни девочки и женщины;

- сбор анамнеза и жалобы;
- физикальное обследование;
- гинекологическое обследование;

- направление пациенток к врачу акушеру-гинекологу для дальнейшего обследования и определения диагноза.

На этапе сбора анамнеза основное внимание следует уделять наличию боли, поскольку данный симптом, наряду с дисменореей и диспареунией, является одним из основных признаков эндометриоза. В некоторых случаях четкая взаимосвязь между выраженностью болевого синдрома и степенью тяжести заболевания может отсутствовать. Поэтому при проведении дифференциальной диагностики тазовой боли у молодых женщин в первую очередь следует предполагать эндометриоз до тех пор, пока не установлена другая причина болевого синдрома.

Организация медицинской помощи пациенткам с эндометриозом в учреждениях здравоохранения, которые оказывают **вторичную/третичную амбулаторную помощь**, должна состоять:

- из необходимых диагностических-терапевтических вмешательств, которые проводятся с согласия пациентки и отображаются в соответствующей документации;

- сбора анамнеза и клинических данных;
- общего обследования;
- гинекологического обследования;
- проведения дополнительных диагностических мероприятий;

- назначения медикаментозного лечения и определения периодичности наблюдений у врача на основании полученных данных обследования и с участием пациентки;

- хирургического лечения в случае внешних форм локализации эндометриоза и при условии наличия клинической симптоматики;

- назначения послеоперационной терапии.

Следует отметить, что при проведении инструментальной диагностики на этапе оказания вторичной/третичной амбулаторной помощи наибольшей информативностью обладают ультразвуковая диагностика (трансбдоминально и трансвагинально) и цитологический метод. При этом эндоскопическое обследование (кольпоскопия, ретроманоскопия, лапароскопия, гистероскопия, цитоскопия) и магнитно-резонансная томография проводятся по показаниям, а гистологическое обследование материала, взятого при биопсии, является обязательным.

При подозрении на эндометриоз целесообразно назначать эмпирическую гормональную терапию даже без заключительного подтверждения диагноза при помощи лапароскопии и/или гистологического исследования. Лечение следует проводить:

- во всех случаях тяжелой дисменореи, резистентной к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);

- в случае наличия боли во время осмотра органов малого таза и выявления узлов при пальпации маточно-крестцовых связок и ректовагинальной перегородки;

- в случае определения кист яичника с характерными признаками эндометриомы при сонографическом исследовании.

Лабораторная диагностика эндометриоза с применением методов определения содержания иммунологических маркеров, в том числе и ракового антигена 125 (CA-125), в моче, плазме и сыворотке крови в рутинном режиме не рекомендуется. Несмотря на то, что уровень CA-125 в сыворотке крови при умеренных и тяжелых формах эндометриоза может быть несколько повышен, его определение в качестве рутинного метода диагностики данной патологии не является информативным.

Организация медицинской помощи пациенткам с эндометриозом в учреждениях здравоохранения, которые оказывают **вторичную/третичную стационарную помощь**, включает:

- сбор анамнеза и клинических данных;
- общее обследование;
- гинекологическое обследование;
- проведение дополнительных диагностических мероприятий;
- обследование у смежных специалистов;
- хирургическое лечение;
- назначение послеоперационной терапии.

При выборе метода лечения эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, которое требует разработки плана длительного ведения пациентки с максимальным использованием средств медикаментозного лечения для предотвращения повторных хирургических вмешательств. Лечение должно продолжаться вплоть до периода менопаузы или до наступления запланированной беременности.

Согласно международным рекомендациям применение прогестин, комбинированных оральных контрацептивов (КОК), НПВП и анальгетиков, в частности парацетамола с целью эффективного обезболивания, следует рассматривать в качестве терапии первой линии. Кроме того, согласно рекомендациям Европейского общества по репродукции и эмбриологии человека и Общества акушеров и гинекологов Канады (ESHRE и SOGC, 2015) в качестве терапии первой линии следует рассматривать монотерапию одним из традиционных прогестинов (таких как медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат, норэтистерон) или более новыми прогестинами (диеногест). Прогестины непосредственно влияют на эндометриодные очаги, вызывая децидуализацию клеток стромы и секреторную трансформацию эпителиальных клеток эндометрия, что приводит к развитию атрофии при их использовании в непрерывном режиме. В свою очередь, угнетение овуляции на фоне приема прогестинов позволяет, с одной стороны, снизить риск рецидива эндометриоза, а с другой — сберечь сниженный овариальный резерв у пациенток с отсроченными репродуктивными планами.

Медикаментозная терапия эндометриоза с применением КОК вызывает определенные сомнения. Так, угнетение циклической секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов приводит к ановуляции и сопровождается децидуализацией эндометриальной стромы. В то же время назначение КОК подросткам с тазовой болью без подтверждения эндометриоза может стать причиной еще большей отсрочки диагностики заболевания. Кроме того, на сегодняшний день отсутствует достаточное количество данных о возможном влиянии эстрогенного компонента в составе КОК на течение заболевания, поскольку существует предположение о потенциальной стимуляции развития и прогрессирования заболевания под влиянием экзогенных эстрогенов. По данным С. Шарпо и соавт. (2011), применение КОК для лечения тяжелой дисменореи в прошлом было ассоциировано с увеличением риска глубокого инфильтративного эндометриоза.

Медикаментозное лечение эндометриоза с применением левоноргестрел-высвобождающих внутриматочных систем является эффективным методом терапии дисхезии, тяжелой диспареунии,

а также ректовагинального эндометриоза и способствует уменьшению дисменореи и тазовой боли, не связанной с менструальным циклом.

Применение агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов (АГнРГ) в качестве метода медикаментозного лечения эндометриоза способствует блокированию гонадотропинов с последующим развитием гипозэстрогенного ановуляторного состояния (псевдоменопауза) и снижением содержания эстрогенов в периферической крови до уровня, который обуславливает атрофию эндометрия и аменорею. Поскольку прием АГнРГ сопровождается симптомами дефицита эстрогенов, особенно необходимо дополнительное назначение «терапии прикрытия».

Что же касается назначения обезболивающей терапии, то врачам рекомендовано учитывать возможность назначения НПВП или других анальгетиков для уменьшения выраженности боли, связанной с эндометриозом. Однако применение НПВП увеличивает вероятность побочных эффектов как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и со стороны сердечно-сосудистой системы. В связи с этим препараты данной группы желательно назначать короткими курсами.

Помимо основных методов терапии эндометриоза существуют и дополнительные, которые направлены на улучшение лечения и переносимости симптоматики заболевания пациентками, тем самым повышая качество их жизни. К дополнительным методам относятся:

- рефлексотерапия (лазерная пунктура, акупунктура) — характеризуется умеренной эффективностью и безопасностью, однако требует повторных курсов проведения (Zhu et al., 2011);

- высокочастотная чрескожная электронейростимуляция — с некоторой эффективностью краткосрочно купирует болевой синдром (Proctor et al., 2002);

- фитотерапия — существуют доказательства о возможной пользе ее применения вне сферы традиционной медицины (продукты, содержащие эпигаллокатехины и индол-3-карбинолы).

Хирургическое лечение проводится в случаях наличия клинической симптоматики, а также:

- противопоказаний к медикаментозному лечению и недостаточной его эффективности;

- внешних форм локализации эндометриоза;

- глубокого инфильтративного эндометриоза с вовлечением кишечника, мочевого пузыря, мочеточника или тазовых нервов;

- при остром заболевании придатков матки (перекрут кисты или разрыв кисты яичника);

- при прогрессировании тазового болевого синдрома, несмотря на адекватную медикаментозную терапию;

- при эндометриоме яичника (с применением методик, направленных на сохранение овариального резерва);

- при неэффективном консервативном лечении бесплодия.

Среди методов хирургического лечения эндометриоза независимо от тяжести заболевания наиболее целесообразной является лапароскопия. Данный метод характеризуется лучшей визуализацией очагов и более быстрой реабилитацией пациенток после операции в сравнении с лапаротомией.

В случаях глубокого инфильтративного эндометриоза с поражением кишечника, мочевого пузыря, мочеточника пациентки должны оперироваться врачами, имеющими соответствующий опыт и специальную подготовку для ведения таких случаев с учетом мультидисциплинарного подхода (SOGC, 2015).

Одной из наиболее актуальных проблем современного хирургического лечения эндометриоза является образование спаек в послеоперационном периоде. Как известно, мягкие спайки формируются на протяжении 72 ч после лапаротомии и являются наиболее распространенной проблемой в период от 10 дней до 2-х недель. После этого спайки становятся плотными и васкуляризированными. При этом более 20% случаев спаечной непроходимости происходят на протяжении первого месяца после операции, а около 40% — на протяжении первого года. В связи с этим возрастает необходимость в применении специальных противоспаечных средств. Одним из представителей такой группы препаратов на рынке Украины является противоспаечный раствор Дефенсаль. Эффективность данного средства обусловлена его полифункциональным воздействием на 3 основных звена формирования спаек:

- разобщение травмированных поверхностей брюшины в критический период формирования спаек (первые 5 суток);

- уменьшение локального воспалительного ответа в области оперативного лечения (противовоспалительное и антиэкссудативное воздействие);

- антигипоксическое и антиоксидантное воздействие.

Применение противоспаечного раствора Дефенсаль в оперативной гинекологии позволяет уменьшить количество спаек в малом тазу, их распространенность и плотность, тем самым снизив вероятность риска спаечной болезни брюшной полости и риск развития спаечной кишечной непроходимости. Благодаря инновационной форме выпуска с наличием специального соединительного порта вводить раствор можно как целенаправленно во время операции, так и через дренаж в послеоперационном периоде. Кроме того, наряду со снижением болевого синдрома в послеоперационном периоде противоспаечный раствор Дефенсаль способствует увеличению частоты достижения проходимости маточных труб (что подтверждается контрольным проведением хромогидротубации), а это, в свою очередь, способствует успешному наступлению беременности у прооперированных пациенток.

Подготовил **Антон Вовчек**

С текстом протокола можно ознакомиться на стр. 48.

# Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом»

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 06.04.2016 № 319

## II. Загальна частина

Ендометріоз – це доброякісне гормонозалежне захворювання, яке характеризується розростанням ендометріальної тканини (морфологічно та функціонально подібної з ендометрієм) за межами матки, що спричиняє хронічну запальну реакцію.

Незважаючи на те, що у одних жінок з ендометріозом відмічається біль різного ступеня вираженості та безпліддя, в інших – захворювання може проходити взагалі безсимптомно. Ця патологія зустрічається у близько 10% жінок із загальної популяції та майже у 50% жінок, хворих на безпліддя.

Актуальність ендометріозу пов'язана зі значним поширенням захворювання серед дівчат-підлітків та жінок репродуктивного віку та спричиненим ним безпліддям, а також формуванням стійкого больового синдрому, що негативно впливає на якість життя жінки.

Медичні аспекти генітального ендометріозу визначаються значним поширенням даної патології, прогресуючим перебігом захворювання, його тяжкістю, порушенням функції статевих органів та інших систем організму, що значною мірою впливає на якість життя.

Згідно з класифікацією Американського товариства фертильності при різноманітних локалізаціях ендометріозу враховують ступінь поширеності, глибину ураження і тяжкості захворювання, відповідно до чого формують бальну оцінку зазначених параметрів. Виділяють 4 стадії захворювання: I – (1-5 балів), II – (6-15 балів), III – (до 16-40 балів), IV – (40 балів і більше).

Класифікація ендометріозу (Американське товариство фертильності, 2013)					
Ендометріоз		< 1 см	1-3 см	> 3 см	
Очеревина	Поверхневий	1	2	4	
	Глибокий	2	4	6	
Яєчники	Правий	Поверхневий	2	4	
		Глибокий	4	16	
	Лівий	Поверхневий	1	2	4
		Глибокий	4	16	20
Облітерація позаматкового простору часткова – 4; повна – 40					
Спайки		покривають <1/3	покривають < 1/3-2/3	покривають >2/3	
Яєчники	Правий	Нижні	1	2	4
		Щільні	4	8	16
	Лівий	Нижні	1	2	4
		Щільні	4	8	16
Маткові труби	Права	Нижні	1	2	4
		Щільні	4	8	16
	Ліва	Нижні	1	2	4
		Щільні	4	8	16

Примітка. Повністю запаяний фімбріальний відділ труби слід оцінювати у 16 балів.

Сучасна клінічна класифікація ендометріозу включає три основні форми, які відрізняються клінічним значенням і підходами до лікування:

- 1) поверхневий перитонеальний ендометріоз (ППЕ);
- 2) ендометріоз яєчників (ЕЯ);
- 3) глибокий інфільтративний ендометріоз (ГІЕ). (ESHRE)

## III. Основна частина

### 3.1. Первинна медична допомога

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>3.1.1. Первинна профілактика</b>		
Проведення санітарно-просвітницьких заходів, які спрямовані на охорону здоров'я дівчаток у пубертатному періоді, попередження та своєчасне лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), запальних захворювань геніталій та дисменореї.	Профілактика факторів ризику розвитку ендометріозу сприятиме запобіганню його виникненню. Основними факторами ризику виникнення ендометріозу є: 1. Довготривалий стрес. 2. Гіподинамія. 3. Поганий екологічний стан навколишнього середовища. 4. Хронічні інфекції статевих шляхів. 5. Переривання небажаної вагітності. 6. Одноманітне нездорове харчування, позбавлене природних антиоксидантів.	Обов'язкові: 1. Санітарно-просвітницька робота в сім'ї та навчальних закладах з метою вчасного виявлення та усунення факторів ризику виникнення ендометріозу. 2. Консультування пацієнток з наступних питань: – соціальної адаптації підлітків та усунення стресогенних чинників у їх оточенні; – збалансованого харчування; – статевого виховання; – здорового способу життя дівчинки та жінки.  Бажані: 3. Шляхом доброзичливої і довірливої бесіди інформувати дітей та підлітків щодо раціональної статевої поведінки, а також дорослих – стосовно репродуктивного вибору та профілактики ІПСШ і небажаної вагітності, застосування сучасних засобів контрацепції.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>3.1.2. Діагностика</b>		
Діагностичні заходи спрямовані на виявлення суб'єктивних та об'єктивних клінічних ознак ендометріозу: загальне обстеження; гінекологічне обстеження.	1. Найчастішою клінічною ознакою ендометріозу є больовий синдром, пов'язаний з менструальним циклом: з'являється перед та посилюється під час менструації. 2. Поліморфізм симптомів обумовлений різною локалізацією вогнищ ендометріозу, ступенем їх розповсюдження, порушенням функції статевих органів, наявністю супутньої патології. 3. При тривалому больовому синдромі характерними є зміни загального стану пацієнтки та психоемоційні порушення (емоційна лабільність, тривожність, безсоння, невротоподібні стани, депресія).	Обов'язкові: Необхідні діагностично-лікувальні втручання здійснюються за погодженням пацієнтки та відображаються у відповідній документації. 1. Збір анамнезу та скарг, спрямований на виявлення локалізації болю, його характер, інтенсивність та динаміку, а також фактори, які викликають/посилюють біль або нівелюють його. Характеристики болю можуть вказувати на можливу етіологію або наявність супутніх захворювань (див. розділи 4.3.1, 4.3.2). 2. Фізикальне обстеження (див. розділ 4.3.3). 3. Гінекологічне обстеження (див. розділ 4.3.3). 4. Скерування до лікаря акушера-гінеколога для подальшого обстеження та встановлення діагнозу впродовж 14 днів.
<b>3.1.3. Лікування</b>		
Лікування пацієнток з больовим синдромом при ГЕ призначається лікарем загальної практики – сімейним лікарем та/або лікарем першого контакту і здійснюється із застосуванням немедикаментозних методів та засобів фармакотерапії. Вибір методу лікування визначається з урахуванням локалізації ендометріозу, ступеня поширеності, глибини ураження і тяжкості захворювання.	Необхідно забезпечити якість життя пацієнтки до моменту встановлення діагнозу та призначення етіопатогенетичного лікування.	Обов'язкові: 1. Надавати рекомендації щодо режиму харчування, способу життя та фізичних навантажень. 2. За необхідності призначити емпіричну терапію: симптоматичне знеболення: НППЗ, анальгетики; седативні засоби; дієтотерапія. 3. Сприяти виконанню пацієнткою плану лікування, призначеного лікарем акушером-гінекологом.
<b>3.1.4. Подальше спостереження</b>		
Пацієнтки з ГЕ потребують диспансерного спостереження у лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта, який веде необхідну медичну документацію та сприяє виконанню пацієнткою плану диспансеризації та рекомендацій спеціалістів.	Пацієнтки з ГЕ повинні знаходитись на диспансерному обліку з оглядом 2 рази на рік або на вимогу. Огляд проводиться всім пацієнткам з ГЕ для виявлення тривожних симптомів, оцінки обтяжуючих факторів, вирішення питання про доцільність проведення додаткового обстеження.	Обов'язкові: 1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану диспансеризації. 2. Проводити 2 рази на рік диспансеризацію пацієнтки, яка включає збір анамнезу, фізикальне обстеження, гінекологічне обстеження з метою виявлення тривожних симптомів, оцінки обтяжуючих факторів і за необхідності – проведення додаткового обстеження та направлення до лікаря акушера-гінеколога. 3. Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень (Додаток).

### 3.2. Вторинна (спеціалізована) та третинна (високоспеціалізована) амбулаторна медична допомога

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>3.2.1. Діагностика</b>		
Діагностичні заходи спрямовані на виявлення/підтвердження наявності ГЕ, диференційну діагностику, встановлення причин неефективного лікування захворювання на етапі первинної допомоги, виявлення тяжких ускладнень та включає: 1. Збір анамнезу та клінічних даних. 2. Загальне обстеження. 3. Гінекологічне обстеження. 4. Інструментальні методи обстеження. 5. Лабораторні методи обстеження	Для ендометріозу характерною рисою є невідповідність уражень інтенсивності больових відчуттів. Найбільш виражені больові відчуття можуть бути при глибокому інфільтративному ендометріозі, аденоміозі. Помірні форми вогнищ ендометріозу, які характеризуються високою проліферативною активністю, можуть мати прояви різкого болю. Місце розташування гетеротопій також впливає на локалізацію і характер больових відчуттів. Наявність ендометріодних вогнищ частіше всього спостерігається в позаматковому просторі, на крижово-маткових зв'язках, широких маткових зв'язках, ректовагінальній перетинці, що часто супроводжуються болем, пов'язаним з виконанням фізіологічних функцій (дефекація, статевої акції). Ці симптоми частіше проявляються у перименструальні дні, проте вони можуть бути і в інші дні менструального циклу.	Обов'язкові: Необхідні діагностично-лікувальні втручання здійснюються за погодженням пацієнтки та відображаються у відповідній документації. 1. Збір анамнезу та клінічних даних (див. розділи 4.3.1, 4.3.2). 2. Загальне обстеження (див. розділ 4.3.3). 3. Гінекологічне обстеження (див. розділ 4.3.3). 4. Інструментальні методи дослідження: (див. розділ 4.3.4): – УЗД (трансабдомінально та трансвагінально); – кольпоскопія; – ректороманоскопія, колоноскопія (за показаннями); – цистоскопія (за показаннями); – лапароскопія (за показаннями); – гістероскопія (за показаннями); – МРТ (за показаннями); – рентгенологічне дослідження (екскреторна урографія, іригоскопія за показаннями); 6. Лабораторні методи дослідження (див. розділ 4.3.5): – цитологічний метод дослідження; – гістологічне дослідження матеріалу, взятого при біопсії.

## 3.2.2. Лікування

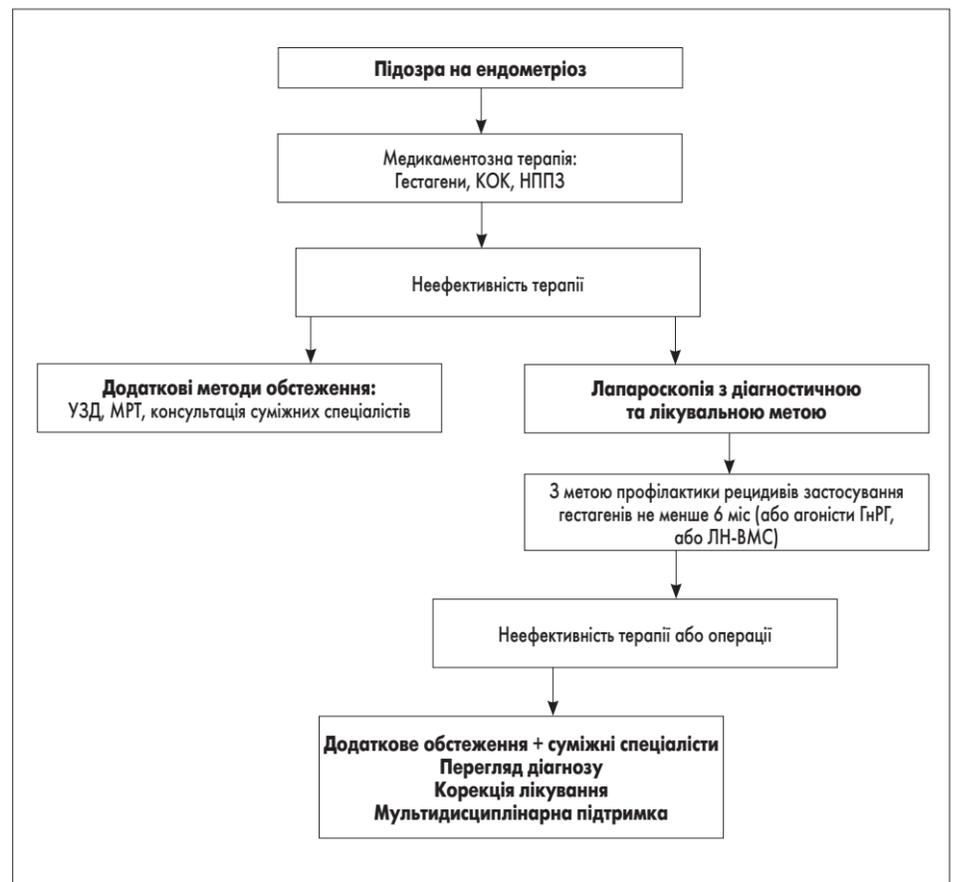
Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
Лікування пацієнок з ГЕ здійснюється із застосуванням немедикаментозних методів та засобів фармакотерапії. Вибір методу лікування визначається з урахуванням локалізації ендометріозу ступеня поширеності, глибини ураження і тяжкості захворювання.  Принципи та методи лікування ендометріозу у дівчат та підлітків відповідають таким у дорослих жінок (див. розділ 4.5).	Фактори, що впливають на вибір терапії: – вік жінки; – репродуктивний статус; – репродуктивні плани; – характер та тяжкість симптомів; – вплив на якість життя; – стадія хвороби; – попереднє лікування; – персональні пріоритети; – побічні ефекти; – ризики лікування; – можливість тривалого лікування; – інші фактори (безпліддя). Індивідуалізована терапія, спрямована на подолання скарг (біль, безпліддя), покращення якості життя, оптимізація співвідношення профілей ефективності, безпеки та переносимості, підвищення прихильності до лікування. В якості терапії першої лінії рекомендовано використання гестагенів, КОК, НППЗ. Гестагени, враховуючи їх доведену ефективність, хорошу переносимість, мінімальні метаболічні ефекти, можна розглядати як найбільш сучасну терапію вибору для лікування ендометріозу. Хірургічне лікування має проводитись за чітко визначеними показаннями.	Обов'язкові: 1. Надати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень (Додаток). 2. На основі отриманих даних дослідження та за участю пацієнтки призначити медикаментозне лікування, визначити періодичність спостереження (див. розділ 4.4.1). 3. Хірургічне лікування призначається у випадках зовнішніх форм локалізації ендометріозу за умови наявності клінічних симптомів (див. розділ 4.4.2). 4. Надати рекомендації (з оформленням виписки) лікарю загальної практики – сімейному лікарю щодо моніторингу виконання призначень.

## 3.3. Вторинна (спеціалізована) та третинна (високоспеціалізована) стаціонарна медична допомога

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
<b>3.3.1. Госпіталізація</b>	Існують докази, що своєчасне направлення на госпіталізацію позитивно впливає на перебіг захворювання. Проведення деяких видів лікування може здійснюватись тільки в умовах стаціонару. Тяжкі неврологічні порушення потребують комплексного обстеження та лікування супутніх захворювань. Інвазивні методи обстеження необхідно проводити під адекватним знеболенням за участю лікаря-анестезіолога.	Обов'язкові: Ознайомити пацієнку з переліком можливих втручань, очікуваними ризиками та отримати перед госпіталізацією до стаціонару Інформовану добровільну згоду пацієнтки на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення (форма № 003-6/о), погодити Інформовану добровільну згоду пацієнтки на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 003/о).
<b>3.3.2. Діагностика</b>	Для ендометріозу характерною рисою є невідповідність уражень інтенсивності больових відчуттів. Найбільш виражені больові відчуття можуть бути при глибокому інфільтративному ендометріозі, аденоміозі. Помірні форми вогнищ ендометріозу, які характеризуються високою проліферативною активністю, можуть мати прояви різкого болю. Місце розташування гетеротопій також впливає на локалізацію і характер больових відчуттів. Наявність ендометріодних вогнищ частіше всього спостерігається в позаматковому просторі, на крижово-маткових зв'язках, широких маткових зв'язках, ректовагінальній перетинці, що часто супроводжується болем, пов'язаним з виконанням фізіологічних функцій (дефекація, статевий акт). Ці симптоми частіше проявляються у перименструальні дні, проте вони можуть бути і в інші дні менструального циклу.	Обов'язкові: 1. Збір анамнезу та клінічних даних (див. розділи 4.3.1, 4.3.2). 2. Загальне обстеження (див. розділ 4.3.3). 3. Гінекологічне обстеження (див. розділ 4.3.3). 4. Інструментальні методи дослідження (див. розділ 4.3.4): – ендоскопічне дослідження (лапароскопія, гістероскопія за показаннями); – урологічне (за показаннями); – ректороманоскопія, колоноскопія (за показаннями). 5. Лабораторні методи дослідження: – гістологічне дослідження матеріалу, взятого при біопсії.
<b>3.3.3. Лікування</b>	1. Тяжкі форми перебігу ендометріозу з неврологічними порушеннями та порушеннями суміжних органів потребують стаціонарного лікування. 2. Хірургічне лікування генітального ендометріозу дозволяє видалити механічно чи знищити сам морфологічний субстрат ендометріозу. Проте сучасний підхід до лікування хворих з ендометріозом полягає в комбінації хірургічного методу, направлено на максимальне видалення ендометріодних вогнищ, гормональної терапії. Медикаментозна терапія дає змогу оптимізувати результати хірургічного лікування. Проведення гормональної терапії після оперативного втручання сприяє закріпленню позитивних результатів та дозволяє уникнути прогресування захворювання.	Обов'язкові: 1. Обстеження суміжними спеціалістами за необхідності. 2. Хірургічне лікування проводиться у випадках наявності клінічних симптомів за умови: – зовнішніх форм локалізації ендометріозу; – наявності глибокого інфільтративного ендометріозу із залученням кишечника, сечового міхура, сечоводу або тазових нервів; – при гострому захворюванні придатків матки (перекрут кісти або розрив кісти яєчника); – за наявності протипоказань до медикаментозної терапії та недостатньої її ефективності; – при прогресуванні тазового больового синдрому, незважаючи на адекватне медикаментозне лікування; – при ендометріомі яєчника з використанням методик, спрямованих на збереження оваріального резерву; – при неефективному консервативному лікуванні неплідності. 3. Після проведеного хірургічного лікування має бути призначена гормональна терапія гестагенами.

## IV. Опис етапів медичної допомоги

## 4.1. Загальний алгоритм організації медичної допомоги пацієнткам з ендометріозом



## 4.2. Принципи консультування пацієнтки

Принципи спілкування  
Відношення до пацієнтки має бути доброзичливим, уважним, підтримуючим, учасливим незалежно від віку, соціального та матеріального статусу пацієнтки. Розуміння хворого з боку лікаря – це підґрунтя, на якому зростає довіра. Повага передбачає визнання цінності хворого як індивіда і серйозності його тривоги. Співчуття – ключ до співпраці лікаря та хворого. Налагоджені стосунки лікаря і хворого не лише цілють самі по собі, вони посилюють і полегшують вплив інших лікувальних процедур.

Первинне консультування обов'язково проводиться при першому зверненні пацієнтки.

## 4.3. Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики

## 4.3.1. Збір анамнезу

З'ясовується давність захворювання або виникнення симптомів ХТБ, репродуктивний статус (кількість пологів, абортів та можливі їх ускладнення), перенесені оперативні втручання, а також вид попереднього лікування ендометріозу, наявність безпліддя.

Ендометріоз і безпліддя можуть набувати розвитку паралельно, в залежності від однієї або декількох загальних причин. При цьому мають значення захворювання, які супроводжують ендометріоз. Серед них можна виділити:

а) порушення секреції гормонів, які призводять до неповноцінної овуляції і/чи функціональної неповноцінності жовтого тіла та ендометрію; порушення локального імунітету; гіперпластичні процеси ендометрію, молочної залози, щитоподібної залози; доброякісні новоутворення: кісти, кістоми яєчників, лейоміома матки, які часто спостерігаються при ендометріозі.

Необхідно враховувати, що ГЕ характеризується різноманітністю клінічного перебігу від безсимптомного до картини «гострого живота». Найчастішою клінічною ознакою ендометріозу є больовий синдром, пов'язаний з менструальним циклом (з'являється перед та посилюється під час менструації). Поліморфізм симптомів обумовлений різною локалізацією вогнищ ГЕ, ступенем їх розповсюдження, порушенням функцій статевих органів, наявністю супутньої патології.

**4.3.2. Скарги пацієнтки** диференціюють за наступними суб'єктивними клінічними ознаками ендометріозу:

- Типові симптоми: ХТБ, дисменорея, диспареунія, безпліддя.
- Менш типові симптоми: міжменструальні кров'янисті виділення, АМК, дизурія, дисхезія (порушення дефекації).
- Більш рідкісні симптоми: гематурія, кровотечі з прямої кишки.
- Симптоми, які зустрічаються дуже рідко: гемоптизис (кровохаркання), кишкова непрохідність, водянка нирки та сечоводу, шкіряні вузли тощо, залежно від локалізації.

Клінічними ознаками ендометріозу також є слабкість, швидка втомлюваність, значна втрата працездатності. Вираженість больового синдрому, що регулярно повторюється в дні менструації, та прогресуюча слабкість сприяють появі почуття тривоги, страху.

Необхідно враховувати, що не завжди спостерігається кореляція між розміром вогнища ураження, тривалістю процесу та клінічними проявами захворювання. Ендометріодна кіста яєчника навіть великих розмірів може не давати больової симптоматики, проте іноді спричиняє біль, особливо напередодні та під час менструації, який може супроводжуватися нудотою, блювотою, втраченою свідомістю. При мікроперфорації ендометріодних кіст нерідко виникають явища перитоніту. Для більшості хворих на ГЕ матки характерні рясні тривалі менструації, нерідко АМК, відчуття важкості, розпирання в нижніх відділах живота.

Продовження на стор. 50.

# Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом»

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 06.04.2016 № 319

Продовження. Початок на стор. 48.

Характер порушень менструальної функції багато в чому залежить від локалізації вогнищ ендометріозу, ступеня ураження геніталіїв і тазових органів. Найбільш частими з них є:

- прогресуюча дисменорея (при внутрішньоматковому ендометріозі з ураженням перешийку, ендометріозі яєчників, тазової очеревини, крижово-маткових зв'язок, позашийковому ендометріозі з залученням параректальної клітковини та стінки прямої кишки);
- аномальні маткові кровотечі (при аденоміозі в поєднанні із лейоміомою матки);
- кровомазання до і після менструації, контактні кров'янисті виділення (при ендометріозі піхви, шийки матки, шийкового каналу, ендометріозі яєчників і аденоміозі матки);

В окремих випадках ендометріозу, які характеризуються серйозними порушеннями анатомічних структур в ділянці придатків матки, безплідність стає прямим наслідком таких пошкоджень, як оклюзія маткових труб, спайкова деформація фібрії, повна ізоляція яєчників периваріальними спайками, пряме пошкодження тканини яєчників ендометріюідними кістами та інше.

Клінічними ознаками ендометріозу можуть також бути психоемоційні порушення.

При проведенні диференціального діагнозу тазового болю в молодих жінок у першу чергу як причину необхідно припускати ендометріоз, поки не доведена інша причина больових проявів.

#### 4.3.3. Загальне обстеження:

- Зовнішній вигляд (колір шкіряного покрыву).
- У разі тяжкого перебігу ендометріозу з неврологічними порушеннями або супутніми захворюваннями здійснюють посиндромне обстеження.
- Гінекологічне обстеження:
  - зовнішній огляд геніталіїв;
  - огляд ділянки промежини на наявність ознак ІПСШ (виразок, кондилом, патологічних виділень);
  - огляд в дзеркалах стінок піхви та шийки матки на наявність патологічних виділень або деформацій (у разі виявлення ознак ІПСШ чи запального захворювання призначають лікування згідно із діючим клінічним протоколом);
  - обстеження перешийку матки: ущільнення, розширення, болючість;
  - обстеження тіла матки: положення, розміри, форма, щільність, рухомість, болючість;
  - обстеження заднього склепіння піхви: інфільтрація, рубцеві зміни;
  - обстеження придатків матки: розміри, рухомість, болючість, консистенція;
  - обстеження крижово-маткових зв'язок: потовщення, напруження, болючість.

4.3.4. Інструментальні методи діагностики генітального ендометріозу дають змогу оцінити ступінь розповсюдженості захворювання, тяжкість анатомічних порушень:

- УЗД (трансабдомінально та трансвагінально);
- ендоскопічне дослідження (кольпоскопія, ректороманоскопія, лапароскопія, гістероскопія, цистоскопія) проводиться залежно від показань;
- цитологічний метод дослідження;
- МРТ за показаннями;
- обов'язкове гістологічне дослідження матеріалу, взятого при біопсії.

УЗД (трансабдомінально та трансвагінально).  
Ехографічна діагностика дифузної форми ендометріозу тіла матки ґрунтується на наступних критеріях:

- збільшення передньо-заднього розміру матки;
- округлість її форми;
- наявність в міометрії (напередодні менструації) аномальних кістозних порожнин діаметром 3-5 мм.

Застосування піхвового датчика покращує інформативність УЗД у таких випадках.

Ехографічними ознаками вузлової форми ендометріозу тіла матки є:

- поява в стінці матки зони підвищеної ехогенності округлої чи овальної форми;
- наявність в ній невеликих анехогенних включень або кістозних порожнин, які містять дрібнодисперсну масу;
- не завжди чіткі контури утворення, підвищена ехогенність біля переднього контура утворення і понижена – біля віддаленого.

При УЗД ендометріюідних кіст необхідно проводити диференційну діагностику з іншими об'ємними утвореннями в яєчниках, що мають подібну картину, а саме з гематою яєчника, абсцесом, туберкульозом яєчника та дермоїдними кістами.

Для діагностики ГЕ, оцінки ступеня та характеру судинних порушень використовуються доплерометричні дослідження кровоплину в артеріях органів малого таза.

Гістероскопія. Основною ендоскопічною ознакою ГЕ при гістероскопії є наявність вічок ендометріюідних ходів у вигляді темно-червоних крапкових отворів на фоні блідо-рожевого відтінку слизової порожнини матки, з яких в окремих випадках виливається кров (при множинній локалізації вогнищ ГЕ ендоскопічна картина нагадує будову бджолиних стільників). Разом з тим діагностична цінність цієї ознаки викликає певні сумніви, враховуючи, що вона часто зустрічається після попереднього інструментального вилучення функціонального шару ендометрію, при вишкрібанні якого пошкоджується цілісність судинної системи базального шару слизової матки, і нерідко за ендометріюідні гетеротопії приймаються вени, з яких виливається кров.

Висока інформативність гістероскопії в діагностиці вузлової форми аденоміозу – при цій формі захворювання змінюється рельєф слизової оболонки тіла матки. Для вузлової форми аденоміозу характерні збільшення та деформація порожнини

матки внаслідок локального вибухання її уражених стінок, на яких локалізуються патологічні утворення з жовтим або блідо-жовтим відтінком без чітких меж, іноді з наявністю поверхневих ендометріюідних «зіниць». Для всіх форм аденоміозу спільним є яскравість та неоднорідність судинного малюнку.

Лапароскопія з хромогідротубацією дає змогу оглянути всю черевну порожнину від дугласового простору до діафрагми та перевірити прохідність маткових труб у жінок, які зацікавлені у реалізації репродуктивної функції. Ендометріоз може локалізуватися на різних органах і залучити в процес будь-яку перитонеальну структуру та мати різноманітні прояви (білий, червоний, синій, бульбашковий). Лапароскопія дає змогу не тільки виявити ендометріоз, його локалізацію, ступінь розповсюдження, стан матки, маткових труб та яєчників, але й надає можливість виконати ендоскопію ендометріюідних гетеротопій, взяти біопсію і призначити адекватну терапію.

При підозрі на ендометріоз доцільно розпочати емпіричне лікування навіть без остаточного підтвердження діагнозу за допомогою лапароскопії та/або гістології. Це необхідно робити в усіх випадках тяжкої дисменореї, резистентної до лікування нестероїдними протизапальними препаратами, за наявності болю при огляді органів малого таза та виявленні вузлів при пальпації матково-крижових зв'язок і ректовагінальної перетинки або при сонографічному виявленні кісти яєчника з ознаками, характерними для ендометріюї.

#### 4.3.5. Лабораторна діагностика

З метою встановлення/підтвердження діагнозу ГЕ призначаються:

- цитологічне дослідження;
- гістологічне дослідження матеріалу, взятого при біопсії;
- рутинно не рекомендовано використовувати з метою діагностики ендометріюї імунологічні біомаркери, в тому числі СА-125, які містяться в плазмі, сечі або сироватці крові, оскільки це не є інформативним, хоча рівень СА-125 у сироватці крові при помірних і тяжких формах ендометріюї може бути дещо підвищеним.

#### 4.3.6. Диференційний діагноз

Необхідно проводити диференційну діагностику ендометріюї з лейоміомою матки, хронічним сальпінгоофоритом, пухлинами геніталіїв, кишечника, гіперпластичними процесами ендометрію, позаматковою вагітністю, нефроптозом, сечокам'яною хворобою, апендицитом, парапроктитом, проктитом, колітом тощо.

Диференційний діагноз тазового болю	
Локалізація	Симптоми
Матка	Первинна дисменорея Аденоміоз
Кишечник	Синдром роздратованого кишечника Запальне захворювання кишечника Хронічний запор
Сечовий міхур	Інтерстиціальний цистит Інфекція сечових шляхів Сечокам'яна хвороба
Яєчники	Mittelschmerz (овуляторний біль) Кісти яєчників (розрив, перекрут і т.д.) Синдром кукси (залишку) яєчників
Фаллопіїв труби	Гематосальпінкс (після стерилізації або абляції ендометрію) Позаматкова вагітність (гостра чи хронічна) Запальне захворювання органів малого таза
Загальні причини	М'язово-фасціальний біль Невропатичний біль Варикозна хвороба тазових вен Спайковий процес

#### 4.4. Алгоритм лікування

Відсутні універсальні препарати, які повністю виликовують ендометріоз, тому застосовується комплексний підхід до лікування.

Ендометріоз слід розглядати як хронічне захворювання, яке потребує розробки плану довгострокового ведення пацієнтки з максимальним використанням медикаментозного лікування для запобігання повторним хірургічним втручанням. Терапія має тривати до віку менопаузи або поки не настане вагітність, якщо вона бажана.

##### 4.4.1. Консервативні методи лікування

###### 4.4.1.1. Медикаментозне лікування ендометріюї

У якості медикаментозної терапії першої лінії застосовуються прогестини, оральні контрацептиви, НППЗ та інші анальгетики (зокрема парацетамол з метою ефективного знеболення).

###### Пероральні прогестини

Прогестини безпосередньо впливають на ендометріюідні вогнища, викликаючи децидуалізацію клітин стромы та секреторну трансформацію епітеліальних клітин ендометрію, що призводить до атрофії при використанні їх у безперервному режимі.

В свою чергу, пригнічення овуляції на тлі прийому прогестинів дозволяє, з одного боку, знизити ризики рецидивів ендометріюї, а з іншого – зберегти вже до цього знижений оваріальний резерв у пацієнток з відстроченими репродуктивними планами.

У якості терапії першої лінії слід розглядати монотерапію одним з традиційних прогестинів, таких як медроксипрогестерон, ципротерон, норетистерон, дієногест в режимах та дозуваннях, передбачених інструкцією для медичного застосування.

Дієногест має потужну антипроліферативну дію, спрямовану на ендометрій, а також антиангіогенний, протизапальний та імуномодуючий ефект. До переваг цього прогестину відносять особливий механізм блокади овуляції, спрямований на апоптоз гранульозних клітин зростаючого фолікула, слабкий центральний ефект (інгібування рівня ФСГ і ЛГ) і помірне зниження продукції естрадіолу, рівень якого знаходиться в межах терапевтичного вікна, що дозволяє уникнути розвитку симптомів естрогенного дефіциту при збереженні вираженого антипроліферативного ефекту, його щоденна доза 2 мг впродовж 65 тижнів забезпечує прогресуюче зменшення інтенсивності больових проявів захворювання, покращення якості життя пацієнток та відсутність у них клінічної симптоматики ще впродовж 6 місяців після припинення лікування.

#### **Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС)**

ЛНГ-ВМС може бути ефективною терапією ендометріозу, що зменшує дисменорею та тазовий біль, не пов'язаний з менструальним циклом, а також дисхезію та тяжку диспареунію.

#### **Комбіновані оральні контрацептиви (КОК)**

КОК широко застосовуються для лікування як больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом, так і болю у жінок з підозрою на ендометріоз. Це є практичними перевагами КОК, включаючи контрацептивний захист, безпеку тривалого застосування та забезпечення контролю менструального циклу.

Більш доцільно використання безперервного прийому КОК.

Однак слід наголосити, що призначення КОК підліткам з тазовим болем без підтвердження ендометріозу може сприяти ще більшому відстроченню часу діагностування захворювання.

Поки що недостатньо також даних і про можливий вплив естрогенового компоненту у складі КОК на перебіг захворювання, оскільки існує припущення щодо потенційної стимуляції розвитку та прогресування захворювання під впливом екзогенних естрогенів, так як відомо, що ендометріоз є естрогензалежним процесом. З іншого боку, сучасні комбіновані гормональні контрацептиви містять надто низькі дози етинілестрадіолу для того, щоб спричинити активацію хвороби.

#### **Агоністи гонадотропін-релізинг-гормону (аГнРГ)**

Ці синтетичні пептиди є аналогами гонадотропін-релізинг-гормону гіпоталамусу. Механізм їх дії обумовлений конкуренцією з ендогенним ГнРГ за рецептори клітин гіпофізу, що секретують гонадотропіни. Використання супроводжується симптомами дефіциту естрогенів: припливами жару, сухістю у піхві, зниженням лібідо. Прийом аГнРГ може призвести до ятрогенного зниження мінеральної щільності кісткової тканини у зв'язку з дефіцитом естрогенів, що підвищує ризик остеопорозу, обмежує термін застосування аГнРГ до 6 міс та потребує терапії «прикриття» естрогенами. Для попередження втрати кісткової маси та гіпоестрогенних симптомів під час лікування рекомендується призначати гормональну терапію «прикриття» (гестагени, ЗГТ) одночасно з початком терапії агоністами ГнРГ. Згідно з наявними даними гормональна терапія прикриття не зменшує ефективність лікування, спрямованого на полегшення больового синдрому.

#### **Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби (НППЗ)**

Застосування. НППЗ можуть призначатись як терапія першої лінії при болю, спричиненому ендометріозом. Водночас використання НППЗ підвищує вірогідність побічних ефектів як в шлунково-кишковій, так і в серцево-судинній системах, у зв'язку з чим призначати ці лікарські препарати бажано короткими курсами.

#### **Інші лікарські засоби для лікування симптомів ендометріозу**

Клінічно доведено ефективність для лікування симптомів ендометріозу лікарських засобів з фармакотерапевтичної групи інгібіторів ароматази. Водночас слід зазначити, що їх призначення в Україні може мати обмеження, оскільки показання до застосування лікарських засобів «генітальний ендометріоз» відсутні в інструкціях для медичного застосування, затверджених МОЗ України.

#### **4.4.1.2. Додаткові методи лікування симптомів ендометріозу**

Помірно ефективною і безпечною, але такою, що вимагає повторних курсів лікування, є рефлексотерапія (лазерна пунктура, акупунктура). Вона є допоміжним методом, який допоможе краще переносити симптоми і лікування ендометріозу та сприятиме підвищенню якості життя пацієнток. Високочастотна електрична нейростимуляція з деякою ефективністю короткостроково купірує больовий синдром.

#### **4.4.1.3. Спосіб життя і дотримання дієти**

Відсутні переконливі докази, що зниження маси тіла має сприятливий вплив на зниження симптоматики ендометріозу, хоча є дані, що дієтичні заходи після хірургічного лікування ендометріозу, як то вживання вітамінів, препаратів магнію і кальцію, риб'ячого жиру, продуктів, що містять катехіни та індол-3-карбінол можуть бути ефективними щодо зниження тазового болю і поліпшення якості життя.

#### **4.4.2. Хірургічне лікування**

Хірургічне лікування ендометріозу проводиться у таких випадках:

1. При стійкому тазовому болю на тлі недостатньо ефективної медикаментозної терапії та за наявності протипоказань до неї.
2. При гострому захворюванні придатків матки (розрив кісти яєчника, перекрут придатків).
3. При тяжкому глибокому інфільтративному ендометріозі з ураженням кишечника, сечового міхура, сечоводів, тазових нервів.
4. За наявності або підозри на ендометрію яєчника діаметром понад 3 см.
5. За наявності стійкого безпліддя при неуточненому діагнозі.

Хірургічне лікування може бути «консервативним» або «радикальним». Метою консервативного хірургічного лікування ендометріозу є відновлення нормальної анатомії та припинення болю. Хірургічні методи включають (SOGC):

- пряму абляцію;
- лізис, висічення вогнищ ендометріозу;
- видалення ендометріом яєчників;
- односторонню аднексектомію (у випадку асиметричного ураження);
- резекцію;
- зб्रивання (шейвінг) ендометріюидних уражень суміжних органів (кишечника, сечового міхура, сечоводів, апендикса тощо).

Радикальне хірургічне лікування включає двобічну оваріоектомію з метою створення менопаузи або може включати гістеректомію з двобічною тубектомією, видалення всіх наявних уражень (SOGC). Радикальний підхід слід розглядати у жінок

з тяжким больовим синдромом, які не зацікавлені у збереженні репродуктивної функції або яким показана гістеректомія при поєднанні аденоміозу з лейоміомою матки та при наявності тяжких проявів АМК.

Лапароскопія є найбільш доцільним хірургічним підходом до лікування ендометріозу незалежно від тяжкості захворювання завдяки кращій візуалізації вогнищ, більш швидкій реабілітації стану пацієнток після операції у порівнянні з лапаротомією. Пацієнтки з глибоким інфільтративним ендометріозом з ураженням кишечника, сечового міхура, сечоводів повинні оперуватися лікарями, що мають відповідний досвід та спеціальну підготовку для ведення таких випадків з урахуванням необхідності мультидисциплінарного підходу (SOGC).

При виявленні ендометріозу під час лапароскопії у пацієнток з тазовим болем і (або) безпліддям рекомендується провести хірургічне лікування ендометріозу, оскільки цей метод («побачити й пролікувати») дозволяє ефективно зменшити біль, пов'язаний з ендометріозом, а також покращити репродуктивні результати як в природному циклі, так і при застосуванні ДРТ. Може бути виконана як абляція, так і резекція перитонеального ендометріозу з метою зменшення пов'язаного з ним болю, хоча перевагу слід віддавати резекції, якщо це можливо (ESHRE).

В разі наявності глибокого інфільтративного ендометріозу рекомендується виконувати наступні хірургічні кроки:

- 1) лапароскопічна ревізія тазової та абдомінальної порожнини;
- 2) адгезіолізис і «second-look» лапароскопічна ревізія, верифікація глибокого інфільтративного ендометріозу, його локалізації і стадії;
- 3) етап хірургічного лікування ендометріом (техніка енуклеації та часткової абляції), тимчасова фіксація яєчників;
- 4) латеральна перитонеальна дисекція (часткова або тотальна);
- 5) центральна перитонеальна дирекція (передня і задня);
- 6) зб्रивання (шейвінг) або резекція ендометріюидних вузлів з прямої кишки, сечового міхура, сечоводів, резекція сигмоподібної кишки, апендектомія за необхідності;
- 7) евакуація макропрепаратів, контроль цілісності порожнинних органів (сечовий міхур, пряма, сигмоподібна кишка), гемостаз та дренивання черевної порожнини.

Хірургічне втручання у випадках інфільтративних форм ендометріозу з ураженням кишечника потребує міждисциплінарного підходу з передопераційною консультацією суміжних спеціалістів. При тяжких формах глибокого інфільтративного ендометріозу операцію слід виконувати в багатопрофільних стаціонарах або спеціалізованих центрах лікування ендометріозу, оскільки хірургічний етап лікування може включати резекцію прямої або сигмоподібної кишки, сечового міхура, сечоводів тощо.

#### **Хірургічне лікування ендометріом яєчників**

В разі наявності ендометріом яєчників об'єм хірургічного втручання має залежати від наявності у пацієнтки репродуктивних намірів. Варіанти хірургічних втручань включають видалення стінки кісти (енуклеація) або аспірацію та абляцію ложа кісти.

Ендометріоми яєчників більше 3 см в діаметрі у жінок зі стійким тазовим болем мають бути видалені хірургічним шляхом, якщо це можливо. Дуже важливо оцінити оваріальний резерв перед проведенням лапароскопічної операції у жінок з безпліддям.

Для молодих жінок з метою збереження дітородної функції доцільним є заморожування яйцеклітин перед хірургічним видаленням ендометріом яєчників, особливо у випадку двобічних ендометріюидних кіст.

У пацієнток, не зацікавлених у вагітності, в післяопераційному періоді доцільно використання пероральних гестагенів, левоноргестрел виділяючої внутрішньоматкової системи або КОК в циклічному чи, переважно, в безперервному режимі.

#### **Хірургічне лікування стійкого тазового болю, пов'язаного з ендометріозом**

Об'єм хірургічних втручань, пов'язаних з болем, при ендометріозі включає всі вищезазначені методи. Пресакральна нейротомія може розглядатися як доповнення до хірургічного лікування стійкого больового синдрому, пов'язаного з ендометріозом.

#### **Хірургічне лікування безпліддя в зв'язку з ендометріозом**

Лікування безпліддя, спричиненого ендометріозом, включає хірургічне видалення ендометріюидних гетеротопій та роз'єднання злук з метою відновлення нормальної анатомії органів малого таза, а також за необхідності перед застосуванням ДРТ-технологій.

Функціональна цілісність маткових труб та яєчників після лапароскопічної операції є сприятливим аспектом для можливої спонтанної вагітності.

Лапароскопічне роз'єднання злук утворень при ендометріозі, вивільнення яєчників та маткових труб є надзвичайно важливим в лікуванні безпліддя і передбачає з метою попередження повторного спайкоутворення застосування бар'єрних методів профілактики.

Лапароскопічне хірургічне видалення ендометріюидної тканини визнано ефективним методом покращення фертильності при I та II стадії ендометріозу. При цьому відсутні переваги видалення вогнища ендометріозу над його абляцією.

Лапароскопічне видалення ендометріом великих розмірів (більше 3 см) може покращити фертильність.

Позитивний вплив на фертильність хірургічного лікування глибокого інфільтративного ендометріозу на сьогодні є суперечливим. Лапароскопічне лікування глибокого інфільтративного ендометріозу, включаючи колоректальний ендометріоз, слід розглядати як варіант другої лінії після невдалої спроби застосування ДРТ.

Частота настання вагітності після повторної операції, незалежно від форми ендометріозу, приблизно на половину нижче, ніж після першої операції.

Оптимальна тактика хірургічного лікування – це ендоскопічне втручання за наявності інформованої згоди пацієнтки на можливе розширення об'єму операції у разі необхідності.

При виборі об'єму втручання сучасним підходом вважається, навіть при наявності тяжких форм ендометріозу у жінок, зацікавлених у відновленні генеративної функції, – дотримання принципів реконструктивно-пластичної консервативної хірургії. Вдаватися до радикальних операцій вважається доцільним тільки у випадках, коли всі інші можливості як хірургічного, так і медикаментозного лікування вичерпані.

Лапароскопічна хірургія може проводитися із застосуванням електрохірургічної техніки, ультразвукової та лазерної енергії.

Продовження на стор. 52.

# Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом»

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 06.04.2016 № 319

Продовження. Початок на стор. 48.

Електрокоагуляція окремих ендометріодних вогнищ проводиться із застосуванням монополярних та біполярних електродів. Малі (менше 2 см) ендометріоми слід розрізати, евакуювати вміст, ретельно вилущувати оболонку пухлиноподібного утворення і/або коагулювати її ложе. Іноді, з метою видалення ендометріоми, виконують резекцію яєчника.

Ендометріодні імпланти часто розміщуються поблизу життєво важливих органів, що створює певні труднощі при електрокоагуляції таких імплантів через небезпеку пошкодження прилеглих органів та анатомічних структур. За показаннями можлива лапароскопічна коагуляція та, в деяких випадках, пересічення крижово-маткових зв'язок, що дозволяє зменшити больовий синдром. Такий об'єм оперативного втручання розглядають як альтернативу лапаротомній пресакральній нервектомії.

При тяжких формах глибокого інфільтративного ендометріозу з порушенням функцій чи ураженням ендометріозом сусідніх органів (сечоводи, кишечник, сечовий міхур), при великих розмірах ендометріодних кіст, поєднанні ендометріозу з множинною лейоміомою матки або великими лейоміомами (діаметр вузла понад 9-10 см) може бути виконана лапаротомія.

Ідеальною тактикою хірургічного лікування на сьогодні є та, що направлена на попередження повторних хірургічних втручань.

## 4.5. Ендометріоз у дівчаток та дівчат-підлітків

– Ендометріоз – найчастіша причина вторинної дисменореї у підлітків.  
– У підлітків з ендометріозом з більшою ймовірністю, ніж у дорослих жінок, відзначається ациклічний біль.

– При фізичному огляді підлітків з ендометріозом рідко виявляються які-небудь відхилення, оскільки у більшості з них захворювання знаходиться на ранній стадії.

Затримка з встановленням діагнозу ендометріозу у підлітків може бути частково пояснена тим, що на початкових етапах захворювання біль пов'язують з первинною дисменореєю і, отже, відносять до «нормальних» для підліткового віку симптомів. Коли тазовий біль впливає на щоденну активність (таку як навчання і робота), це вимагає уваги лікаря і призначення терапії.

У 10% випадків дисменорея у підлітків є вторинною і пов'язана з іншими порушеннями. Вторинна дисменорея повинна бути запідозрена у пацієнток, що не відповідають на препарати першої лінії (НПЗЗ і КОК), які зазвичай застосовуються для лікування первинної дисменореї.

Оскільки первинна дисменорея виникає з моменту встановлення овуляторних циклів (в середньому і пізньому підлітковому періоді), початок дисменореї незабаром після менархе (протягом перших 6 місяців) вказує на можливість вторинної причини, зокрема, пов'язаної з ускладненим відтоком менструальної крові внаслідок аномалій розвитку Мюллерової протоки.

### Діагностика

Проведення обстеження органів малого таза допоможе виключити наявність утворень та аномалій статевого тракту, що перешкоджають відтоку менструальної крові. Беручи до уваги, що пацієнтки з ускладненим відтоком менструальної крові (наприклад, з атрезією гімена або поперечною піхвовою перегородкою) можуть демонструвати циклічний біль, у них також буде первинна аменорея і часто визначаються утворення в малому тазу. При можливості слід провести зондування піхви за допомогою м'якого зонду для визначення її довжини, якщо виконання бімануального дослідження і дослідження в дзеркалах неможливі. Ректоабдомінальне дослідження дозволяє виявити наявність новоутворень в малому тазі.

Співіснування ендометріозу і ускладненого відтоку менструальної крові, як вважається, має частково сприяти ретроградній менструації, хірургічне втручання у таких випадках має бути направлено тільки на видалення перешкод і полегшення відтоку менструальної крові, що може сприяти усуненню всіх симптомів ендометріозу.

Принципи та методи діагностики ендометріозу у підлітків відповідають вищевикладеним у дорослих жінок. Для сексуально активних дівчат більш старшого віку фізикальне обстеження важливо також з метою виключення інших причин болю, таких як запальний процес органів малого таза, кісти яєчників і ускладнення вагітності. У цій віковій групі результати фізичного огляду часто бувають нормальними навіть за наявності ендометріозу.

Ендометріоз у підлітків часто характеризується початковою стадією і атиповими проявами. При проведенні лапароскопії виявляються атипові ендометріодні ураження у вигляді світлих бульбашок і вогнищ червоного кольору. Наявність ущільнень в області матково-крижових зв'язок, утворень в придатках матки і фіксована в ретрофлексії матка вкрай рідко зустрічаються у підлітків з ендометріозом, оскільки захворювання в переважній кількості випадків знаходиться на стадії I або II за класифікацією ASRM.

Глибокі інфільтративні форми ендометріозу не характерні для підлітків, але все ж можуть зрідка зустрічатися. Ректовагінальні, утеровезікальні форми ендометріозу, з проростанням всієї товщі кишечника і сечоводу також були діагностовані у цій віковій групі, хоча середній вік в таких випадках складає близько 19 років.

### Лікування

Для дівчат-підлітків з ендометріозом консервативне лікування з застосуванням гестагенів є терапією першого вибору.

Лапароскопія, якщо вона показана, повинна виконуватися досвідченими хірургами, яким необхідно знати про те, що у юних пацієнток частіше виявляються атипові ендометріодні ураження у вигляді світлих бульбашок, вогнищ червоного кольору і менша кількість класичних пошкоджень кольору «порохового опіку» і включає їх видалення або абляцію для купірування болю.

Лапароскопія може підтвердити діагноз перед початком консервативної терапії у підлітків з тяжким генералізованим тазовим болем, незважаючи на медикаментозне лікування.

## V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги (УКПМД) засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (ЛПМД) [клінічних маршрутів пацієнтів (КМП)] необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, що включаються до ЛПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.driz.kiev.ua/>.

### 5.1. Первинна медична допомога

**Кадрові ресурси:** лікар загальної практики-сімейний лікар, лікар-терапевт дільничний, лікар-педіатр дільничний, середній медичний персонал.

#### Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби (порядок розташування не впливає на порядок призначення):

1. Гормони статевих залоз та лікарські засоби, що застосовуються при патології статевої системи: Дієногест, Левоноргестрел, Мадроксіпрогестерон, Норетистерон, Ципротерон.

2. Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп для знеболення: Ібупрофен, Парацетамол.

### 5.2. Вторинна (спеціалізована), третинна (високоспеціалізована) медична допомога

**Кадрові ресурси:** лікар акушер-гінеколог, лікар-гінеколог дитячого та підліткового віку, лікар гінеколог-онколог, лікар-терапевт, лікар-педіатр, лікар-анестезіолог, лікар-анестезіолог дитячий; лікарі інших спеціальностей за необхідності; медичний психолог; акушерка; медична сестра; сестра медична – анестезист; санітарка.

#### Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: відповідно до табеля оснащення.

Лікарські засоби (порядок розташування не впливає на порядок призначення):

1. Гормони статевих залоз та лікарські засоби, що застосовуються при патології статевої системи: Дієногест, Левоноргестрел, Мадроксіпрогестерон, Норетистерон, Ципротерон.

2. Лікарські засоби різних фармакотерапевтичних груп для знеболення: Ібупрофен, Парацетамол.

## VI. Індикатори якості медичної допомоги

### 6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

6.1.1. Наявність у лікаря, який надає первинну медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнтки із генітальним ендометріозом.

6.1.2. Наявність у лікарів акушерів-гінекологів, лікарів-гінекологів дитячого та підліткового віку, лікарів гінекологів-онкологів, лікарів-терапевтів, лікарів-педіатрів локального протоколу ведення пацієнтки із генітальним ендометріозом.

### 6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

6.2.1.А) Наявність у лікаря, який надає первинну медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнтки із генітальним ендометріозом.

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Генітальний ендометріоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік – 90%;

2017 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора:

а) організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій;

б) дані надаються лікарями, які надають первинну медичну допомогу, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій;

в) дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою;

г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника;

г) знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом

інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування;

д) чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів, які надають первинну медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнтки із генітальним ендометріозом (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем, який надає первинну медичну допомогу;

е) значення індикатора наводиться у відсотках.

**6.2.2.А) Наявність у лікаря, який надає вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнтки із генітальним ендометріозом.**

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Генітальний ендометріоз».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік – 90%;

2017 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора:

а) організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій;

б) дані надаються лікарями, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій;

в) дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою;

г) метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника;

г) знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування;

д) чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнтки із генітальним ендометріозом (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, надані лікарями, які надають вторинну (спеціалізовану) медичну допомогу;

е) значення індикатора наводиться у відсотках.

Друкується у скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

## Додаток до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Генітальний ендометріоз»

### Пам'ятка для пацієнок з генітальним ендометріозом

#### Що таке ендометріоз?

Ендометріоз – це доброякісне гормонозалежне захворювання, яке характеризується розростанням тканини внутрішнього шару матки за межами її порожнини. В залежності від розповсюдженості процесу виділяють генітальний ендометріоз (пошкоджуються матка, придатки, зовнішні статеві органи, піхва, очеревина) та екстрагенітальний ендометріоз (пошкоджуються сечовивідні шляхи, кишечник, післяопераційні рубці та інші віддалені органи). Найчастішими клінічними ознаками ендометріозу є біль, пов'язаний з менструальним циклом (з'являється перед та посилюється під час менструації), мазучі виділення із статевих шляхів коричневого кольору перед місячними та після них, непліддя.

У разі виникнення підозри на ендометріоз, коли тазовий біль впливає на щоденну активність (навчання, робота), це вимагає консультації лікаря і призначення терапії.

#### Що впливає на виникнення ендометріозу?

Основними факторами ризику розвитку ендометріозу є тривалий стрес, гіподинамія, хронічні інфекції статевих шляхів, переривання небажаної вагітності, одноманітне нездорове харчування, позбавлене природних антиоксидантів, поганий екологічний стан навколишнього середовища.

#### Надання медичної допомоги

Ваш сімейний лікар запитатиме про ступінь тяжкості Вашої проблеми, як довго вона триває, уточнить локалізацію, інтенсивність та характер болю, а також фактори, які викликають/посилюють біль або, навпаки, нівелюють його. Характеристики болю можуть підказати можливу етіологію або наявність супутніх захворювань. Лікар з'ясує Ваш репродуктивний статус, кількість пологів, абортів та можливі їх ускладнення, перенесені оперативні втручання, а також вид попереднього лікування ендометріозу, наявність безпліддя.

Підозра щодо ендометріозу виникає за наявності вираженого більового синдрому, пов'язаного з менструальним циклом (з'являється перед і посилюється під час менструації), диспареунії (біль під час статевого акту), непліддя, міжменструальних кров'янистих виділень, аномальних маткових кровотеч, дизурії та дисхезії (порушення дефекації), пов'язаних з менструальним циклом. Для встановлення остаточного діагнозу Ви маєте бути скеровані до лікаря акушера-гінеколога.

Інформація, яку Ви отримуєте від сімейного лікаря, повинна включати відомості про можливі переваги та ризики різних методів лікування ендометріозу. Ви можете поставити своєму лікарю будь-які питання щодо Вашого стану та методів лікування, Ви завжди можете передумати, якщо Ваш стан або обставини

змінюються. Лікар підтримає Ваш вибір там, де це можливо. Ви можете додатково проконсультуватись у іншого лікаря, якщо Ваші погляди відрізняються від точки зору Вашого лікаря.

#### Як гіagnostується ендометріоз?

З метою встановлення діагнозу призначаються різні дослідження. Наприклад, загальний аналіз крові дасть можливість судити про те, чи є у Вас анемія, гінекологічний огляд дасть можливість виключити наявність ознак інфекцій, що передаються статевим шляхом, наявність деформацій та ознак запалення малого таза. Крім того, лікар призначає ультразвукове обстеження (трансабдомінально та трансвагінально), ендоскопічне дослідження (кольпоскопія, ректороманоскопія, лапароскопія, гістероскопія, цистоскопія), інші необхідні інструментальні методи обстеження (наприклад, МРТ), які дають змогу оцінити ступінь розповсюдженості захворювання, тяжкість анатомічних порушень.

#### Як лікується ендометріоз?

Ендометріоз є хронічним захворюванням, яке потребує тривалого лікування згідно плану, розробленого Вашим лікуючим лікарем, з максимальним використанням медикаментозної терапії для запобігання повторним хірургічним втручанням. Терапія має тривати до менопаузи або поки не настане вагітність, якщо вона бажана.

Вибір методу лікування ендометріозу залежить від конкретної клінічної ситуації: Вашого віку, планування вагітності в майбутньому, наявності супутньої патології, стадії захворювання, попереднього лікування, інших факторів (непліддя) та наявності протипоказань.

Для лікування ендометріозу застосовуються медикаментозні (негормональні і гормональні лікарські засоби) та хірургічні методи лікування. Лікування буде вибиратись під Ваші особисті потреби і вподобання. У Вас є право бути повністю проінформованою і приймати спільне з Вашим лікарем рішення щодо лікування.

В якості медикаментозної терапії першої лінії призначаються лікарські засоби гестагени: комбіновані оральні контрацептиви (КОК), нестероїдні протизапальні засоби (НППЗ), внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС).

Лікар обговорить з Вами переваги та ризики кожного методу. У разі, якщо перший метод лікування Вам не підходить або відсутня його ефективність, це є причиною спробувати інший метод лікування. Деякі методи лікування здатні полегшити ступінь Ваших скарг, інші здатні повністю усунути їх. Ви маєте обговорити всі можливі сценарії з Вашим лікарем і прийняти зважене рішення.

Лікар-спеціаліст може запропонувати Вам оперативне втручання. Вибір на користь того чи іншого

методу хірургічного лікування ґрунтується на багатьох факторах. Є цілий ряд різних операцій, які можуть допомогти. Деякі методи оперативного втручання впливають на здатність народжувати. Лікар обговорить з Вами всі переваги та ризики кожного з методів.

У Вас буде достатньо часу для прийняття зваженого рішення щодо вибору методу лікування, враховуючи рекомендації Вашого лікаря, його досвід, рекомендації інших спеціалістів.

У деяких пацієнок можуть з'явитись побічні реакції на прийом лікарських засобів (перелік побічних реакцій наводиться в Інструкціях для медичного застосування лікарського засобу). Якщо у Вас з'явилися такі реакції, поінформуйте про це Вашого лікуючого лікаря та заповніть «Карту-повідомлення для надання пацієнтом та/або його представником, організаціями, які представляють інтереси пацієнтів, інформації про побічну реакцію та/або відсутність ефективності лікарського засобу при його медичному застосуванні», що затверджена наказом МОЗ України від 27 грудня 2006 року; електронну версію карти можна заповнити на сайті Державного реєстру лікарських засобів України <http://www.drlz.kiev.ua>.

З метою забезпечення ефективності і безпеки фармакотерапії необхідно дотримуватись рекомендацій із застосування лікарських засобів (дивись інструкції для медичного застосування лікарського засобу). До завершення курсу лікування слід зберігати первинну та/або вторинну упаковку лікарського засобу, на якій зазначені назва, форма випуску, доза, серія, дата випуску, термін придатності, назва виробника лікарського засобу.

#### Питання, які ви можете обговорити з лікарем-спеціалістом

Будь ласка, надайте мені більш детальну інформацію про методи обстеження, які потрібні в моєму випадку.

Як довго триватиме діагностика?

В чому переваги та недоліки запропонованого мені методу лікування?

Який вплив буде мати обраний метод на симптоми захворювання та моє повсякденне життя?

На яке покращення мого стану я можу очікувати?

Як швидко мають статися зміни у моєму стані?

Які ризики обраного методу лікування?

Які існують альтернативні варіанти лікування і наскільки вони доступні?

Чи існують публікації щодо обраного методу лікування, з якими я можу ознайомитись?

Електронну версію документа можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я України: <http://www.moz.gov.ua> та за посиланням <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>

[www.tivortin.com](http://www.tivortin.com)



**ТІВОРТІН**<sup>®</sup>  
аспартат

Створений для фізіологічного  
перебігу вагітності!



*Фізіологічний перебіг вагітності –  
ключ до народження  
здорової дитини*

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ  
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

# Целесообразность применения L-аргинина в терапии недостаточности лютеиновой фазы у пациенток репродуктивного возраста



В.А. Потапов

24–25 марта 2016 года в г. Днепропетровске при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Департамента здравоохранения Днепропетровской областной государственной администрации, ОО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины» и ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине». Данное мероприятие посетили более 600 акушеров-гинекологов из всех регионов Украины, а также известные зарубежные эксперты. Участники конференции смогли не только прослушать интереснейшие доклады, прозвучавшие в рамках этого масштабного форума, но и обменяться впечатлениями, поделиться опытом, наработками и достижениями в вопросах профилактики, диагностики и лечения репродуктивных нарушений. В ходе конференции были подробно рассмотрены наиболее значимые практические аспекты сохранения репродуктивного здоровья женщины. Одной из таких тем, а именно повышению эффективности коррекции недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла, был посвящен доклад заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», вице-президента и исполнительного директора ОО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины», доктора медицинских наук, профессора Валентина Александровича Потапова.

Как известно, принято выделять следующие фазы менструального цикла у женщин, отвечающие характерным изменениям в яичниках: фолликулярная, овуляторная и лютеиновая, и соответствующими изменениями в эндометрии: менструальная, пролиферативная и секреторная. Особого внимания заслуживает лютеиновая (секреторная) фаза, поскольку именно в ней происходит дифференцировка и физиологическая гипертрофия ткани эндометрия под влиянием прогестерона. По данным Y. Yuval и соавт. (1999), частота наступления беременности выше при толщине эндометрия  $\geq 11$  мм. При НЛФ основным патологическим механизмом является отсутствие или недостаточная трансформация эндометрия, необходимая для успешной имплантации оплодотворенной яйцеклетки. В зависимости от уровня прогестерона НЛФ может развиваться на фоне:

- отсутствия выработки прогестерона;
- низкой концентрации прогестерона;
- сокращения периода выработки прогестерона.

В роли основных причин гипопрогестероновой формы НЛФ очень часто выступают дисфункции желтого тела: гиподисфункция приводит к низкой концентрации прогестерона, которая будет клинически выражаться в виде плацентарной недостаточности, гестоза и преждевременных родов; короткая продолжительность жизни желтого тела (лютеиновая фаза 11 дней) влечет за собой сокращение периода выработки прогестерона.

К развитию дисфункции желтого тела может приводить множество причин. Одними из самых распространенных являются заболевания яичников: синдром резистентных яичников, синдром поликистозных яичников, синдром гиперандрогонии яичников. К дисфункции желтого тела также могут приводить заболевания половых органов, изменяющие не только функцию, но и строение органа (злокачественные или доброкачественные новообразования матки и яичников). К ятрогенным причинам развития НЛФ относятся медицинский аборт и выполнение диагностического или лечебного выскабливания полости матки.

Любая из вышеописанных причин представляет существенную угрозу репродуктивной функции женщины, а потому следует рассмотреть наиболее важные вопросы, касающиеся диагностики и коррекции НЛФ.

## Как определить наличие НЛФ?

Ультразвуковое исследование (УЗИ) желтого тела при НЛФ показывает уменьшение соотношения объема желтого тела к объему яичника (в норме  $\geq 0,3$ ), наличие

кистозной полости в проекции желтого тела, занимающей четверть или половину всего его объема, уменьшение толщины стенок и лютеинизацию без овуляции. При НЛФ на УЗИ определяется уменьшение толщины эндометрия ( $< 9$  мм) и повышение эхогенности только в периферических отделах эндометрия или его трехслойное строение. При этом в норме в фазе секреции, как правило, отмечается повышение эхогенности всего эндометрия и увеличение его толщины до 12–16 мм к 21–23-му дню цикла.

Кроме того, обычно при НЛФ отмечается нехарактерное изменение базальной температуры. Вторая (лютеиновая) фаза оказывается более укороченной, при этом разница температур остается незначительной ( $< 0,6^\circ\text{C}$ ).

При проведении кольпоцитологического исследования во второй фазе менструального цикла у части пациенток может отмечаться сохранение высокого карнопикнотического индекса (процентное соотношение поверхностных клеток с пикнотичными ядрами к клеткам, имеющим везикулярные ядра; характеризует эстрогенную насыщенность организма, поскольку только эстрогены вызывают пролиферативные изменения слизистой оболочки влагалища, приводящие к конденсации хроматиновой структуры ядра эпителиальных клеток) на фоне снижения эозинофильного индекса (процентное соотношение поверхностных клеток с эозинофильно окрашенной цитоплазмой к клеткам с базофильной цитоплазмой – может быть вычислен только при полихромном методе окрашивания – характеризует исключительно эстрогенное воздействие на эпителий влагалища). Фактически речь идет о затяжном проявлении феномена «папоротника» (сохранение симптома кристаллизации).

## Как влияет НЛФ на беременность?

В случае проявления гипопрогестероновой формы НЛФ происходят следующие изменения:

- неполноценная секреторная трансформация эндометрия;
- изменение функции маточных труб;
- нарушение имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Дефицит прогестерона при беременности вызывает снижение глубины интеграции трофобласта, что влечет за собой ряд негативных последствий, а именно: аномальное развитие плаценты, неадекватный маточно-плацентарный кровоток и, как следствие, – состояния преэклампсии и эклампсии, плацентарную дисфункцию (синдром задержки развития плода, дистресс), антенатальную гибель

плода и выкидыш. При этом можно выделить пять основных клинических проявлений НЛФ в репродуктивной сфере, требующих коррекции:

- эндокринное бесплодие;
- аномальные маточные кровотечения (АМК);
- предменструальный синдром;
- гиперплазия эндометрия;
- привычное невынашивание беременности.

## В чем заключается коррекция НЛФ?

Основная стратегия патогенетической терапии НЛФ основывается на использовании препаратов прогестерона, и, как правило, не имеет особой вариативности подходов. Наиболее распространенной схемой лечения НЛФ является назначение препаратов прогестерона для интравагинального введения во второй фазе менструального цикла (после спонтанной или индуцированной овуляции). Такой подход позволяет достичь нормальных секреторных преобразований в слизистой оболочке матки и потенцировать переход эндометрия из пролиферативной фазы в лютеиновую. В случае оплодотворения яйцеклетки применение прогестерона способствует благоприятным изменениям в эндометрии, которые приводят к имплантации эмбриона и его дальнейшему развитию. По сути, таким образом реализуется адекватный физиологический ответ клеток слизистой оболочки матки – по нашим данным, это происходит в 66,8% случаев (В.А. Потапов, Д.Ю. Степанова, 2012).

Помимо традиционной терапии НЛФ препаратами прогестерона рекомендуется проводить и лечение сопутствующей патологии и состояний, на фоне которых может развиваться недостаточность секреторной трансформации эндометрия или дисфункция желтого тела.

К таким состояниям относится недостаточное кровоснабжение эндометрия вследствие низкой плотности функциональных сосудов матки, которое можно определить при проведении доплерометрии. Ключевое значение при этом отводится недостаточному синтезу оксида азота в организме. Его роль в репродуктивном цикле заключается в дилатации периферических сосудов, что способствует лучшей васкуляризации эндометрия. Кроме того, оксид азота влияет на стимуляцию транскрипции генов и клеточного деления, а также на регуляцию синтеза половых гормонов.

Синтез оксида азота происходит при непосредственном участии незаменимой аминокислоты – L-аргинина, из которой синтезируется фермент (синтетаза монооксида азота – NOS), выступающий

в роли катализатора синтеза оксида азота в клетках эндотелия сосудов.

Аргинин относится к разряду условно незаменимых аминокислот, а его недостаток приводит к нарушениям в трансформации эндометрия во время беременности. Поэтому существует особая необходимость в поддержании уровня аргинина как на этапе прегравидарной подготовки, так и во время беременности. Для проведения такого рода профилактики состояний, связанных с недостаточным кровоснабжением эндометрия, целесообразно назначение содержащих аргинин лекарственных средств, в частности их пероральных форм (Тивортин® Аспарат).

Благодаря своему основному действующему веществу (аргинину) раствор для перорального применения Тивортин® Аспарат оказывает положительное влияние на экспрессию маркеров ангиогенеза, тем самым участвуя в образовании новых кровеносных сосудов в эндометрии. При этом усиленное образование оксида азота ведет к дилатации периферических сосудов и снижению общего периферического сосудистого сопротивления, что способствует снижению артериального давления и уменьшению гипоксии тканей. Следует отметить, что Тивортин® Аспарат препятствует образованию эндотелина – вещества, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие и являющегося стимулятором деления гладкомышечных клеток стенок сосудов. Кроме того, увеличение ферментной активности NOS на фоне перорального приема раствора аргинина (Тивортин® Аспарат) обеспечивает постоянный базисный уровень оксида азота, что в свою очередь способствует повышению плотности функциональных сосудов эндометрия, усиливая его кровоснабжение.

Как было показано в ходе реализации программы прегравидарной подготовки у женщин с НЛФ, благодаря включению раствора для перорального применения в традиционную схему лечения препаратами прогестерона Тивортин® Аспарат позволяет достичь более выраженного терапевтического эффекта в 87,8% случаев, в отличие от 66,8% при монотерапии препаратами прогестерона. По данным В.А. Потапова и Д.Ю. Степановой (2012), применение раствора для перорального применения Тивортин® Аспарат в комбинации с препаратами прогестерона не только способствует увеличению числа беременностей и родов в 3,3 раза, но и позволяет снизить частоту выкидышей в 3,4 раза по сравнению с монотерапией прогестероном.

Таким образом, включение раствора для перорального применения Тивортин® Аспарат в дозе 5 мл 6 раз в сутки курсом не менее 14 дней после спонтанной или индуцированной овуляции позволяет оптимизировать традиционную схему лечения НЛФ препаратами прогестерона и минимизировать риск развития осложнений, связанных с недостаточностью секреторной трансформации эндометрия или дисфункцией желтого тела.

Подготовила **Марина Титомир**  
и **Антон Вовчек**

В.В. Баранова, клінічний і перинатальний психолог; Ю.В. Давидова, акушер-гінеколог, врач высшей категории  
ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», г. Київ

# Синдром емоціонального вигорання у акушерів-гінекологів і психологічний клімат в колективі: методика корекції на прикладі одного відділення



В.В. Баранова



Ю.В. Давидова

Синдром вигорання був описаний більше 30 років тому, щоб позначити стан втоми і розчарування серед медичних працівників, причиною якого були надмірні вимоги до їх особистих ресурсів. Синдром вигорання, вперше описаний Maslach і Jackson, включав багатомірний процес, що складається з трьох основних доменів: емоціональне виснаження (виснаження емоцій і почуття виснаженості роботою), обезличування (деперсоналізація, відчуження особистісного відношення до пацієнта), зниження задоволеності своїми досягненнями (негативна оцінка своїх дій і почуття неможливості покращити продуктивність праці). Синдром вигорання виникає, якщо присутній хоча б один з трьох доменів, а також по виявленню наступних симптомів (табл. 1).

Фізичний стан	Поведінчі реакції	Когнітивна функція
Фізичне виснаження	Раздражливість	Емоціональна лабільність
Хронічна втоми	Обидчивість і агресія	Повишена чутливість
Нарушення роботи шлунково-кишкового тракту	Труднощі в міжлических відносинах	Цинізм, апатія
Нарушення сну	Ригідність мислення	Безпорадність, безнадійність
Напруження м'язів, місцеві підригивання	Самоувереність	Депресія
Знижена стійкість до захворювань, підвищена захворюваність	Зловживання алкоголем або наркотиками	Професійні помилки

Також існує декілька моделей розвитку синдрому. Ми наведемо приклад однієї з них, яка, на наше переконання, найбільш близька до нас. Це динамічна модель Б. Перлмана і Е.А. Хартмана, передбачаюча 4 стадії розвитку:

1) виникає напруженість, пов'язана з додатковими зусиллями по адаптації до ситуаційних робочих вимог. Найбільш часті причини виникнення стресу, коли лікар тільки приступає до самостійної практики, це недостатність навичок і умінь, щоб відповідати професійним вимогам, або ж робота не відповідає його очікуванням, потребам, цінностям;

2) супроводжується сильними переживаннями стресу. Перехід від першої стадії емоціонального вигорання до другої залежить від ресурсів особистості і від статусно-ролевих і організаційних змін;

3) супроводжується фізіологічними, афективно-когнітивними і поведінчними реакціями в індивідуальних варіаціях;

4) представляє собою емоціональне вигорання як багатомірне переживання хронічного психологічного стресу. Проявляються всі ознаки емоціонального, фізичного і когнітивного виснаження.

Професійний ріст в акушерстві і гінекології завжди поєднує радісні почуття і відчуження від вимог суспільства і колег. В акушерстві і гінекології вимоги до лікаря схожі з вимогами до антикризисного менеджера: вміння приймати важливі рішення в умовах тиску часу, відсутності багатьох даних для прийняття рішення, високі ставки відповідальності за прийняття рішення, тривалі години роботи з непередбачуваними результатами. Тільки частіше за все від антикризисного менеджера вимагаються рішення виробничих питань, а не стосуються здоров'я і життя людей неопосередковано.

В умовах сучасної неопределенності реформ системи охорони здоров'я, часті зміни стратегії розвитку акушерства і гінекології, відсутності ефективного реімбурсації витрат, роздривності і надмірної критичності суспільства частіше акушерів-гінекологів відчувають себе пригніченими і піддаються ризику емоціонального вигорання.

Якщо зараз не прийняти необхідні заходи, то може виникнути суворе реальне відчуження від професії як у спеціалістів, які сьогодні в стані надавати професійну допомогу жінкам, а також забезпечувати їм високий рівень догляду.

В США було проведено дослідження (січень 2016 р.), в якому переконливо доведено, що синдром вигорання існує у половині всіх студентів-медиків, а медичні працівники відчувають більше, ніж представники інших гуманітарних і технічних сфер.

Крім того, розвитку синдрому вигорання сприяє зниження задоволеності від дисбалансу між роботою і особистим життям. Причому проблеми починаються вже в інтернатурі/резидентурі. Так, серед резидентів США синдром вигорання відзначався у 50-89%, що

сприяло розвитку незадоволеності і депресії.

Чому ж пояснювали отримані аналітичні дані в США результати? Найбільш важливими стали нещодавні зміни в частині надання медичної допомоги: реформи системи охорони здоров'я, недостатнє відшкодування витрат, нестача часу на спілкування з пацієнтами, а також надмірність електронних медичних записів. Більшість респондентів відзначили, що і рівень їх робочої навантаження, і вплив стресових факторів збільшилися в 2015 р. Все більше часу витрачається на виконання адміністративних завдань, неефективні або надмірно складні технології. Ріст числа пацієнтів також відзначено як одну з основних причин збільшення робочого стресу. Примітно, що тільки 32% респондентів повідомили, що задоволені своєю роботою, в той час як 37% повідомили, що до певної міри незадоволені, 20% — дуже незадоволені. Не дивно, що 40% респондентів повідомили про те, що вони розглядають можливість зміни робочого місця в наступні 12 місяців, а ще 20% перейшли на неповний робочий день, при цьому основною мотивацією вказано бажання отримати кращий баланс між роботою і особистим життям.

Що стосується гендерних відмінностей, то у жінок-лікарів на 60% частіше, ніж у лікарів чоловічої статі, виявлялися ознаки вигорання. За рік до 23% жінок акушерів-гінекологів молодше 40 років скоротили свої робочі години порівняно з 5% чоловіків-колегами (серед 7000 опитаних).

## Дизайн дослідження

На прикладі одного медичного колективу ми наведемо деякі моделі поведінки і взаємодії в групі для покращення як професійних, так і особистих якостей лікаря. Дослідження проводилося на базі відділення акушерства високого перинатального ризику. Робота акушера в даному відділенні вимагає багато часу, постійного професійного зростання, швидкої реакції, вчасного прийняття рішень, стрессостійкості. Для цього потрібна постійна особиста робота кожного окремого індивіда в першу чергу над собою. Як же в умовах постійного напруження не втратити себе? Цей питання, напевно, турбує кожного лікаря. По крайній мірі, кожен хоча б раз за свій професійний шлях задумався про те, правильно чи він вибрав професію.

Реакція людини на будь-які зміни зони його комфорту залежить від базових психологічних особливостей і життєвого досвіду. Наскільки значимо ми здатні до емпатії, до саморозвитку, а також контролювати своє емоціональне стан. Вказаному відділенню всі учасники експерименту були розподілені на групи залежно від трудового стажу (табл. 2). Загальна кількість респондентів — 10 осіб.

Таблиця 2. Розподіл працівників за стажом роботи

Стаж	Кількість респондентів
5-10 років	1
10-15 років	2
15-20 років	5
>20 років	2

Для визначення наявності симптому емоціонального вигорання ми використовували опитувальник Maslach Burnout Inventory. Дослідження проводилося в два етапи. На першому етапі визначали рівень емоціонального вигорання на стадії становлення групи. На другому етапі тестування проводилося після проведення розробленої нами методики корекції емоціонального і психологічного стану респондентів. Тестування передбачає оцінку по наступним шкалам:

- емоціональне виснаження;
- деперсоналізація;
- редукція професійних досягнень.

На першому етапі ми отримали результати, представлені в таблиці 3.

Таблиця 3. Кількість складових синдрому вигорання

№ респондента	Кількість ознак вигорання
Респондент № 1	6
Респондент № 2	3
Респондент № 3	8
Респондент № 4	7
Респондент № 5	6
Респондент № 6	9
Респондент № 7	5
Респондент № 8	6
Респондент № 9	2
Респондент № 10	4

А по конкретним шкалам получили результаты, представленные в таблице 4.

Шкалы	Повышенные показатели
Эмоциональное истощение	6
Деперсонализация/цинизм	8
Редукция профессиональных достижений	2

Как видно из таблиц, симптомы отмечают все участники, и выраженность у них разная. Можно сказать, что все сотрудники в той или иной мере страдают от синдрома выгорания.

Для купирования этих симптомов в острый период или период максимальной психологической нагрузки мы рекомендуем использовать седативные препараты или адаптогены, лучше растительного происхождения, с высоким профилем безопасности, не влияющие на когнитивные процессы и концентрацию внимания.

Например, АЛОРА – препарат компании Nobel, созданный на основе экстракта *Passiflora incarnata*, выпускается в форме сиропа и таблеток.

Препарат АЛОРА:

- обладает успокаивающим действием;
- нормализует сон;
- улучшает настроение;
- помогает организму противостоять стрессу и хронической усталости.

И, что очень важно, при использовании препарата АЛОРА не возникает привыкания, а при длительном применении отсутствует психологическая и физическая зависимость. В этом и заключается неоспоримое преимущество препарата АЛОРА перед синтетическими психотропными средствами.

Кроме того, имеет большое значение профилактика развития синдрома эмоционального выгорания у сотрудников.

#### Методика профилактики эмоционального выгорания у сотрудников

В процессе работы с сотрудниками были определены основные принципы, которые важны для профилактики возникновения синдрома выгорания:

- доступность каждого члена малой социальной группы (коллектива);
- постоянное усовершенствование профессиональных навыков;
- проявление эмпатии в группе;
- чувство защищенности в группе;
- личностный рост;
- создание локальных протоколов клинического алгоритма (чек-листы).

Итак, принципов не так много, но каждый из них есть ключевым в формировании как комфортного пребывания в группе, так и для профилактики психологических сложностей. Разберем их подробнее.

**Доступность каждого члена малой социальной группы (коллектива).** Данный принцип характеризуется налаживанием гармоничных взаимоотношений со всеми членами группы независимо от стажа работы и иерархии. Каждый сотрудник имеет полный доступ к общению, уверенность в совете и поддержке. Достигается это еженедельными встречами, где каждый может обсудить клинические

ситуации, а также пройти супервизию. Давно известно, что жизненные проблемы и бытовые трудности нарушают психологическое состояние человека, а работа доктора связана с постоянным общением с пациентами и абсолютно разными индивидами. Общая психологическая подавленность отражается на работе: мысли заняты другим, снижается внимательность и производительность. Но если дать возможность человеку (доктору) в дружеской или индивидуальной беседе с психологом высказаться, то это уже снимает напряжение. Психолог дает возможность взглянуть на проблему с разных сторон.

**Постоянное усовершенствование профессиональных навыков.** Предполагает передачу профессионального опыта, а также обсуждение инноваций в акушерстве и гинекологии, что повышает уверенность сотрудников в своем профессионализме. Постоянное совершенствование навыков и пополнение знаний усиливает значимость доктора, повышает самооценку и дает стремление и дальше расти. В акушерстве высокого риска это особо важно, поскольку каждый день появляются новые исследования, протоколы лечения, а это, в свою очередь, улучшает качество жизни пациента.

**Проявление эмпатии в группе.** Другими словами, сопереживание другому индивиду. Каждый член группы может рассчитывать на поддержку и понимание со стороны другого члена группы. Реализуется это также через еженедельные встречи.

**Личностный рост.** Изначальная природа человека и возможность развивать внутренний потенциал. Абрахам Маслоу называл эту цель самоактуализацией, то есть полным раскрытием собственного потенциала. Потребность в самоактуализации возникает у человека, когда его базовые потребности (защита, пища, потребность в принадлежности к определенной социальной группе) удовлетворены. Самоактуализация позволяет таким людям быть независимыми, креативными на всех уровнях, продуктивными, философски воспринимающими действительность. Реализуется на базе предыдущих принципов.

**Создание локальных протоколов поведения (чек-листов).** Каждая ситуация и действие имеет ответное действие и последствия. В исследуемом коллективе происходит анализ нестандартных ситуаций, которые могут приводить к негативным последствиям и, соответственно, к проявлению стресса и неуверенности в себе сотрудника. Существование шаблонов поведения ведет к пониманию ситуации и предотвращению негативных последствий. При этом хорошо помогает внедрение элементов психодрамы. Проигрывание ситуации дает возможность объективно ее оценить, проанализировать ошибки и последствия, а также выработать определенную модель поведения, принятую и понятную всем членам группы.

Любое клиническое отделение – это малая социальная группа, где есть свои лидеры, в частности заведующие отделением. Немаловажное значение для становления группы имеет ее лидер, его способность динамично развивать группу и понимать каждого участника. Также лидер является примером для остальных членов группы. Важен элемент демократичности лидера, но при этом лидер остается им. Только самодостаточный, самореализовавшийся и постоянно совершенствующийся человек может

гармонично развивать свою группу и при этом пользоваться уважением в группе.

В нашем отделении для профилактики эмоционального выгорания мы используем методики, приведенные ниже.

1. Индивидуальные психотерапевтические и психокоррекционные методы. Это значит, что каждый член группы имеет возможность в любое время и соблюдая все правила психологического консультирования обратиться к клиническому психологу. Предупреждение возникновения психологического дистресса – наилучший способ профилактики последствий «выгорания».

2. Групповые техники психотерапии. Регулярные встречи членов группы, на которых используются техники из арт-терапии, йоги, музыкотерапии, телесно-ориентированной терапии, обучение релаксу (дыхательные методики). Это повышает доверительные отношения в группе и позволяет разрешить личностные проблемы, а также конфликтные ситуации в группе.

3. Клиническая супервизия. Разбор клинических историй и ситуаций с коллегами, передача опыта. Это позволяет члену группы лучше понимать специфику работы, а также совершенствовать свои профессиональные качества. Дает ощущение уверенности в себе и профессии.

4. Определение психологического состояния всех членов группы с использованием тестовых методик.

Использование в течение полугодия данных принципов позволило улучшить психологический климат в группе. После проведения тестирования мы получили результаты, приведенные в таблице 5.

Таблица 5. Оценка психологического комфорта в малой группе

Показатель	Количество респондентов
Удовлетворенность психологической атмосферой в группе	9
Наличие конфликтных ситуаций	1
Сплоченность группы	10
Уверенность в помощи другого члена группы	9
Стрессоустойчивость	7
Комфортность работы	10
Профессиональные достижения, рост	5
Повышение интереса к пациентам	8
Нарушение сна	3
Снижение эмоциональной лабильности	6

Таблица 6. Итоговые показатели тестирования

Шкалы	Повышенные показатели
Эмоциональное истощение	3
Деперсонализация/цинизм	4
Редукция профессиональных достижений	1

Продолжение на стр. 58.

**АЛОРА® – вибір експертів серед № 1 седативних препаратів**

**Обирайте лідера!**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

# Синдром емоціонального вигорання у акушерів-гінекологів і психологічний клімат в колективі: методика корекції на прикладі одного відділення

Продолжение. Начало на стр. 56.

Итак, использование предложенной методики в течение относительно незначительного времени существенно улучшило психологическую атмосферу и значительно уменьшило симптомы синдрома профессионального выгорания. По всем шкалам и субшкалам показатели выгорания уменьшились в два раза. Сотрудники отмечают повышение уверенности в себе и в своих профессиональных навыках благодаря постоянной системе клинической супервизии и стимуляции к самообучению.

## Выводы

Из вышесказанного можем сделать выводы о том, что программа диагностики и преодоления эмоционального выгорания способствует психологическому комфорту коллектива, профессиональному росту каждого члена группы. Синдром эмоционального профессионального выгорания в меньшей степени касается людей, имеющих опыт преодоления профессионального стресса, способных динамично думать и меняться в зависимости от ситуации (ригидность мышления). Сотрудник, имеющий высокую самооценку, уверенный в себе, способный поддерживать позитивный настрой к себе и людям более устойчив к проявлениям «выгорания».

## Литература

- Maslach C., Schaufeli W.B., Leiter M.P. Job burnout. *Annu Rev Psychol.* 2001; 52: 397-422.
- Shanafelt T.D., Hasan O., Dyrbye L.N. et al. Changes in burnout and satisfaction with work-life balance in physicians and the general working population between 2011 and 2014. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90 (12): 1600-1613.
- Dyrbye L.N., Masie F.S., Eacker A. et al. Relationship between burnout and professional conduct and attitude among US medical students. *JAMA.* 2010; 304 (11): 1173-1180.
- Kravitz R.L., Leigh J.P.L., Samules S.J., Schembri M., Gilbert W.M. Tracking career satisfaction and perceptions of quality among US obstetricians and gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2003; 102 (3): 463-470.
- Rath K.S., Huffman L.B., Phillips G.S., Carpenter K.M., Fowler J.M. Burnout and associated factors among members of the Society of Gynecologic Oncology. *AJOG.* 2015; 213 (6): 824.
- Shanafelt T.D., Balch C.M., Bechamps G.J. et al. Burnout and career satisfaction among American surgeons. *Ann Surg.* 2009; 250 (3): 463-471.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Survey finds burnout rate high among ob-gyns. <http://www.acog.org/-/media/ACOG-Today/acogToday1005.pdf?page=5?la=en>. October 2005. Accessed February 19, 2016.
- Peckham C. Medscape surgery lifestyle report 2016: bias and burnout. <http://www.medscape.com/features/slideshow/lifestyle/2016/general-surgery>. Accessed February 19, 2016.
- Becker J.L., Milad M.P., Klock S.C. Burnout, depression and career satisfaction: Cross-sectional study of obstetrics and gynecology residents. *AJOG.* 2006; 195: 1444-1449.
- Govardhan L.M., Pinelli V., Schnatz P.F. Burnout, depression and job satisfaction in obstetrics and gynecology residents. *Conn Med.* 2012; 76 (7): 389-395.
- Your life, your work. *Contemporary OB/GYN.* 2016; 61 (1): 18-26.
- Dyrbye L.N., Sotile W., Boone S. et al. A survey of U.S. physicians and their partners regarding the impact of work-home conflict. *J Gen Intern Med.* 2014; 29 (1): 155-161.
- Pearse W.H., Haffner W.H., Primack A. Effect of gender on the obstetric-gynecologic work force. *Obstet Gynecol.* 2001; 97 (5 Pt 1): 794-797.
- Keeton K., Fenner D.E., Johnson T.R., Hayward R.A. Predictors of physician career satisfaction, work-life balance, and burnout. *Obstet Gynecol.* 2007; 109 (4): 949-955.
- Shanafelt T.D., Balch C.M., Dyrbye L.D. et al. Special report: suicidal ideation among American surgeons. *Arch Surg.* 2011; 146 (1): 54-62.
- Oreskovich M.R., Kaups K.L., Balch C.M. et al. Prevalence of alcohol use disorders among American surgeons. *Arch Surg.* 2012; 147 (2): 168-174.
- Hughes P.H., Brandenburg N., Baldwin D.C. Jr. et al. Prevalence of substance use among US physicians. *JAMA.* 1992; 267 (17): 2333-2339.

## Стимульный материал

Пожалуйста, ответьте, как часто Вы испытываете чувства, перечисленные в каждом из пунктов опросника. Над ответами долго не задумывайтесь, отвечайте, руководствуясь первым впечатлением.

Утверждение	Никогда	Очень редко	Редко	Иногда	Часто	Очень часто	Каждый день
1. Я чувствую себя эмоционально опустошенным(ой)							
2. К концу рабочего дня я чувствую себя как выжатый лимон							
3. Я чувствую себя усталым(ой), когда встаю утром и должен (должна) идти на работу							
4. Я хорошо понимаю, что чувствуют мои пациенты, и использую это для более успешного лечения							
5. Я общаюсь с моими пациентами (больными) только формально, без лишних эмоций и стремлюсь свести время общения с ними до минимума							
6. Я чувствую себя энергичным(ой) и эмоционально приподнятым(ой)							
7. Я умею находить правильное решение в конфликтных ситуациях с больными и их родственниками							
8. Я чувствую угнетенность и апатию							
9. Я могу позитивно влиять на самочувствие и настроение больных (пациентов)							
10. В последнее время я стал(а) более черствым(ой) (бесчувственным) по отношению к больным							
11. Как правило, окружающие меня люди слишком много требуют от меня. Они скорее утомляют, чем радуют меня							
12. У меня много планов на будущее, я верю в их осуществление							
13. Я испытываю все больше жизненных разочарований							
14. Я чувствую равнодушие и потерю интереса ко многому, что радовало меня раньше							
15. Бывает, мне действительно безразлично то, что происходит с некоторыми моими больными							
16. Мне хочется уединиться и отдохнуть от всего и всех							
17. Я легко могу создать атмосферу доброжелательности и оптимизма в отношениях с моими коллегами и в отношениях с моими больными							
18. Я легко общаюсь с больными и их родственниками независимо от их социального статуса и характера							
19. Я многое успеваю сделать за день							
20. Я чувствую себя на пределе возможностей							
21. Я многого еще смогу достичь в своей жизни							
22. Больные, как правило, благодарные люди							

# Сравнительное исследование сывороточных уровней цинка, меди, марганца и железа у беременных с преэклампсией

**Преэклампсия, также известная как токсикоз и гестационная гипертензия, – специфичный для беременности синдром, который характеризуется возникновением артериальной гипертензии и протеинурии у ранее нормотензивных женщин на 20-й неделе или более поздних сроках беременности, сопровождающийся или не сопровождающийся патологическими отеками. Гипертензия при преэклампсии характеризуется систолическим артериальным давлением (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и диастолическим артериальным давлением (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. по крайней мере при двух измерениях с интервалом не менее 6 ч. Преэклампсия осложняет 2-8% всех беременностей и является одной из ведущих причин материнской смертности и преждевременных родов во всем мире. В то же время в развитых странах частота преэклампсии снижается благодаря усовершенствованию антенатального ведения женщин.**

Единственным этиопатогенетическим методом лечения преэклампсии является досрочное родоразрешение. Задача акушера-гинеколога – минимизация риска для матери при достижении максимально возможной зрелости плода. Поскольку главным показателем тяжести преэклампсии и ее осложнений является степень повышения артериального давления (АД), в лечении этого состояния используются антигипертензивные препараты. Для стабилизации судорожных проявлений может применяться сульфат магния.

У беременных часто обнаруживается дефицит многих микроэлементов, при этом доказано, что в развивающихся странах рацион беременных отличается низким содержанием витаминов и минералов. Дефицит некоторых эссенциальных микроэлементов является фактором риска развития преэклампсии, поскольку они могут модулировать окислительный стресс путем повышения или снижения продукции свободных радикалов или антиоксидантов.

Микроэлементы играют важнейшую роль в поддержании здоровья человека. Нарушение микроэлементного гомеостаза может оказывать негативное влияние на многие биологические процессы и, как следствие, вызывать различные заболевания. Цинк (Zn) действует как внутриклеточная сигнальная молекула, способная взаимодействовать с клетками путем превращения внеклеточных стимулов во внутриклеточные, а также посредством контроля внутриклеточных реакций. Нарушение гомеостаза Zn принимает участие в патогенезе многих заболеваний. Нормальный гомеостаз Zn регулируется слаженными действиями транспортеров, в частности цинк- и железосвязанным протеином, который контролирует клеточный приток и отток Zn, а следовательно, концентрацию этого металла внутри и вне клеток. Zn также играет значимую роль в улучшении репродуктивного здоровья и необходим для оптимального функционирования более 300 различных ферментов. Доказано, что низкие концентрации Zn в плазме ассоциируются с неблагоприятными исходами беременности, такими как пороки развития и задержка роста плода, преждевременные роды, преэклампсия и послеродовое кровотечение.

Еще одним важнейшим микроэлементом является медь (Cu), которая соединяется со многими медь-зависимыми ферментами, таким как лизилоксидаза, цитохромоксидаза, тирозиназа, дофамин- $\beta$ -гидроксилаза, пептидилглицин- $\alpha$ -амидирующая монооксигеназа, моноаминоксидаза, церулоплазмин и медь-цинковая супероксиддисмутаза (Cu-Zn СОД), причем все эти ферменты действуют как антиоксидантная защитная система.

Марганец (Mn) – микроэлемент, принимающий участие в образовании костной и хрящевой ткани. Он также является кофактором многих ферментов, вовлеченных в метаболизм аминокислот, липидов и углеводов, иммунную функцию и продукцию соединительной ткани. Mn действует как антиоксидант, поскольку входит в марганцевую супероксиддисмутазу (Mn СОД), защищающую клетки от повреждения. В то же время

повышенные уровни Mn могут вызывать нейротоксический эффект, известный как «марганезм» и характеризующийся расстройствами поведения. Недавно было установлено, что дефицит Zn может влиять на концентрацию Mn с последующим развитием метаболических нарушений и задержки роста.

Потребность в железе (Fe) в период беременности значительно увеличивается, особенно в III триместре. Дефицит Fe у беременных может ограничивать поступление кислорода к клеткам, что проявляется общей слабостью, снижением трудоспособности и нарушениями со стороны иммунной системы. Сниженные уровни Fe также могут вызывать железодефицитную анемию уже на ранних стадиях беременности, которая, в свою очередь, в 2-3 раза повышает вероятность преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела.

В ряде исследований было продемонстрировано, что истощение запасов вышеуказанных элементов вносит существенный вклад в патогенез преэклампсии, тогда как в других работах подобной взаимосвязи не прослеживалось. Целью настоящего исследования было сравнить уровни Zn, Cu, Mn и Fe у беременных с преэклампсией и у женщин с нормально протекающей беременностью и таким образом уточнить роль этих элементов в патогенезе преэклампсии.

## Методы

Исследование типа «случай-контроль» проводилось в одном клиническом центре с июня 2012 по февраль 2013 года и было одобрено локальным этическим комитетом. Беременных с преэклампсией (n=50), диагностированной после 20-й недели гестации, сравнили с беременными с нормальным АД (n=58, контроль) на аналогичных сроках беременности. Пациенток с сахарным диабетом, почечными, печеночными, кардиоваскулярными, эндокринными расстройствами и любыми хроническими заболеваниями из участия исключали.

У всех пациенток был произведен забор 5 мл венозной крови натощак. Образцы крови оставляли при комнатной температуре на 30 мин для образования сгустка, затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин для получения сыворотки. Сыворотку помещали в пробирку Эппендорфа и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  до момента исследования.

Определение микроэлементов проводили с помощью пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии,

**Таблица 2. Влияние возраста матери, гестационного возраста, ИМТ, САД и ДАД на сывороточные уровни Cu, Zn, Mn и Fe у беременных с преэклампсией**

Параметры		Zn	Cu	Mn	Fe
Возраст матери	R	0,272	0,106	-0,027	0,300*
	p	0,056	0,464	0,853	0,035
Гестационный возраст	R	-0,110	0,043	0,054	-0,042
	p	0,447	0,767	0,712	0,772
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	R	0,038	0,147	0,310*	0,158
	p	0,791	0,307	0,028	0,272
САД, мм рт.ст.	R	0,012	0,279*	0,150	0,006
	p	0,936	0,050	0,298	0,968
ДАД, мм рт.ст.	R	0,023	0,235	0,129	0,135
	p	0,876	0,101	0,372	0,350

Примечание: отрицательные значения свидетельствуют об обратной корреляции.  
\*  $p < 0,05$ , статистически значимая корреляция при  $\alpha = 0,05$  (двусторонний тест).

**Таблица 3. Сравнение корреляции между элементами у беременных с преэклампсией и у пациенток контрольной группы**

Корреляционные пары	Коэффициент корреляции (R)	
	Беременные с преэклампсией	Контрольная группа
Zn и Cu	0,152	0,024
Zn и Mn	-0,190	-0,074
Zn и Fe	0,427*	0,045
Cu и Mn	0,036	0,027
Cu и Fe	0,074	0,138
Mn и Fe	-0,084	0,058

Примечание: отрицательные значения свидетельствуют об обратной корреляции.  
\* Статистически значимая корреляция при  $p = 0,01$  (двусторонний тест).

при этом использовали графитовую горелку. Образцы разводили деионизированной водой. Для калибровки стандартных графиков применяли различные концентрации микроэлементов (0,5; 1,0; 2,0 и 5,0 мг/л). Спектральную поглощательную способность для Zn, Cu, Mn и Fe проводили при длине волны 213,9; 224,8; 279,8 и 248,3 нм соответственно.

## Результаты

В исследование включили 50 беременных с преэклампсией и 58 женщин с нормально протекающей беременностью.

Анализ показал статистически значимую ( $p < 0,05$ ) разницу между группами по гестационному возрасту, ИМТ, САД и ДАД.

Средние сывороточные концентрации Zn, Cu, Fe и Mn составили  $0,77 \pm 0,05$ ;  $1,98 \pm 0,10$ ;  $1,13 \pm 0,22$  и  $0,08 \pm 0,02$  мг/л у беременных с преэклампсией и  $0,98 \pm 0,03$ ;  $2,58 \pm 0,06$ ;  $1,96 \pm 0,32$  и  $0,14 \pm 0,02$  мг/л в контрольной группе (табл. 1). Концентрация всех микроэлементов была достоверно более низкой у беременных с преэклампсией. Последующий анализ влияния возраста матери, гестационного возраста, ИМТ, САД и ДАД на сывороточные уровни исследуемых элементов выявил статистически значимую корреляцию между возрастом матери и Fe ( $r = 0,300$ ;  $p = 0,035$ ), ИМТ и Mn ( $r = 0,310$ ;  $p = 0,028$ ), САД и Cu ( $r = 0,279$ ;  $p = 0,050$ ) у пациенток с преэклампсией (табл. 2).

В таблице 3 представлены коэффициенты корреляции для различных пар микроэлементов в двух группах пациенток. Статистически значимая корреляция наблюдалась только между Zn и Fe у беременных с преэклампсией.

## Выводы

У беременных с преэклампсией наблюдаются низкие сывороточные концентрации Zn, Cu, Mn и Fe по сравнению со здоровыми беременными, что свидетельствует о потенциальном участии дефицита этих элементов в патогенезе преэклампсии. Для снижения риска преэклампсии целесообразно использовать комбинированные препараты, содержащие Zn, Cu, Mn и Fe.



Статья печатается в сокращении.  
Список литературы находится в редакции.  
Sargwar M.S. et al. Comparative study of serum zinc, copper, manganese, and iron in preeclamptic pregnant women.  
Biol Trace Elem Res. 2013 Jul;154(1):14-20.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

**Таблица 1. Сывороточные уровни Cu, Zn, Mn и Fe**

Параметры	Беременные с преэклампсией	Контрольная группа	p
Zn, мг/л	$0,77 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,03$	$< 0,0001^*$
Cu, мг/л	$1,98 \pm 0,10$	$2,58 \pm 0,06$	$< 0,0001^*$
Mn, мг/л	$0,08 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,02$	$< 0,032^*$
Fe, мг/л	$1,13 \pm 0,22$	$1,96 \pm 0,32$	$< 0,039^*$

\*  $p < 0,05$  (статистически значимая разница между группой беременных с преэклампсией и контрольной группой при 95% доверительном интервале).



Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор, руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии  
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

# Лечение вульвовагинальных инфекций как элемент прегравидарной подготовки

**Прегравидарная подготовка в настоящее время способствует созданию условий для успешного зачатия, приближения гестационного процесса к физиологическому, благоприятного течения родов и послеродового периода. Число женщин, осознанно подходящих к вопросу планирования беременности, увеличивается во всем мире, ведь выявление причин и факторов риска ряда осложнений беременности еще на этапе преконцепционного консультирования и соответствующей прегравидарной подготовки помогает существенно минимизировать их потенциальную опасность во время периода гестации. Подготовку к беременности необходимо начинать как минимум за полгода – год до предполагаемого момента зачатия. Она включает определение состояния здоровья будущих родителей, определение модифицируемых и немодифицируемых факторов риска, что важно для подготовки организма каждого родителя к зачатию и женщины к беременности, а также расчета оптимальных сроков для зачатия. Женщине как будущей матери необходимо более тщательное обследование, так как наличие ряда хронических заболеваний и очагов инфекции может оказать негативное воздействие на течение беременности и состояние плода и новорожденного.**

Невынашивание беременности имеет полиэтиологический характер. Однако если ранее среди причин невынашивания беременности преобладали генетические, анатомические и гормональные нарушения, то в настоящее время в структуре причин невынашивания все большее значение имеют последствия воздействия инфекционных факторов и нарушений иммунного ответа. Проблема привычного невынашивания беременности, причиной которой является та или иная инфекция, на сегодняшний день не теряет свою актуальность. За последние годы в структуре гинекологических заболеваний увеличилось количество инфекционных заболеваний нижнего отдела генитального тракта, вызванных микроорганизмами, входящими в состав нормальной микрофлоры влагалища, которые при определенных обстоятельствах проявили патогенные свойства. В качестве основного источника воспалительного процесса в матке выступают очаги инфекции в нижних отделах репродуктивной системы женщины (эндогенная микрофлора).

В последнее десятилетие в структуре инфекций нижнего отдела половых путей преобладают бактериальный вагиноз (БВ) и вульвовагинальный кандидоз (ВВК). Факторы риска развития БВ и ВВК по сути аналогичны. К ним относят применение антибактериальных препаратов, преимущественно антибиотиков широкого спектра действия; гинекологические заболевания (воспалительные заболевания шейки матки и придатков составляют до 60% общей гинекологической заболеваемости, миома матки, внутренний и наружный эндометриоз, синдром поликистозных яичников и др. – до 44%); эндокринологическая патология (преимущественно сахарный диабет 1 и 2 типов, заболевания щитовидной железы, протекающие с ее гипофункцией).

Следует отметить, что БВ и ВВК диагностируются у 30-68% женщин репродуктивного возраста. Характерной особенностью этиологии воспалительных заболеваний нижнего отдела урогенитального тракта в последние годы является превалирование микст-инфекций (более чем в 67% случаев). Монокультуры аэробных и анаэробных микроорганизмов удается получить крайне редко, значительно чаще выделяются различные по составу микробные ассоциации. Кроме того, такое частое вульвовагинальное заболевание, как БВ, само по себе является полимикробным, когда происходит замена нормального микробиоценоза влагалища совокупностью нескольких видов микроорганизмов. Для оценки видовой разнообразия бактериальной флоры, обнаруживаемой при БВ, разработан ДНК-биочип, с помощью которого были проанализированы клинические образцы, отобранные у пациенток с БВ. Использование этого олигонуклеотидного ДНК-чипа позволяло выявить патогенные, условно-патогенные и непатогенные микроорганизмы, а именно 7 видов *Lactobacillus*, 9 видов *Bacteroides*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*), *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*), *Chlamydia trachomatis* и *Gardnerella vaginalis*

(*G. vaginalis*), а также *Atopobium vaginae* (*A. vaginae*) – всего 42 вида микроорганизмов. В исследовании К.В. Плаховой и соавт. (2007) с помощью такого ДНК-чипа у 80 женщин с БВ было выявлено 29 различных видов микроорганизмов, причем чаще всего среди пациенток с БВ был обнаружен *A. vaginae*. Интересно отметить, что в контрольной группе, то есть среди здоровых женщин, *A. vaginae* не обнаруживали ни в одном случае. В то же время такой общеизвестный маркер БВ, как *G. vaginalis*, обнаруживали и у больных с БВ, и в контрольной группе. Еще одно важное наблюдение относительно БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, касалось частоты встречаемости этой инфекции среди пациенток с длительным рецидивирующим течением БВ. Оказалось, что с наибольшей частотой *A. vaginae* обнаруживали именно при таком течении заболевания, причем независимо от его связи с другими БВ-ассоциированными микроорганизмами (*G. vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *U. urealyticum*, *M. hominis*).

Почему проблема БВ и ВВК так актуальна в контексте прегравидарной подготовки? При беременности БВ определяется у 15-20% женщин с нормальным течением беременности, в то время как среди пациенток с отягощенным анамнезом его частота почти в 2 раза выше. Частота возникновения ВВК у беременных составляет около 30%, а перед родами до 40% (это в 3-4 раза чаще, чем у небеременных женщин). М. Engberts и соавт. (2007) указывают, что у пациенток с бесплодием часто выявляется значительная контаминация влагалища грибами рода *Candida*.

БВ и ВВК могут стать причиной прерывания беременности в раннем и позднем сроке гестации, плацентарной дисфункции, задержки развития плода, внутриутробного инфицирования, антенатальной гибели плода, инфекционных осложнений в родах и в послеродовом периоде. По данным литературы (S.J. Choi et al., 2012), с вульвовагинальными инфекциями связывают развитие таких осложнений беременности, как невынашивание (риск увеличивается в 3-4 раза), преждевременное излитие околоплодных вод (в 4-6 раз), внутриутробное инфицирование плода (в 2-6 раз), послеродовые воспалительные заболевания (в 3-4 раза), снижение эффективности ЭКО и переноса эмбрионов. Не менее 50% всех выкидышей (следует также отметить, что частота самопроизвольного аборта составляет от 15% до 20%) происходит в I триместре, и, как правило, причина этого – наличие инфекционного процесса в организме женщины. Риск, связанный с канцером при беременности, заключается в развитии инфекции плода и околоплодных оболочек (амнионит, хориоамнионит), самопроизвольном выкидыше или преждевременных родах, рождении ребенка с малой массой тела, преждевременном излитии околоплодных вод, развитии послеродовой инфекции (Н.Г. Третьякова, Т.И. Икizzi, 2015). У пациенток с БВ и ВВК риск возникновения инфекционных осложнений при беременности и родах возрастает

в 3,2-4,2 раза (Л.В. Тютюнник, 2002; А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова, 2008).

По данным L. Krauss-Silva и соавт. (2010), наличие БВ приводит к достоверно значимому повышению риска прегравидарной потери беременности. Результаты метаанализа (H. Leitich, H. Kiss, 2007) свидетельствуют о том, что при БВ риск спонтанных выкидышей повышается более чем в 6 раз, а риск самопроизвольного прерывания на поздних сроках гестации – более чем в 2 раза. В других публикациях (B. Guerra et al., 2006) сообщается о том, что наличие БВ до 10 недель беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом повышало риск спонтанного прерывания беременности во II триместре (на 14-16-й неделе) и самопроизвольного прерывания беременности (на 22-27-й неделе) в 4,5 раза.

Каковы же механизмы указанных нарушений? Неспорообразующие анаэробные микроорганизмы способны продуцировать такие ферменты, как гиалуронидаза, гепариназа, фибринолизин, коллагеназа, которые влияют на течение беременности и родов на фоне БВ и вызывают следующие осложнения: невынашивание беременности, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек. Механизм инициации родовой деятельности и преждевременный разрыв плодных оболочек связывают с тем, что в процессе жизнедеятельности анаэробы продуцируют микробные фосфолипиды, которые запускают механизм синтеза тканевых простагландинов. Особого внимания заслуживают исследования, появившиеся в последние годы, об эпидемиологической связи БВ с неопластическими процессами на шейке матки. Нитрозамины (продукт метаболизма облигатных анаэробов) являются кофакторами канцерогенеза. Патологический процесс, вызываемый ассоциацией микроорганизмов, не является суммой патологических составляющих отдельных инфекционных агентов. Отдельные инфекции в ассоциации способны приобретать новые, еще не изученные свойства. Так, исследования, проведенные рядом авторов (A. Swidsinski et al., 2013), свидетельствуют о том, что у 50% пациенток с БВ были обнаружены полимикробные биопленки, содержащие преимущественно *G. vaginalis*, в образцах эндометрия, полученных путем кюретажа. В связи с этим общими чертами, характеризующими течение микст-инфекций урогенитального тракта, являются: высокая контагиозность, склонность к хронизации процесса, отсутствие стойкого иммунитета, возможность рецидива заболевания.

Следовательно, особенно важными представляются своевременная диагностика и лечение вульвовагинальных инфекций, которое целесообразно проводить на этапе прегравидарной подготовки.

Поскольку клинические признаки и симптомы вульвовагинальных инфекций сходны, диагностика не должна основываться только на клинических проявлениях. В обзоре результатов исследования, проведенного в США, представлены сравнительные данные диагнозов, поставленных в кабинете



Ю.В. Давыдова

врача и в лаборатории (D.G. Ferris, J. Hendrich, P.M. Payne, A. Getts, 1995). В том случае, если у пациенток выявляли смешанную инфекцию, процент правильной диагностики по клиническим признакам для ВВК составил 49,3%, для БВ – 59,7%, для трихомонадного вагинита – 83,6%.

Для проведения дифференциальной диагностики и постановки правильного диагноза необходимы лабораторные методы исследования.

В рекомендациях Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2015) для постановки диагноза БВ рекомендуется использовать клинические критерии Amsel:

- наличие жидких, беловато-серых гомогенных выделений;
- pH выделений >4,5;
- положительный КОН-тест (появление «рыбного» запаха после добавления к выделениям 1-5% раствора КОН);
- обнаружение при микроскопическом исследовании «ключевых» клеток.

Для постановки диагноза необходимо наличие трех признаков.

В европейском руководстве, кроме указанных критериев Amsel, в качестве альтернативы рекомендуют использовать критерии Nugent. При этом проводится исследование материала из влагалища, окрашенного по Граму, микроскопическим методом. Оценивают относительное содержание бактериальных морфотипов по специально разработанной шкале (<4 баллов – норма, 4-6 – промежуточный тип микрофлоры, >6 – БВ).

Американское руководство предлагает, помимо указанных критериев, использовать молекулярно-биологические методы в количественной постановке для определения высоких концентраций *G. vaginalis*, а также тест-полоски для быстрого определения pH, триметиламина и пролинаминопептидазы.

Диагноз ВВК устанавливается на основании особенностей клинической картины и результатов лабораторных исследований.

Клиническая симптоматика ВВК может включать:

- наличие густых, белых, творожистых выделений из влагалища;
- гиперемия, отечность или сухость кожи, а также слизистых вульвы и влагалища;
- жалобы на зуд в области вульвы и влагалища, диспареунию или дизурию.

Для лабораторной диагностики ВВК используют следующие методы:

- микроскопическое исследование нативного или окрашенного по Граму материала из влагалища. При оценке препаратов обращают внимание на наличие вегетативных форм грибов – псевдомицелия или почкующихся клеток;

• микологическое исследование, которое позволяет определить видовую принадлежность выявленных грибов и их чувствительность к антимикотикам. Диагностическим считается рост в количестве более 10<sup>4</sup> КОЕ/мл.

В ряде случаев идентификация возбудителя, вызвавшего заболевание, значительно затруднена вследствие сочетанной формы инфекции, вызванной не менее чем двумя различными возбудителями.

Продолжение на стр. 62.

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

## Лечение вульвовагинальных инфекций как элемент прегравидарной подготовки

Продолжение. Начало на стр. 61.

Таким образом, лечение обычно приходится начинать до получения результатов микробиологических анализов. В тех случаях, когда причина вагинита не установлена или заболевание вызвано несколькими возбудителями, большую ценность представляет препарат, который мог бы оказать лечебное воздействие при микст-инфекциях.

Известно, что рост и созревание фолликула происходит на протяжении 3-х мес, в течение которых все факторы внешней и внутренней среды могут влиять на яйцники, приводя к изменению половых клеток и отклонению в нормальном течении эмбриогенеза в будущем. В связи с этим при применении любых средств на этапе прегравидарной подготовки необходимо учитывать этот факт и в лечение не следует включать компоненты, негативно влияющие на фолликулогенез (например, системные противомикробные и противогрибковые средства, гормональные препараты). Важно отметить, что в ходе лечения микст-инфекций особое внимание необходимо уделить выбору противомикробного средства. Так, при воспалительных и гнойно-воспалительных процессах в области половых органов в процессе лечения аминогликозидами (канамицин, мономицин, гентамицин) не только не отмечалось положительной динамики, но и наблюдалось ухудшение состояния больных вплоть до летального исхода (P.E. Nay, D.J. Morgan, C.A. Ison, 1994). Это связано с тем, что аминогликозиды не оказывают бактериостатического действия на анаэробные микроорганизмы, а некоторые из них используются в селективных средах для культивирования анаэробов. В связи с возрастающей этиологической ролью анаэробной микрофлоры в развитии инфекционных процессов в женских половых органах этот факт свидетельствует о возможной селекции возбудителей из-за необоснованного использования антибиотиков.

Многие системные противомикробные и противогрибковые препараты обладают большим количеством побочных эффектов, поэтому при возможности использования лекарственных средств для топической терапии врачи зачастую отдают им предпочтение или комбинируют средства для системного и местного применения (А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев, 2003). Таким образом, преимуществом препаратов для местного применения является отсутствие системных побочных эффектов и высокая концентрация действующего вещества в очаге поражения.

В руководстве CDC (2015) в качестве основных методов лечения БВ предлагается применять местное лечение 0,75% гелем метронидазола в течение 5 дней или 2% кремом клиндамицина в течение 7 дней. При этом клиндамицину отдают предпочтение в случае аллергии на метронидазол. Для лечения ВВК в новом руководстве CDC представлен очень широкий список препаратов первой линии. Это все препараты для интравагинального применения (кетоназол, миконазол, буюконазол и терконазол) и один препарат для системного применения (флуконазол). В последнее время появляются статьи о необходимости и эффективности использования различных бактериальных препаратов, содержащих *Lactobacillus spp.*, которые нормализуют микробиоценоз влагалища и излечивают от БВ. Однако исследование американских специалистов показало отсутствие каких-либо различий в клиническом и микробиологическом эффекте

между таким препаратом и плацебо через 1 мес после лечения (CDC, 2015).

С учетом изложенного в терапии сочетанных вульвовагинальных инфекций особого внимания заслуживает вагинальный крем Клевазол, в состав которого входят 2 активных компонента: клиндамицин и миконазол. Клиндамицин – линкозамидный антибиотик, проявляющий активность в отношении микроорганизмов, провоцирующих развитие БВ, включая *G. vaginalis*, *M. hominis*, *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *A. vaginalis* и анаэробов. В свою очередь, миконазол является производным имидазола с широким спектром местного противогрибкового действия на многие патогенные грибы.

Эффективность лечения клиндамицином доказана в многочисленных клинических исследованиях. Так, в 2 клинических исследованиях с участием 674 небеременных женщин с БВ проводилось сравнение эффективности применения вагинального крема клиндамицина 2% в течение 3 или 7 дней. Через 1 мес после окончания курса клиническая эффективность продемонстрирована для 72-81% пациенток при продолжительности лечения 3 дня и 84-86% при продолжительности лечения 7 дней (O.O. Oduyebo et al., 2009).

В клиническом исследовании (D.G. Ferris et al., 1995) показатели эффективности лечения составили 86,2% для клиндамицина в виде вагинального крема против 75% для вагинального геля метронидазола. В то же время удовлетворенность лечением была выше при применении интравагинальных форм препаратов.

В исследовании К.И. Плаховой и соавт. (2007) сравнивались результаты стандартной интравагинальной терапии БВ, ассоциированного с *A. vaginalis*, клиндамицином (2% крем по 5 г интравагинально 6 дней, на ночь) или метронидазолом (0,75% гель по 5 г интравагинально 5 дней, на ночь). Клиническое излечение при интравагинальном использовании клиндамицина и метронидазола наступило в 83,3% и 33,3% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ). Было отмечено, что у всех тех пациенток, у которых после стандартной терапии БВ сохранились жалобы на патологические выделения из влагалища, повторно обнаруживали *A. vaginalis*.

Миконазол – одно из современных противогрибковых средств для местного применения. Миконазол нарушает синтез эргостерина – компонента клеточной мембраны гриба, связываясь с отдельными звеньями в цепи его биосинтеза. Это обуславливает фунгистатическое действие миконазола. Кроме этого, накопленные продукты разорванной биосинтетической цепи встраиваются в клеточную мембрану грибов, что повреждает ее целостность. Благодаря этому обеспечивается фунгицидный эффект препарата (А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев, 2003). Миконазол активен в отношении большинства грибов, в том числе дерматофитов, дрожжевых и дрожжеподобных.

Таким образом, применение Клевазола позволяет охватить спектр клинических штаммов микроорганизмов, вызывающих БВ, а также возбудителей, вызывающих ВВК. Данное средство рекомендовано для местного применения при БВ, профилактики и лечения гинекологических инфекций и суперинфекций, развитие которых спровоцировано чувствительными к клиндамицину и/или миконазолу бактериями и грибами, а также санации слизистой оболочки женских половых органов.

**НОВИЙ ФОРМАТ ПРОФЕСІЙНОГО СПІЛКУВАННЯ  
КЕРІВНИКІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

**НСМ** МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ  
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

---

**Офіційна підтримка:**

Президента України  
Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я  
Міністерства охорони здоров'я України  
Київської міської державної адміністрації

**Організатори:**

Національна академія медичних наук України  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика  
Всеукраїнська Асоціація Головних Лікарів  
ЛМТ Компанія ЛМТ

---

18-20 жовтня 2016 року

ВЦ «КиївЕкспоПлаза», Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

---

**Співорганізатори:**

- Кафедра управління охороною суспільного здоров'я Національної академії державного управління при Президентові України
- ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»

- Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України
- Редакція журналу «Практика управління медичним закладом»
- Українська асоціація якості медичної допомоги

---

**Інформаційні партнери:**

---

**З питань участі у Форумі:**

+380 (44) 206-10-16  
@ med@lmt.kiev.ua  
@ imf@medforum.in.ua

**З питань участі у науково-практичній програмі:**

+380 (44) 206-10-99  
@ marketing@lmt.kiev.ua

WWW.HCM.IN.UA

## Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я»

18-20 жовтня у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» відбудеться міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я» – професійна платформа для конструктивного діалогу з метою отримання нових практичних знань для налагодження процесу управління й адаптації до нових реалій в умовах реформування галузі. Роботу буде організовано у форматі б дискусійних та навчальних панелей. У рамках кожної з них відбудеться низка заходів.

- 1. Організація і управління охороною здоров'я**
    - II науково-практична конференція з міжнародною участю «Організація і управління охороною здоров'я 2016»
    - III семінар «Державна медицина: реалії практики»
    - Відкрите засідання Громадської ради при МОЗ України
    - Міжнародна секція «Медицина і державне регулювання – міжнародний досвід»
  - Серед програмних питань реформа системи громадського здоров'я; зміна системи фінансування медичних послуг; ефективне забезпечення кадрової політики; стандартизація медичної допомоги; розвиток первинної, спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги; система управління якістю в медичному закладі відповідно до міжнародних стандартів; державно-приватне партнерство у контексті реформи системи охорони здоров'я; нові ліцензійні умови провадження медичної практики; автономізація медичних закладів; страхова медицина; міжнародний досвід реформування системи охорони здоров'я та ін.
  - 2. Приватна медицина**
    - VII практична конференція «Приватна медицина: реалії практики»
    - Семінари, круглі столи та тренінги для керівників і власників приватних медичних закладів: новації законодавства, юридичний супровід, співпраця зі страховими компаніями, просування медичних послуг на ринку тощо
  - 3. Організація роботи радіологічної служби**
    - Нарада головних позаштатних спеціалістів МОЗ України
    - Семінар «Правові аспекти відкриття та діяльності кабінетів УЗД і функціональної діагностики»
    - Майстер-класи Всеукраїнської школи ультразвукової та функціональної діагностики
  - 4. Організація роботи лабораторної служби**
    - Засідання головних позаштатних спеціалістів МОЗ та НАМН України з лабораторної медицини
    - Науково-практичні заходи для державного і приватного секторів
    - Майстер-класи Української лабораторної школи
  - 5. Управління роботою молодшого персоналу з медичною освітою**
    - Семінар «Актуальні питання в роботі головної медичної сестри»
  - 6. Організація і управління у фармацевті**
    - Конференція «Організаційні і правові питання в роботі керівника аптечного закладу»
    - Заходи для власників і керівників аптек, аптечних мереж
- У рамках експозиції Форуму будуть представлені комплексні рішення і послуги для медичних закладів. Фахівці зможуть ознайомитися з новітньою медичною технікою, діагностичним, реабілітаційним та фізіотерапевтичним обладнанням, медичними меблями, інструментарієм, витратними матеріалами, спеціалізованою, фармацевтичною продукцією лідерів ринку.
- За умови попередньої реєстрації участь у Форумі безкоштовна. Подати заявку на участь можна на офіційному сайті заходу [www.hcm.in.ua](http://www.hcm.in.ua)

# Негормональна корекція клімактеричних розладів у жінок



Г.І. Резніченко

Поточна демографічна ситуація в Україні характеризується постарінням населення. Відповідно, у загальній популяції з року в рік збільшується питома вага жінок старшого віку, що супроводжується підвищенням захворюваності на гінекологічну патологію, в тому числі на клімактеричний синдром. Від типових клімактеричних розладів страждають до 85% жінок, до 78% відчувають приливи жару, близько 50% скаржаться на наявність депресивних розладів, безсоння, ослаблення пам'яті, мають артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця. При цьому тяжкий перебіг клімактеричного синдрому частіше трапляється в мешканок міст (30-45%), ніж у жінок із сільської місцевості (20-25%). Це зумовлює особливі вимоги до медичної допомоги в цілому та гінекологічної зокрема для цієї когорти населення.

У зв'язку з цим вирішення проблеми збереження здоров'я та якості життя жінок менопаузального віку в сучасних умовах розвитку суспільства та медицини передбачає пошук шляхів корекції, спрямованих на профілактику та лікування патологічних змін стану здоров'я з подальшим впровадженням у роботу медичних закладів. На сьогодні ця проблема остаточно не вирішена, що обґрунтовує актуальність проведення дослідження в цьому напрямі.

Менопауза – це фізіологічний процес, що розпочинається в жінок у середньому у віці 45-55 років. Його можуть спровокувати спадкові та генетичні чинники, соціально-економічні, психологічні, поведінкові фактори, вплив навколишнього середовища, соматична та гінекологічна патологія, хірургічні втручання на матці та придатках.

Менопауза розвивається після попередніх змін в організмі протягом передменопаузального періоду тривалістю 1-2 роки. Після менопаузи настає постменопаузальний період, що триває до кінця життя жінки. Його умовно можна розділити на ранній (5-10 років) та пізній (рис. 1). Основні зміни в організмі відбуваються протягом 1-2 років після перименопаузального періоду.

В останні роки також спостерігається зростання проліферативних гормонозалежних гінекологічних захворювань, що потребують радикальних хірургічних втручань у жінок молодого віку та призводять до розвитку хірургічної

менопаузи, порушення обмінних процесів з клінічною симптоматикою клімактеричного синдрому. Ця когорта пацієнок має протипоказання до застосування замісної гормональної терапії й потребує корекції патологічних проявів клімаксу негормональними препаратами.

Необхідно розрізнити природну (фізіологічну) та штучну (при хірургічному видаленні чи резекції яєчників) менопаузу.

Передменопаузальний період є перехідним станом від репродуктивного віку до непліддя. Гормональні зміни в цей час супроводжуються структурними змінами в яєчниках – загибеллю ооцитів й атрезією примордіальних фолікулів. Менопаузальний період характеризується недостатністю лютеїнової фази, відсутністю овуляторного викиду лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), зниженням секреції естрогенів і прогестерону, що викликає перенапруження механізмів регуляції та призводить до порушень механізму зворотного зв'язку, збільшення екскреції гонадотропінів, зриву процесів адаптації (рис. 2).

Порушується й реакція периферійних ендокринних органів: підвищуються рівні кортизолу, альдостерону, тестостерону, Т3 при незмінному вмісті Т4. Спостерігаються прояви нейроендокринної дисфункції гіпоталамуса та лімбічної системи: зниження β-ендорфінової активності, що призводить до зростання секреції норадреналіну, і зменшення концентрації дофаміну й серотоніну, наслідком чого є функціональні порушення регуляції периферійних ланок

ендокринної системи, які проявляються у вигляді приливів, гіпергідрозу, ожиріння, порушують діяльність серцево-судинної, дихальної, сечової систем та емоційно-поведінкових реакцій, системи терморегуляції.

У більшості випадків діагностика менопаузальних розладів не є складною, але клінічні прояви та рівень статевих гормонів можуть варіювати в широких межах (рис. 3). Крім того, пацієнтки часто звертаються зі скаргами до лікарів суміжних спеціальностей, а не до акушерів-гінекологів. Наявність симптомів менопаузи визначають за допомогою анкети-опитувальника.

Вибір методів корекції та засобів терапії клімактеричного синдрому залежить від особливостей патогенезу, клінічної форми, тяжкості й тривалості захворювання з урахуванням віку пацієнтки та періоду (рис. 4).

Перший етап лікування менопаузальних проявів – немедикаментозна терапія, що включає здоровий спосіб життя: раціональний гігієнічний режим, харчування з урахуванням якості, обсягу й режиму споживання їжі, відмову від шкідливих звичок, заняття фізичною культурою. Усе це позитивно впливає на регуляторні механізми мозку, нормалізує тиск, стимулює процеси кісткоутворення та запобігає розвитку остеопорозу, сприяє нормалізації вуглеводного обміну.

Важливими є регуляція гормонального балансу, поповнення дефіциту вітамінів і мінералів, активізація власних захисних сил організму, зміцнення імунітету, підвищення тону, профілактика остеопорозу.

На другому етапі застосовуються седативні та снодійні препарати, фітоестрогени, гомеопатичні засоби.

На третьому етапі призначається гормонозамісна терапія.

Згідно з рекомендаціями FDA, FFDA, USP, WHI, WHO, компенсація вікового дефіциту вітамінів і мінералів відіграє ключову роль у корекції гормональних і обмінних процесів у середньому й старшому віці жінок і може призначатися до появи естрогенного дефіциту. Вітамінні комплекси використовуються для збереження

гормонального балансу, імуні- та стресостійкості, в тому числі для післяопераційних хворих.

Вітамінний комплекс має відповідати всім стандартам якості, мати гарну біодоступність, містити необхідні вітаміни, мінерали в дозі від 90 до 100% добової норми.

Таким вимогам відповідає комбінований комплекс вітамінів і мінералів Менопейс Оріджинал (має сертифікат GMP) виробництва компанії Vitabiotics Ltd (Велика Британія).

Компоненти комбінованого комплексу Менопейс Оріджинал (12 вітамінів і 10 мінералів) можуть впливати на синтез простагландину E1, який регулює гормональний обмін і послаблює симптоми менопаузи. Окрім цього, компоненти комплексу зменшують розпад прогестерону, регулюють роботу нервової системи, контролюють рівень глюкози та кальцієво-фосфорного обміну, мають антиоксидантні властивості, підтримують імунну систему.

Вітаміни групи B, у тому числі B6, і магній підтримують продукцію естрогенів наднирниками, посилюють ефект естрадіолу, нормалізують нервову діяльність. Збільшення швидкості абсорбції магнію в кишечнику та покращення його трансмембранного проникнення, зростання концентрації магнію в плазмі крові сприяють зниженню нервово-м'язової передачі та збудливості нейронів.

Бор важливий для оптимального метаболізму кальцію й попередження його виведення з кісткової тканини. Застосування бору збільшує кількість колагенази й активність катепсину D у фібробластах, які модулюють обмін речовин у позаклітинному матриксі й відповідають за збереження структури й міцності кісток.

Бор відіграє важливу роль у регуляції та зростанні рівня стероїдних гормонів: при збільшенні застосування бору до 10 мг щоденно протягом 4 тижнів відмічається значне збільшення рівня естрадіолу в плазмі крові.

Цинк також регулює активність ферментів, що беруть участь у метаболізмі кісткової тканини.

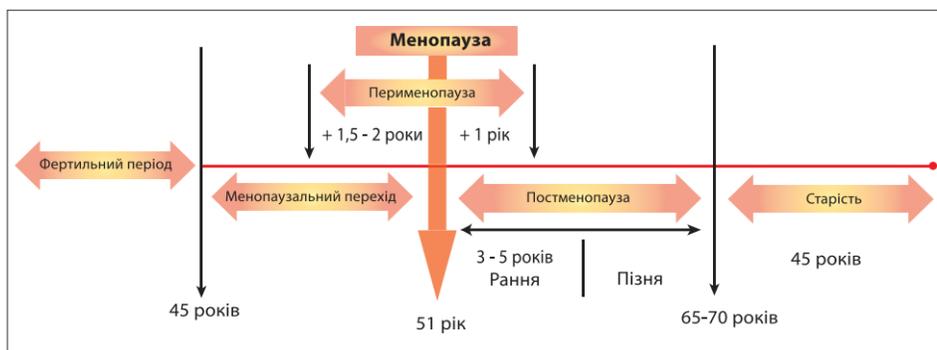


Рис. 1. Періоди клімактерії

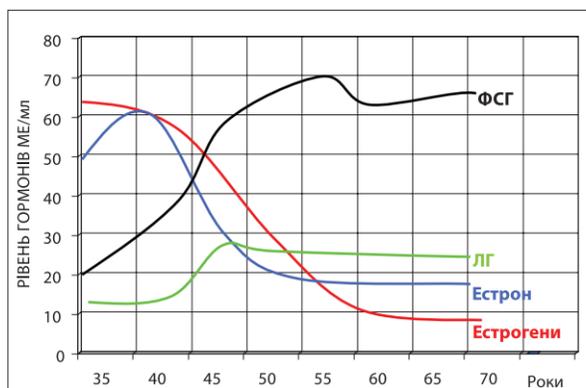


Рис. 2. Динаміка рівнів гормонів у клімактеричному періоді



Рис. 3. Клінічні прояви клімактеричного синдрому

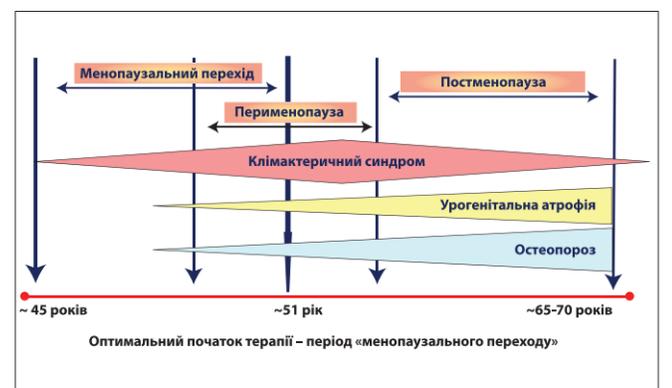


Рис. 4. Вибір оптимального початку терапії

Таблиця. Клінічна характеристика хворих		
Показники	Природна менопауза	Хірургічна менопауза
Середній вік (років)	51,3	49,5
Вага (кг)	82,6	73,2
<b>Екстрагенітальна патологія:</b>		
Гіпертонічна хвороба	3	5
Соматична патологія:		
• дихальної системи	2	4
• шлунково-кишкового тракту	4	7
• кісткової системи	1	2
• сечовидільної системи	2	6
• щитоподібної залози	0	2
<b>Гінекологічна патологія:</b>		
• лейоміома матки	4	20
• киста яєчника	0	11
• ерозія шийки матки	8	12
• хронічний аднексит	9	8

**Метою** нашого дослідження було визначення ефективності застосування комбінованого комплексу Менопейс Оріджинал у жінок менопаузального віку в реабілітації після оперативних втручань.

#### Матеріал і методи

У першу групу було включено 20 жінок з природною менопаузою тривалістю 2-3 роки, 10 з яких застосовували Менопейс Оріджинал по 1 капсулі на добу протягом 3 міс (основна підгрупа), 10 пацієнток, які не отримували Менопейс Оріджинал, склали контрольну підгрупу. У другу групу включено 20 хворих з хірургічною менопаузою, 10 з яких отримували Менопейс Оріджинал відразу після операції по 1 капсулі 2 р/добу протягом 2 тижнів, а надалі – по 1 капсулі 1 р/добу загалом 3 міс (основна підгрупа), 10 учасниць – контрольна підгрупа – не отримували препарат. Ефективність застосування комбінованого комплексу Менопейс Оріджинал в обох групах оцінювали через 1 тиж, 1 та 3 міс, використовуючи опитувальник і бальну оцінку нейровегетативних, метаболічних і психоемоційних симптомів по мірі зменшення чи збільшення клінічних проявів.

#### Результати й обговорення

Клінічна характеристика обстежених жінок представлена в таблиці, з якої видно, що жінки з природною менопаузою були дещо старшого віку та мали більшу вагу, ніж учасниці з хірургічною менопаузою. Пацієнтки в обох групах мали ідентичну соматичну патологію (переважала гіпертонічна хвороба, захворювання дихальної та сечовидільної систем, шлунково-кишкового тракту, щитоподібної залози).

Показання до оперативного втручання виявлені в 11 жінок другої групи: в 11 – лейоміома матки, у 5 – ендометріоз, у 4 – доброякісні пухлини яєчників. У 50% випадків було проведено екстирпацію матки з придатками, у 20% – надпихову ампутацію матки з яєчниками, у 10% – резекцію яєчників.

Аналізуючи отримані дані, встановлено, що в жінок з природною менопаузою, які застосовували Менопейс Оріджинал, середня бальна оцінка нейровегетативних проявів клімактеричного синдрому протягом періоду спостереження зменшувалась у порівнянні з підгрупою пацієнток, які не застосовували препарат. Особливо вираженою була різниця між підгрупами жінок через 3 міс (рис. 5).

Частота проявів метаболічних порушень в обох підгрупах майже не відрізнялась, окрім зниження у 8 разів кількості епізодів м'язово-суглобових

більш у пацієнток, які застосовували Менопейс Оріджинал, у порівнянні з контрольною підгрупою.

Заслужують на увагу дані щодо динаміки психоемоційних симптомів у жінок

з природною менопаузою протягом спостереження (рис. 6).

Як видно з рисунку 6, вже на 1-му міс застосування комплексу Менопейс Оріджинал спостерігалось суттєве

зменшення стомлюваності, зниження пам'яті, слізливості, порушень апетиту, лібідо, які після 3 міс використання

Продовження на стор. 68.

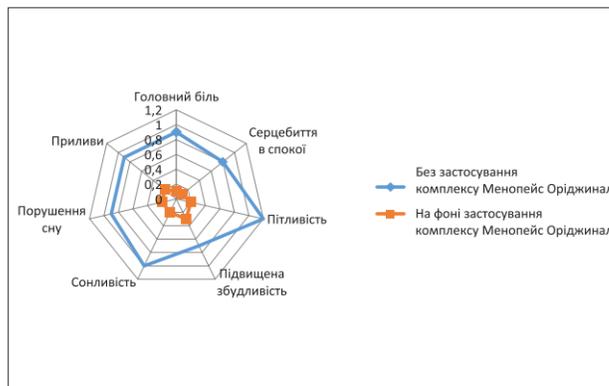


Рис. 5. Динаміка нейровегетативних симптомів у жінок з природною менопаузою при застосуванні Менопейс Оріджинал

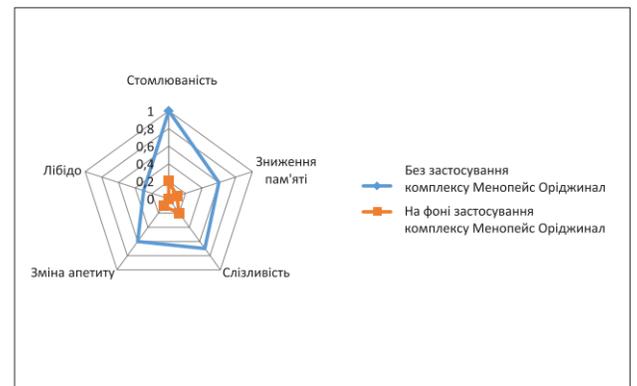


Рис. 6. Динаміка психоемоційних симптомів у жінок з природною менопаузою при застосуванні комплексу Менопейс Оріджинал

# Менопейс

## ОРІДЖИНАЛ



по 1 таблетці на добу

### Потрійна формула для підтримки жіночого організму в період менопаузи

З ФІТОЕСТРОГЕНАМИ, ВІТАМІНАМИ ТА МІНЕРАЛАМИ





**VITABIOTICS**  
LONDON, ENGLAND

DM.MEN.16.02.01 Менопейс Оріджинал. На правах реклами. Не є лікарським засобом. Висновок ДСІЕ 05.03.02-09/73567 від 04.12.2014. Спринттехнології. Дізнатися більше про склад та текст етикетки. Перед застосуванням рекомендується консультація лікаря.

Г.І. Резніченко, д. мед. н., професор; Н.Ю. Резніченко, к. мед. н.,  
В.Ю. Потебня, к. мед. н., Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України

# Негормональна корекція клімактеричних розладів у жінок

Продовження. Початок на стор. 66.

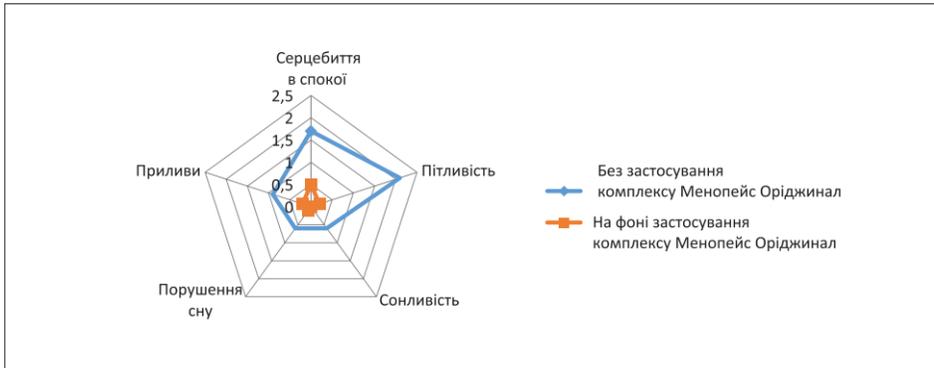


Рис. 7. Динаміка нейровегетативних симптомів у жінок з хірургічною менопаузою при застосуванні комплексу Менопейс Оріджинал

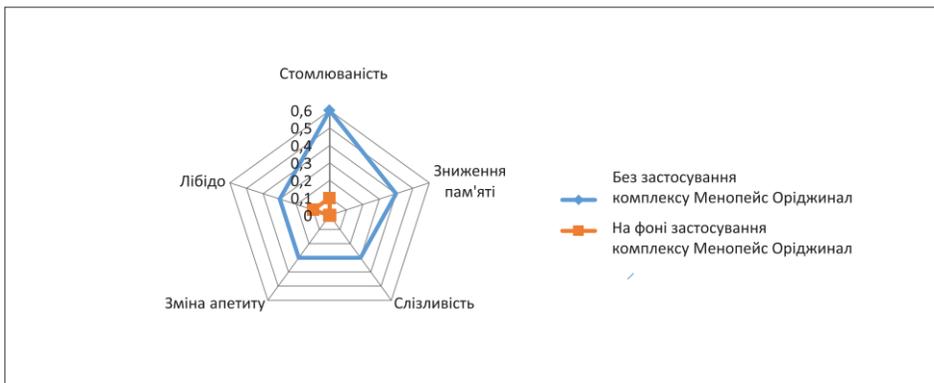


Рис. 8. Динаміка психоемоційних симптомів у жінок з хірургічною менопаузою при застосуванні комплексу Менопейс Оріджинал

в більшості випадків зникли чи зменшувались до поодиноких випадків.

У групі жінок з хірургічною менопаузою вже на 1-му тижні застосування комплексу Менопейс Оріджинал спостерігалось зменшення проявів серцебиття, пітливості, порушень сну та приливів, у порівнянні з пацієнтками, які не застосовували засіб. Через 1 міс в основній підгрупі в 4,5 раза рідше, ніж у контролі, відмічались прояви підвищеної пітливості, в 7 разів – приливи. Через 3 міс спостереження відмічалось зниження частоти всіх основних показників (рис. 7).

Так як і в групі з природною менопаузою, у жінок після оперативних втручань не відмічено суттєвої різниці в динаміці метаболічних симптомів, які спостерігались в основній підгрупі у 2 рази рідше.

Розглядаючи вплив комплексу Менопейс Оріджинал на динаміку психоемоційних симптомів у жінок після оперативного втручання (рис. 8), встановлено, що, починаючи з 1-го тижня застосування комплексу, у жінок основної підгрупи, на відміну від контрольної, зменшувалась бальна оцінка порушень апетиту, пам'яті, стомлюваності. Через 1 міс застосування Менопейс Оріджинал динаміка показників майже нормалізувалась, а найбільш відчутні результати спостерігались у жінок після 3-місячного застосування комплексу: зникли прояви зниження пам'яті та порушень апетиту. У пацієнток контрольної підгрупи бальна оцінка клімактеричних симптомів протягом спостереження мала негативну динаміку, а на 3-му місяці прогресували клінічні прояви стомлюваності, слізливості та зниження пам'яті.

Отримані в ході дослідження результати показали, що в 70% жінок

з природною менопаузою після 3-місячного застосування комбінованого комплексу Менопейс Оріджинал зникли клінічні симптоми клімактеричного синдрому, в 30% – значне поліпшення самопочуття; при хірургічній менопаузі зникли в 80% випадків прояви клімаксу, в 20% жінок спостерігалось значне покращення.

Таким чином, комбінований комплекс Менопейс Оріджинал є ефективним у лікуванні учасниць як з природною, так і з хірургічною менопаузою. Його застосування дає змогу жінкам адаптуватись у період гормональної перебудови організму, уникнути нейровегетативних змін, покращити самопочуття та якість життя, нормалізувати сон, апетит та ін.

## Висновки

1. Застосування комплексу Менопейс Оріджинал у жінок з природною менопаузою після 3 міс забезпечило зникнення клінічних симптомів клімактеричного синдрому в 70% випадків, значне поліпшення загального стану в 30%.

2. При хірургічній менопаузі через 1 міс застосування комплексу Менопейс Оріджинал у 4,5 раза рідше відмічались прояви пітливості, в 7 разів – приливів, ніж у контролі, через 3 міс – у 80% були відсутні прояви нейровегетативних та психоемоційних симптомів клімаксу, а в 20% – спостерігалось значне покращення.

3. Отримані результати дають підставу рекомендувати широке впровадження в практичну роботу комбінованого комплексу Менопейс Оріджинал у жінок з клімактеричним синдромом як при природній, так і при хірургічній менопаузі.

Список літератури знаходиться в редакції.

## Анкета-опитувальник для визначення симптомів менопаузи

Шкала А			
Перелік запитань	1 бал	2 бали	3 бали
Підвищення артеріального тиску >130/90 чи зниження <100/70 мм рт. ст.	130/90 або 100/70 мм рт. ст. (іноді)	140/90 або 100/70 мм рт. ст. (часто)	>140/90 або <100/70 мм рт. ст.
Головний біль	Рідко	Часто	Постійно
Запаморочення	Рідко	Часто	Постійно
Відчуття серцебиття в спокої	Рідко	Часто	Постійно
Самопочуття при підвищеній температурі тіла	Незначно порушене	Порушене	Різко порушене
Судоми чи парестезії (оніміння) кінцівок	Оніміння	Оніміння чи судоми	Майже постійно спостерігається оніміння, іноді – судоми
Сухість шкіри	Помірна	Середня	Виражена (шкіра лушиться, тріскається)
Пітливість	Звичайна	Надмірна	Надмірна, особливо виражена в нічний час
Набряклість	Обличчя	Обличчя і повік	Різних ділянок тіла (спостерігається постійно)
Прояви алергії	Нежить, чхання, сльозотеча	Почервоніння, кропив'янка	Виникають часто, іноді з'являється набряк Квінке
Підвищена збудженість	У межах норми	Швидко дратують	Постійно дратують
Сонливість	Зранку	Ввечері	Постійно
Порушення сну	При засинанні	Часті пробудження	Безсоння
Кількість приливів протягом дня	<10	10-20	>20
Кількість нападів ядухи протягом тижня	Рідко	1-2	>2

Шкала Б			
Перелік запитань	1 бал	2 бали	3 бали
Надлишкова вага	10 кг	10-20 кг	>20 кг
Цукровий діабет	Відсутній	Цукровий діабет 2 типу	Цукровий діабет 1 типу
Грудні залози	Поодинокі ущільнення в грудній залозі	Визначаються вузлики в тканині грудної залози	Фібroadенома
Щитовидна залоза	Не маю порушень діяльності щитовидної залози, не застосовую препарати, призначені для їх корекції	Періодично проходжу курси лікування з приводу порушень щитовидної залози	Постійно приймаю препарати для нормалізації стану щитовидної залози
М'язово-суглобовий біль	Рідко	Часто	Постійно
Спрага	Рідко	Часто	Постійно
Сухість піхви	Практично не турбує	Турбує, періодично посилюється	Постійні ріжучі відчуття і/або печіння та біль у сечовому міхурі

Шкала В			
Перелік запитань	1 бал	2 бали	3 бали
Стомлюваність	Втома при звичному навантаженні	Постійне відчуття втоми	Втома навіть за відсутності навантаження, під час відпочинку
Погіршення пам'яті	Не помічаю	Часто забуваю	Плутаю й постійно щось забуваю
Слізливість, нервова збудженість	Нормальний психоемоційний стан	Часті зриви	Постійні зриви
Зміна апетиту	Підвищення	–	Втрата
Нав'язливі ідеї	Підозрілість	Поява нових фобій	Небажання жити
Настрій	Часті зміни настрою	Депресія	Меланхолія
Лібідо (статевий потяг)	Зниження	Відсутність	Підвищення

Шкала А відображає нейровегетативний компонент клімактеричного синдрому.

Шкала Б вказує на наявність захворювань гормонального характеру, зумовлених клімактеричним синдромом.

Шкала В дозволяє оцінити психоемоційний компонент клімактеричного синдрому.

### Слабкий ступінь

Спостерігаються перші прояви дефіциту естрогенів. Чим раніше буде розпочато корекцію, тим швидше вдасться ліквідувати симптоми.

### Помірний ступінь

На фоні психоемоційних порушень з'являються урогенітальні симптоми, атрофія шкіри. Рекомендовані консультація та обстеження гінекологом.

### Тяжкий ступінь

Реєструються тяжкі ускладнення, проявами яких є підвищений тиск, венозна недостатність, остеопороз та ін. Необхідна серйозна комплексна терапія відповідно до призначень спеціаліста.

Підсумкова таблиця оцінки ступеня вираженості проявів клімактеричного синдрому			
Сумарний показник за шкалами	Слабкий ступінь	Помірний ступінь	Тяжкий ступінь
Шкала А	7-14	15-23	>23
Шкала Б	1-7	8-14	>14
Шкала В	1-7	8-14	>14

# Здоров'я<sup>®</sup> України<sup>®</sup>

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті

**www.health-ua.com**

повна версія всіх номерів  
медичної газети  
«Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні  
та всі тематичні  
номери



## ПЕРЕДПЛАТА НА 2016 РІК!

Здоров'я<sup>®</sup> України<sup>®</sup>

### 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"		Контролер:	Касир:
	Платник:	ВКФ "Приватбанк", Розрахунковий центр			
	Місце проживання:	Розрахунковий рахунок: МФО банку: 26000052613363			
	Отримувач:	ТОВ "Тематичний проект "Здоров'я України 21 сторіччя"			
	Код ЄДРПОУ:	38419785			
	Призначення та період платежу:	Розрахунковий рахунок: МФО банку: 26000052613363			
	Платник:	ТОВ "Тематичний проект "Здоров'я України 21 сторіччя"		Контролер:	Касир:
Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ "Тематичний проект "Здоров'я України 21 сторіччя"			
	Платник:	ВКФ "Приватбанк", Розрахунковий центр			
	Місце проживання:	Розрахунковий рахунок: МФО банку: 26000052613363			
	Отримувач:	ТОВ "Тематичний проект "Здоров'я України 21 сторіччя"			
	Код ЄДРПОУ:	38419785			
	Призначення та період платежу:	Розрахунковий рахунок: МФО банку: 26000052613363			
	Платник:	ТОВ "Тематичний проект "Здоров'я України 21 сторіччя"		Контролер:	Касир:
Повідомлення		Квитанція			

**И.Б. Вовк**, д. мед. н., профессор, руководитель отделения планирования семьи,  
**О.Ю. Борисюк**, к. мед. н., ст. научн. сотрудник отделения планирования семьи,  
**Н.Е. Горбань**, к. мед. н., ст. научн. сотрудник отделения планирования семьи,  
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

# Современные представления о гиперплазии эндометрия

**Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) представляют собой патологическую диффузную или очаговую пролиферацию слизистой оболочки матки с преимущественным поражением железистых структур и в меньшей степени ее стромального компонента.**

## Актуальность проблемы

В структуре гинекологических заболеваний на долю ГПЭ приходится от 15 до 50% (J.V. Lacey et al., 2010; R.L. Giuntoli et al., 2012; Н.А. Шешукова и соавт., 2011). В последние годы отмечен рост патологии эндометрия у женщин всех возрастных групп (G. Asmaz et al., 2014; К.А. Мартиросян и соавт., 2011). Причем до 40% женщин молодого возраста с ГПЭ подвергаются хирургическому лечению, что зачастую приводит к потере репродуктивной функции (M.G. Munro et al., 2011; С.Л. Trimble et al., 2012). Гиперплазия эндометрия (ГЭ) в 20-25% случаев является основой для формирования злокачественных опухолей эндометрия (S. Pennant et al., 2008; D. Daya, 2014; В.Н. Запорожан и соавт., 2012).

Факторами риска ГПЭ являются: возраст старше 35 лет, отсутствие беременностей, поздняя менопауза, раннее менархе, заболевания печени и желчного пузыря, аутоиммунные процессы, ожирение, курение, семейный анамнез рака эндометрия, яичников, толстого кишечника, ожирение и диабет II типа.

Согласно данным литературы, ведущее значение в этиопатогенезе ГПЭ отводится избыточной эстрогенной стимуляции, сочетающейся с недостаточностью прогестерона (X. Peng et al., 2009; A. Takreem et al., 2009; Н.И. Свиридова, 2009; Т.Ф. Татарчук и соавт., 2011), гормон-независимой пролиферации (В.И. Киселев и соавт., 2011), воспалению (T. Wang et al., 2011; А.Н. Стрижаков и соавт., 2011), снижению апоптозу (V. Chandra et al., 2011; Г.Е. Чернуха и соавт., 2013), патологическому неопластическому некрозу (B. Hvingel et al., 2012), а также нарушениям иммунного статуса в эндометрии (А.К. Witkiewicz et al., 2010; Н.А. Шешукова и соавт., 2012). Ключевыми звеньями реализации каскада данных механизмов являются процессы взаимодействия широкого спектра цитокинов: фактора некроза опухоли, хемокинов, интерферонов, факторов роста и др. (С. Wang et al., 2011; N. Eritja et al., 2013; О.В. Лысенко и соавт., 2011; Е.П. Коваленко и соавт., 2011). Эти цитокины, обладая рядом медико-биологических эффектов (таких, как регуляция иммунного ответа, участие в воспалительных реакциях, контроль апоптоза, пролиферация и ангиогенез), могут быть вовлечены в этиопатогенез ГПЭ (K. Kusakabe et al., 2009; B. Dobrzyska et al., 2011; P. Xuebing et al., 2011; Н.В. Колесникова и соавт., 2010; Е.П. Коваленко и соавт., 2012).

Основным методом для определения характера ГПЭ является морфологический – исследование гистологических препаратов соскобов эндометрия. Несмотря на длительную историю изучения этой патологии, среди патологов и гинекологов до настоящего времени отсутствует единое мнение относительно критериев оценки выраженности пролиферативных изменений эндометрия, что приводит к отсутствию универсальной клинико-морфологической классификации ГПЭ. В то же время осведомленность о морфологических признаках различных видов ГЭ является исключительно важной для своевременного выбора оптимальной индивидуализированной тактики ведения и прогноза течения заболевания.

## Вопросы классификации гиперплазии эндометрия

В течение длительного времени наиболее распространенной и приемлемой для отечественных морфологов и гинекологов остается «Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта», разработанная экспертами ВОЗ в 1975 г. Она включает две группы ГПЭ:

А. Доброкачественные:

1. Полип эндометрия.
2. Гиперплазия эндометрия.

Б. Атипическая гиперплазия эндометрия.

Наиболее дискуссионными по-прежнему остаются вопросы оценки малигнизации эндометрия и их терминологии. Впервые термин «атипическая гиперплазия эндометрия» для описания поражений слизистой оболочки матки, схожих с карциномой эндометрия, был предложен в 1948 г. E. Novak и F. Rutledge.

В 1993 г. Б.И. Железнов внес дополнения в классификацию ВОЗ (1975), которые касались доброкачественной

гиперплазии эндометрия и позволили выделить железистую (железисто-кистозную) гиперплазию, гиперплазию с секреторным превращением, гиперплазию базального слоя.

Особого внимания заслуживают вопросы терминологии, используемой для оценки различных видов ГПЭ. Так, согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), выделяют следующие ГПЭ:

N84. Полип женского полового органа.

N84.0. Полип тела матки. Полип эндометрия.

N85. Другие невоспалительные поражения матки, за исключением шейки матки.

N85.0. Железистая гиперплазия эндометрия: кистозная, железисто-кистозная, полиповидная.

N85.1. Аденоматозная гиперплазия эндометрия. Гиперплазия эндометрия атипичная (аденоматозная).

В 1994 г. ВОЗ была принята 2-я редакция классификации опухолей женской половой системы, согласно которой ГЭ делится на гиперплазию без клеточной атипичности и гиперплазию с клеточной атипичностью. В каждой группе выделяют простую гиперплазию с незначительными структурными изменениями желез и комплексную гиперплазию с нарушенной архитектоникой эндометрия.

По классификации ВОЗ (1994) выделяют следующие виды ГЭ:

1.1. ГЭ – пролиферация эндометриальных желез без цитологической атипичности:

1.1.1. Простая ГЭ.

1.1.2. Комплексная, или сложная (аденоматоз), ГЭ: отличается от простой ГЭ структурной перестройкой желез и пролиферацией желез эпителия.

1.2. Атипическая ГЭ – пролиферация эндометриальных желез с признаками цитологической атипичности:

1.2.1. Простая атипическая ГЭ.

1.2.2. Комплексная, или сложная, атипическая ГЭ:

имеет признаки клеточного и ядерного полиморфизма наряду с дезорганизацией эпителия эндометриальных желез.

Полип эндометрия в классификации ВОЗ (1994 г.) отдельно не выделен, ибо он трактуется как результат продуктивного хронического эндометрита, что требует адекватного противовоспалительного лечения.

В 1995 г. в работах R.J. Kurman и Н.Н. Norris была предложена морфологическая характеристика этих форм ГЭ. Для простой ГЭ без атипичности характерно увеличение числа желез и изменение их формы, незначительное изменение соотношения стромального и железистого компонентов при отсутствии цитологической атипичности. Комплексная (аденоматозная) ГЭ отличается от простой более выраженной пролиферацией и тесным расположением желез, которые приобретают сложную архитектуру и характеризуются папиллярными разрастаниями, а также более выраженным увеличением соотношения железистого и стромального компонентов.

Атипическая ГЭ предполагает наличие цитологической атипичности, которая заключается в отсутствии полярности, увеличении ядер и изменении их формы, повышении ядерно-цитоплазматического соотношения, определении нерегулярных комплексов хроматина. Выраженность изменений железистого компонента лежит в основе деления атипической ГЭ на простую и комплексную. Простая атипическая ГЭ встречается достаточно редко. Ее отличительным признаком является наличие атипичности клеток желез, хотя выраженные структурные изменения самих желез при этом отсутствуют. Клеточный атипизм часто сопровождается тканевым атипизмом. Поэтому в практике обычно встречается сложная атипическая гиперплазия (аденоматоз с атипичностью), при которой количество желез неправильной формы увеличено; располагаются они плотно. Эпителиальная выстилка желез имеет неровный внутренний контур, стратифицирована с утратой полярности, формирует внутрижелезистые выросты в виде подушек или участков вида «железа в железе». В отличие от аденокарциномы комплексная атипическая гиперплазия эндометрия характеризуется отсутствием стромальной инвазии.



И.Б. Вовк



Н.Е. Горбань

Существующая морфологическая классификационная схема эндометриальной гиперплазии основывается на множестве характеристик, включающих размер и форму желез, стратификацию и форму эпителиальных клеток, митотическую активность, изменения стромальных клеток, а также цитологические признаки, такие как размер и форма ядер, утрата полярности, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, неравномерность структуры хроматина. Большинство из этих признаков являются скорее качественными, нежели количественными, и вполне понятно, что при их оценке это нередко вносит элемент субъективности интерпретации полученных данных. Указанное обстоятельство в значительной степени объясняет низкую воспроизводимость диагноза атипической ГЭ, что выражается как в недооценке тяжести поражения, так и в его гипердиагностике.

В настоящее время многие исследователи считают возможным принципиальное деление ГЭ на две основные группы в зависимости от степени риска малигнизации. Согласно их мнению, степень риска во многом определяется морфологическим состоянием эндометрия и соответственно типом ГЭ, а классификация ВОЗ 1994 г., допуская излишне широкие возможности трактовки атипической гиперплазии в прогностическом плане, не всегда способна оптимально разделить пациентов по риску возникновения злокачественной трансформации для выработки более адекватной тактики их ведения. Слепые рандомизированные исследования с участием 6 независимых специалистов в области патоморфологии гинекологических заболеваний, посвященные вопросам воспроизводимости диагнозов гиперпластических изменений эндометрия в соответствии с критериями ВОЗ 1975 г. и 1994 г., продемонстрировали высокую частоту несовпадения диагнозов при использовании обеих классификаций. Это свидетельствует как о необходимости уточнения морфологических критериев гиперпластических процессов и предрактовых состояний эндометрия, так и указывает на важность дальнейшего совершенствования классификации этой группы заболеваний.

G.L. Mutter и соавт. (1997) предложили практически ориентированную классификацию патологии эндометрия, в которой к первой группе должны быть отнесены гиперплазии как таковые – доброкачественные состояния, которые отвечают на гормональную коррекцию и имеют незначительный риск озлокачествления. Для второй группы по аналогии с цервикальной интраэпителиальной неоплазией предложен термин Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN) – «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» (ЭИН), что отражает состояние с высоким риском трансформации в инвазивную карциному. Диагностические критерии ЭИН были разработаны с учетом проведения корреляции между гистопатологией и клиническими исходами, при изучении которых было выявлено, что у пациентов, имеющих диагноз ЭИН, в 41% случаев в течение одного года развилась эндометриальная карцинома, а у остальных пациентов риск развития рака эндометрия в будущем увеличился в 45 раз. В этом же исследовании приведены данные о том, что ретроспективный анализ гистологических заключений соскобов эндометрия 67 пациенток, имеющих эндометриальную карциному, выявлял ЭИН-изменения по предлагаемой классификации в 97% случаев и только в 78% – эндометриальную гиперплазию с атипичностью по классификации ВОЗ.

На сегодняшний день доказано, что простая и сложная неатипическая ГЭ являются результатом абсолютной или относительной гиперэстрогении, в то время как атипическая гиперплазия представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение с независимым от гормонального воздействия локальным ростом.

Морфологическим признаком ЭИН является железистое переполнение, при котором объем железистого компонента составляет более 55% в сочетании с клеточной атипией.

В результате такого подхода в 1999 г. появилась ЭИН-классификация, согласно которой простая и комплексная неатипическая ГЭ интерпретируются как эндометриальная гиперплазия (ЭГ), являясь результатом эстрогенной стимуляции, и, соответственно, хорошо поддаются гормональной терапии. Простая и комплексная атипические формы гиперплазии соответствуют понятию ЭИН и трактуются как предрак, требующий индивидуального подхода и нередко — хирургического лечения.

В основу ЭИН-номенклатуры положены следующие принципы:

- все виды предрака выделены в отдельную диагностическую категорию, отличающуюся от заболеваний, которые могут быть связаны с доброкачественным эффектом воздействия гормонов;
- термин «ЭИН» предложен на основании доказательств того, что все виды предрака эндометрия являются моноклональными и, следовательно, неопластическими и часто сочетаются с другими видами предрака женских половых органов;
- диагностика предрака эндометрия осуществляется путем использования гистологических диагностических критериев ЭИН;
- эндометрий, в котором отсутствуют изменения, определяемые как диагностические критерии ЭИН, и при этом отмечены обусловленные гиперэстрогенным влиянием вторичные признаки, оценивается как ЭГ;
- неопределенные случаи остаются в любой системе классификации.

При использовании понятия ЭИН, отражающего невозможность в ряде случаев четкого определения «точки» перехода гиперпластического процесса в неопластический, отсутствует прямое соответствие с предшествующим подклассом классификации ВОЗ. Компьютерная морфометрия гистологических изменений позволила разработать диагностические критерии ЭИН, которые могут быть использованы для постановки клинико-морфологического диагноза.

Необходимо отметить, что знание морфологических признаков и унификация терминологии гиперпластических процессов и минимальных карцином эндометрия важны не только для взаимопонимания между патологами и клиницистами, но и для корреляции отношений между патологоанатомами, о диагностических разногласиях которых известно мало. Однако частота расхождения мнений между патологоанатомами при исследовании одних и тех же микропрепаратов некоторых заболеваний может достигать 87%, что свидетельствует о трудностях воспроизводимости морфологического диагноза. Так, результаты исследования Н.М. Хмельницкой и соавт. (2004) показали, что при микроскопической диагностике атипической ГЭ по соскобам полости матки между патологоанатомами лечебных учреждений и специализированного онкологического диспансера существуют значительные диагностические разногласия. Процент расхождения диагнозов между этими учреждениями составил 93,2. Совпадение диагнозов атипической ГЭ отмечено лишь у 47 (6,8%) из 687 больных. При этом наибольшее количество расхождений (85,3%) относилось к категории ложноположительных.

По данным R.J. Zaino и соавт., воспроизводимость диагноза атипической ГЭ была более высокой (38%) и зависела от способа получения материала для морфологической оценки. При анализе диагностического соскоба эндометрия воспроизводимость была выше, чем при другом способе получения материала (например, вакуумной аспирации). Ряд патологов, работающих в области гинекологической онкологии, считают, что постановка диагноза атипической ГЭ по материалу биопсии эндометрия (выскабливания) крайне затруднительна и практически невозможна.

Современные генетические, биологические и гистологические данные указывают на необходимость введения в клиническую практику четкого разграничения терминов «доброкачественная ЭГ» и «ЭИН». Основным их отличием является отсутствие клеточной атипии при морфологическом исследовании субстрата.

Поэтому, по рекомендациям К.Г. Серебрянниковой и М.В. Самойлова (2008), на современном этапе вне зависимости от классификационных и терминологических нюансов в патоморфологическом заключении должны быть отражены следующие моменты:

- 1) наличие или отсутствие гиперплазии как таковой;
- 2) наличие аденоматоза (сложной гиперплазии) с указанием его диффузного или очагового характера;
- 3) наличие атипии (атипической гиперплазии, ЭИН) с указанием очагового или диффузного характера поражения и степени выраженности атипических проявлений.

Многочисленные исследования последних десятилетий доказали, что простые и комплексные неатипические ГПЭ являются результатом абсолютной или относительной гиперэстрогенности, в то время как атипическая ГЭ представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение с независимым от гормонального воздействия локальным ростом.

В настоящее время в специализированной литературе все шире используется так называемая ЭИН-номенклатура ГПЭ, с учетом которой атипические формы (ЭИН) рассматривают как предрак. Неатипические формы интерпретируют как ЭГ в результате эстрогенной стимуляции, которая хорошо поддается гормональной терапии.

Гистологическим признаком ЭИН является железистое переполнение, то есть уменьшение объемного соотношения стромы желез (при ЭГ объем железистого компонента составляет более 55%). Соответственно, первым ключевым диагностическим признаком является фокальное изменение желез (величина фокуса должна быть не менее 1 мм в диаметре), при этом в пределах зоны неоплазии стромы составляет менее 45% от общей площади измененной ткани. Вторым признаком — атипия эпителия неопластических желез. Таким образом, адекватная клиническая трактовка результатов гистологического исследования эндометрия чрезвычайно важна не только для оценки потенциального онкориска, но и как метод опосредованного определения гормонального гомеостаза и реакции органов-мишеней.

С учетом современных представлений об этиологии и патогенезе, клиническом течении и прогнозе ГПЭ в 2014 г. ВОЗ была предложена новая классификация, которая включила не только ранее описанные категории (ЭИН и ЭГ), но и результаты генетических исследований, что позволило рассматривать патологию в свете современного понимания молекулярно-генетических механизмов формирования новообразований эндометрия. Выделение только двух категорий ГПЭ (без атипии и с атипией) — ЭИН и ЭГ — значительно упростило терминологию и понимание проблемы для клинициста.

Согласно классификации ВОЗ (2014), гиперплазия с низкой вероятностью малигнизации ЭГ включает простую, а также комплексную неатипическую ГЭ и характеризуется низким уровнем соматических мутаций в отдельном расположенных железах, не окрашивается гематоксилин-эозином. Железы плотно прилегают друг к другу с потерей стромы между ними. Другой важный признак этого вида гиперплазии — повышенная структурная сложность желез с многочисленными латеральными и внутрижелезистыми выступами эпителия в просвет желез и строме. В железах обычно наблюдается более выраженная многорядность эпителия, чем в случае простой гиперплазии. Соприсутствие инвазивного рака эндометрия составляет менее 1%.

ЭИН, характеризующаяся уменьшением объема стромы и клеточной атипией, которую относят к предраковому состоянию, включает простую, а также комплексную атипическую ГЭ. Основным признаком ЭИН является наличие многих генетических изменений, микросателлитная нестабильность, инактивация *PAX2*, мутация *PTEN*, *KRAS* и *CTNNB1* ( $\beta$ -катенин). Простая атипическая железистая ГЭ отличается от простой и комплексной неатипической гиперплазии наличием атипии клеток желез, что проявляется потерей полярности расположения и необычной конфигурацией ядер, которые часто приобретают округлую форму. Ядра клеток при данном виде гиперплазии — полиморфные, и в них нередко выделяются большие ядрышки. Этот вариант атипической гиперплазии встречается достаточно редко. Комплексная атипическая ГЭ характеризуется выраженной пролиферацией эпителиального компонента, которая сочетается с тканевой и клеточной атипией без инвазии базальной мембраны железистых структур. Железы теряют обычную для нормального эндометрия регулярность расположения, они крайне разнообразны по форме и размерам. Выстилающий желез эпителий состоит из крупных клеток с полиморфными, округлыми или вытянутыми ядрами с нарушенной полярностью и многорядностью их расположения. Соприсутствие инвазивного рака эндометрия составляет менее 25–59%.

#### Патогенетические механизмы развития гиперплазии эндометрия

Согласно данным разных авторов, выделяют следующие звенья патогенеза ГПЭ:

- избыточная эстрогенная стимуляция эндометрия на фоне недостаточности прогестеронового воздействия (И.В. Кузнецов, 2009);
- приобретение отдельными клетками эндометрия пролиферативной автономии путем нарушения сигнальной трансдукции, в том числе металлопротеиназ, в частности MMP-9 и CD1, и угнетения процессов апоптоза

в целом (Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник, 2009; М. Paulouskaya, L. Hutsikava, 2016). Выявлена зависимость между активностью металлопротеиназ и апоптозом эндометрия;

- резистентность к терапии прогестинами вследствие дисфункции рецепторов плазматических мембран и митохондриального аппарата клеток эндометрия (И.В. Кузнецов, Г.Т. Сухих, S. Wang et al., 2009);

- нарушение тканевого ремоделирования и гистологической дифференциации клеток эндометрия с возникновением озлокачествления процессов неоплазии под воздействием дисметаболизации матричных металлопротеиназ (F. Amant, P. Moerman, 2010).

Согласно современным представлениям, гиперэстрогенность может быть обусловлена:

- избыточной периферической конверсией андрогенов в эстрогены при ожирении, особенно висцеральном, характеризующемся наибольшим ферментным потенциалом, обеспечивающим ароматизацию;
- наличием гормонопродуцирующих опухолей яичников;
- нарушением инактивационной и белковосинтетической функции печени, приводящей к увеличению биологически активной фракции стероидных гормонов;
- патологией надпочечников;
- гиперинсулинемией.

Ожирение рассматривают как независимый фактор риска развития гиперплазии и рака эндометрия. В жировой ткани происходит ароматизация андростендиона в эстрон, увеличивающаяся с возрастом, а эстрон активно превращается в эстрадиол.

Гиперэстрогенность в настоящее время рассматривается как основная, но не единственная причина возникновения пролиферативных процессов эндометрия. В основе развития ГЭ также лежат нарушения процессов пролиферации и апоптоза клеток, которые регулируются клеточными и внеклеточными компонентами на молекулярном уровне. Причем влияние половых стероидов на развитие опухолевого процесса эндометрия реализуется в большей степени путем стимуляции клеточной пролиферации, чем посредством действия на процессы апоптоза. В этой связи факторы, способствующие повышению клеточной пролиферации в миометрии и эндометрии, следует рассматривать как факторы риска развития патологических процессов в матке.

В ряде исследований показана возможность инициации ГПЭ под воздействием экзогенных эстрогенов. Так, монотерапия синтетическими эстрогенами, их метаболитами и селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов в течение длительного времени может привести к стимуляции пролиферативной активности клеток эндометрия (L.E. Hann et al., 2001; Л.В. Ткаченко и соавт., 2009).

Гиперплазия клеток как ответ на действие определенного патологического стимула приводит к адапционным изменениям в эндометрии, а в связи с особенностями генотипа эти изменения могут приобретать патологический характер.

С другой стороны, пролиферацию клеток эндометрия могут вызывать:

- дисгормональные прогестерон/эстрогеновые нарушения путем индуцирования факторов роста и их рецепторов, регулирования процессов ангиогенеза (R.A. Nowak, 2000; Н.А. Шешукова и соавт., 2012);
- травматические повреждения клеток, вследствие индуцирования факторов, стимулирующие рост стромы, и протеолитических ферментов, разрушающих экстрацеллюлярный матрикс;
- вирусные заболевания, ингибирующие апоптоз вследствие ускорения трансформации поврежденных клеток (G.L. Mutter et al., 2007, А.И. Ищенко и соавт., 2008). Значение апоптоза в развитии ГПЭ показано в работах W.K. Chan и соавт. (1995), O. Bozdogan и соавт. (2002), Г.Т. Сухих и соавт. (2005), Т.В. Слукиной и соавт. (2008);
- другие факторы.

Установлено, что в регуляцию клеточной пролиферации вовлечены не только эстрогены, но и другие биологические амины (мелатонин, нордреналин, паратгормон, брадикинин, инсулин, гистамин, простагландин, серотонин, гастрин), хориогонин и другие пептиды, которые вырабатываются клетками эндокринной APUD-системы (O.V. Лысенко, 2008). При этом доказано, что в неизменном эндометрии апудоциты, как правило, отсутствуют или могут содержаться в малых концентрациях, тогда как при аденокарциноме и диффузной гиперплазии их концентрация может увеличиваться в 20 и 5 раз, соответственно (А.Н. Стрижаков и соавт., 2011).

Таким образом, в основе развития ГПЭ лежат сложные многоэтапные, гормональные, пролиферативно-апоптотические воспалительные механизмы.

Продолжение на стр. 72.

**И.Б. Вовк**, д. мед. н., профессор, руководитель отделения планирования семьи, **О.Ю. Борисюк**, к. мед. н., ст. научн. сотрудник отделения планирования семьи, **Н.Е. Горбань**, к. мед. н., ст. научн. сотрудник отделения планирования семьи, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

## Современные представления о гиперплазии эндометрия

Продолжение. Начало на стр. 70.

### Диагностика и лечение ГЭ

Клинически ГПЭ могут проявляться менометроррагией. В 10-30% случаев ГЭ протекает бессимптомно, что служит предпосылкой для поздней диагностики предрака и рака эндометрия, поэтому женщинам из группы риска развития рака эндометрия даже без клинических проявлений рекомендуется скрининговое ультразвуковое обследование гениталий не менее 2 р/год.

К основным задачам диагностики относятся: выявление гиперпластического процесса и клиническая интерпретация результатов гистологического исследования эндометрия; установление гормональной зависимости гиперпластического процесса и оценка особенностей гормонального дисбаланса у данной конкретной женщины.

Для диагностики патологических процессов в эндометрии, выбора метода лечения и определения дальнейшего прогноза сейчас в основном используется ультразвуковая, эндоскопический и гистологический методы исследования. Полип эндометрия как диагностическая находка может быть выявлен при рентгенологическом исследовании проходимости маточных труб пациенток с бесплодием.

Одной из задач современной науки является поиск генетических маркеров онкологических заболеваний, которые позволят не только распознавать опухолевый процесс, но и выявлять пациенток, предрасположенных к возникновению злокачественных новообразований.

Перспективным, но малоизученным направлением в исследовании патологии эндометрия на молекулярном уровне является определение наличия метилирования гена *ESR* и микросателлитной нестабильности (*microsatellite instability – MSI*) различных локусов генома. Определение метилирования гена *ESR* и *MSI* позволит определить факторы риска развития у женщин с определенным фенотипом различной патологии эндометрия (гиперплазия, полипы и др.). Наличие или отсутствие таких прогностических факторов, как метилирование гена *ESR* и *MSI*, позволит индивидуализировать подходы к методам лечения (гормонотерапия, абляция эндометрия, гистерэктомия и др.), выработать новые алгоритмы лечения больных с патологией эндометрия, оценить эффективность и целесообразность различных методов терапии, а также определить вероятность малигнизации процесса (В.Н. Запорожан и соавт., 2012; Т.Ф. Татарчук и соавт., 2015; V. Karountzos et al., 2016).

К.М. Cornet и соавт. (2016) выявили прямую зависимость между высокими уровнями  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназой 1-го типа (*HSD17B1*) и раком эндометрия ( $p=0,007$ ), что позволяет рассматривать его в качестве потенциального прогностического маркера.

Одним из основных методов ранней диагностики ГПЭ является ультразвуковое исследование, диагностическая ценность которого особенно возрастает при бессимптомном течении патологии. При диагностике ГЭ предпочтительно использование трансвагинальной эхографии, в ходе которой, кроме определения толщины эндометрия и эндометриально-маточного коэффициента (ЭМК) – отношение толщины эндометрия к величине переднезаднего размера матки – следует обязательно оценивать однородность структуры, особенности эхогенности и контуров М-эхо. В ранней доклинической диагностике ГПЭ для определения показаний к гистологическому исследованию не утратила своей актуальности ультразвуковая диагностика, преимущественно трансвагинальная эхография с проведением доплерографических

и доплерометрических исследований эндометрия, количественной оценки его кровоснабжения.

Важным этапом диагностики ГПЭ служит забор материала, поскольку окончательным является гистологический диагноз. В этом контексте особую значимость приобретают способы гистероскопической визуализации эндометрия, диагностическая ценность которых позволяет определять их особенности и локализацию, контролировать качество диагностического выскабливания с прицельным удалением возможных остатков гиперплазированного эндометрия, полипов при минимальном травматизме здоровой ткани и выполнять внутриматочные операции с применением электро- и лазерной хирургии.

Преимуществом гистероскопии является возможность ее использования в амбулаторных условиях. Панорамная гистероскопия обеспечивает прямой осмотр всей полости матки и помогает установить топографическую связь выявленных аномалий в отношении всего эндометрия, что помогает дифференцировать субмукозные миомы, полипы и региональные утолщения эндометрия, дает возможность оценить сосудистый рисунок эндометрия. Использование двойного канала обеспечивает проведение хирургических манипуляций.

Основным методом получения образцов эндометрия для гистологического исследования является фракционное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки, возможности которого значительно увеличиваются при использовании гистероскопии, проведенной за 7 дней до очередной менструации.

Золотым стандартом в диагностике внутриматочной патологии на современном этапе является диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием соскоба. По данным Л.А. Ашрафьяна (2004), чувствительность метода составляет 93,8%, специфичность – 91,3%.

В Европе одной из наиболее распространенных диагностических манипуляций в практике гинеколога является аспирационная (Пайпель) биопсия эндометрия. По точности диагностики патологических изменений эндометрия аспирационная биопсия не уступает диагностическому выскабливанию. Чувствительность метода составляет 62,5-91,5%, специфичность – 94%, ложноположительные результаты встречаются в 31% случаев, ложноотрицательные – 7,9%. Необходимо отметить, что этот метод имеет следующие существенные преимущества: может производиться амбулаторно; является малоболезненной процедурой; длительность проведения манипуляции менее одной минуты; вызывает минимальную травматизацию, поскольку не требует расширения цервикального канала; позволяет получить ткань из любых отделов полости матки; снижает риск воспалительных осложнений.

На начальном этапе диагностического алгоритма осуществляются:

- комплексная оценка данных анамнеза;
- определение гормонального статуса пациентки;

- выявление степени гормонозависимости ГПЭ: оценка клинических симптомов прогестероновой недостаточности (прибавка массы тела, слабость, снижение либидо, депрессия, головная боль, артралгия, перемены настроения) и относительной эстрогенной доминантности (гипертензия, задержка соли и воды, отеки, повышенная свертываемость крови, гинеоидное ожирение, аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом, мастодиния, гиперпролиферация эпителия протоков молочных желез, различного вида мастопатии);

- анализ данных исследования общего статуса каждой больной с подозрением на ГПЭ и результатов общего, а также бимануального гинекологического обследования;

- оценка симптоматики у пациенток с ГПЭ, указывающей на наличие того или иного преморбидного состояния, способствующего развитию и поддержанию патологических изменений в эндометрии (дисгормональные нарушения метаболизма гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, экстрагенитальные обменно-эндокринные нарушения).

На следующем этапе диагностического поиска проводятся лабораторные исследования (общий анализ крови с формулой, определение количества тромбоцитов и ретикулоцитов, тест на беременность, коагулограмма, антиген фактора Виллебранда при отягощенном семейном анамнезе, тест на толерантность к глюкозе при отягощенном семейном анамнезе; определение уровня тиреотропного, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, прогестерона, индекса свободного тестостерона, концентрации дегидроэпиандростерон-сульфата,  $17$ -оксипрогестерона, пролактина, кортизола в суточной моче; бактериологическое и бактериоскопическое обследования на инфекции, передающиеся половым путем, у сексуально активных пациенток).

Заключительный этап диагностического алгоритма включает:

- забор ткани эндометрия или взятие аспирата из полости матки;
- раздельное выскабливание слизистой канала шейки и тела матки;
- гистероскопию по показаниям;

- цитологическое или патогистологическое исследование (ПГИ) эндометрия; если при клинической интерпретации результатов гистологического исследования эндометрия находят злокачественный процесс, следует определить локализацию метастазов с помощью ядерно-магнитно-резонансной томографии, лимфографии и др.

В связи с широким внедрением в клиническую практику гормональной терапии при клинической интерпретации морфологических исследований следует учитывать ятрогенные изменения эндометрия. Доминирование гестагенов является причиной развития неполноценной секреции, неравномерной атрофии, нерегулярной регенерации, очаговой стромальной гиперплазии и даже очаговой аденоматозной гиперплазии. Высокие концентрации прогестерона на фоне повышенного уровня эстрогенов способствуют инволютивным изменениям в железах и строме или же к прецидуальным изменениям стромы эндометрия. Данная картина может наблюдаться при применении высокодозированных комбинированных гормональных контрацептивов в увеличенных дозах по гемостатической схеме. Высокие дозы эстрогенов на фоне сниженной продукции приводят к чрезмерной пролиферации и кистозному расширению желез, к недоразвитию стромы, что способствует преобладанию железистого компонента, то есть возникновению гиперплазии.

Лечение пациенток с ГПЭ согласно протоколу, утвержденному Приказом МЗ Украины от 31.12.2004 г. № 676, включает следующие этапы:

I этап – удаление измененного эндометрия с последующим морфологическим исследованием. Детализация дальнейшей тактики лечения проводится в зависимости от вида патологии эндометрия.

Как уже отмечалось выше, наиболее распространенным методом диагностики и лечения ГПЭ является фракционное выскабливание стенок матки с гистологическим исследованием соскоба. Однако в последние годы многие авторы подчеркивают относительно невысокую диагностическую ценность этого метода и настоятельно рекомендуют применение гистероскопии, информативность которой достигает 94,5%. Преимуществом гистероскопии является визуализация изменений, характерных для данного вида патологии, и возможность целенаправленного забора материала для ПГИ.

Традиционная тактика лечения больных с гиперплазией слизистой оболочки тела матки предусматривает проведение гормональной терапии в течение 3 мес с последующим гистологическим исследованием полного соскоба слизистой. При отсутствии клинического и/или морфологического эффекта консервативного лечения



Рис. 1. Полип эндометрия при метросальпингографии

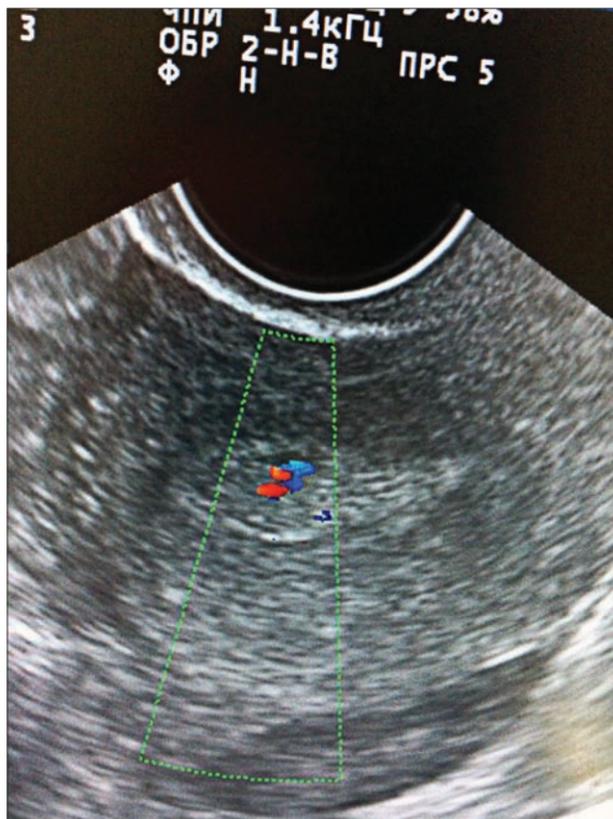


Рис. 2. Полип эндометрия при доплерографии

показано хирургическое вмешательство. Во многом эффективность гормональной терапии зависит от типа гормонального средства, назначаемого врачом. Однако, несмотря на успехи современной гормональной терапии, оперативное вмешательство по-прежнему остается ведущим методом лечения пациенток с гиперплазией слизистой тела матки.

При стойких рецидивирующих ГПЭ, особенно развивающихся на фоне заболеваний желез внутренней секреции, ожирения, гипертонической болезни, заболевания печени, применяют хирургическое лечение. Основным его методом у больных с ГПЭ считалась гистерэктомия. В последнее время отмечается тенденция к повышению хирургической активности при данной патологии. В некоторых странах Европы и Северной Америки значительно чаще, чем это принято, прибегают к радикальному оперативному вмешательству, особенно у женщин старше 40 лет. Так, в Великобритании ежегодно выполняется до 100 тыс. гистерэктомий. При этом частота послеоперационных осложнений составляет 9%, из них 1% являются достаточно тяжелыми. Летальность при этом достигает 0,8 на 1000 больных. В некоторых случаях рекомендуют абляцию эндометрия как альтернативу гистерэктомии при лечении таких пациенток.

Среди эндохирургических методов лечения пациенток с ГПЭ наибольшее распространение получила электрохирургическая гистерорезектоскопия. Электрохирургическое воздействие на слизистую тела матки, более известное как «абляция эндометрия», объединяет различные методы воздействия на эндометрий – непосредственно деструкцию слизистой с помощью электродов с широким основанием или ее резекцию с применением электрода-петли.

Электрохирургическая гистероскопия и гистерорезектоскопия представляют собой наиболее современные методы хирургического лечения больных с ГПЭ, субмукозной миомой матки, внутриматочными сращениями и перегородками. С внедрением в клиническую практику гистерорезектоскопии частота радикальных операций по поводу маточных кровотечений снизилась на 30–40%. Резектоскоп работает от монополярного тока, поэтому при использовании данного инструмента надо применять неэлектролитную, непроводящую расширяющую среду, которая при попадании в системный кровоток не вызовет выраженных нарушений гомеостаза. Резектоскоп состоит из петельного и пунктирующего электродов, а также устройства, имеющего на конце вращающийся шарик или цилиндр. Все три электрода могут быть использованы для абляции эндометрия. Петельный электрод служит для удаления полипов и биопсии эндометрия. При удалении эндометрия используют режущую петлю резектоскопа и вращающийся электрод или коагулирующую петлю. Одни хирурги соскабливают ткань эндометрия режущим электродом-петлей, другие – удаляют ее вращающимся шаровым или цилиндрическим электродом. В настоящее время разработаны гибкие и полужесткие инструменты, позволяющие врачу произвести более тонкие операции в полости матки.

Резекция слизистой обеспечивает глубокое иссечение эндометрия, включая окружающие пласты мышечной ткани, и предусматривает возможность получения материала для гистологического исследования. В то же время данная методика сопряжена с высоким риском осложнений.

Для обеспечения непосредственного визуального контроля и доступа к полости матки при выполнении гистероскопических хирургических вмешательств используется биполярная гистерорезектоскопическая система.

Абляция эндометрия электродом с широким основанием абсолютно безопасна в отношении таких серьезных осложнений, как ранение маточных сосудов и перфорация матки, однако не позволяет получить ткань для морфологического анализа. Термическая абляция эндометрия по сравнению с характеристиками электродной или лазерной абляции более проста в выполнении и не менее эффективна.

Достижением современной техники являются устройства для внутриматочной аппликации термической энергии. Существует несколько разновидностей таких аппликаторов, выполняющих свою функцию с помощью специальных шариков, которые наполняются жидкостью, прогревающейся расположенной в центре шарика спиралью. Использование этих систем эффективно при патологии эндометрия с целью уничтожения его избыточного слоя путем воздействия термической энергии.

Частота аменореи после абляции эндометрия колеблется от 9 до 60%. Согласно данным зарубежной литературы, беременность после абляции эндометрия наступает в 0,24–0,7% случаев. Риск наступления беременности возрастает у женщин с овulatoryными циклами, не использующих контрацепцию.

В последние годы ведется поиск и разработка способов безопасной доставки лазерной энергии к патологическим участкам эндометрия. Применяется диодный лазер для деструкции эндометрия у пациенток с менорагиями, так называемая эндометриальная лазерная внутриматочная термальная терапия (Endometrial Laser Intrauterine Thermal Therapy – ELITT). Лазерное излучение достигает всех участков полости матки, включая труднодоступные зоны, такие как устья маточных труб (что не всегда удается с помощью электрохирургической гистерорезектоскопии). При гистологическом исследовании макропрепаратов (матка) выявляется полное разрушение эндометрия и прилегающих к нему участков мышечной ткани на протяжении 1–3,5 мм под воздействием рассеянного диодно-лазерного излучения. Отдаленные результаты ELITT показывают, что у 62% больных с рецидивирующими маточными кровотечениями наступает аменорея, у 38% – менструации приобретают скудный характер. Современный взгляд на использование лазерной терапии окончательно не определен.

II этап – гормональная терапия, направленная на супрессию эндометрия с применением гестагенов и/или агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Длительность терапии – 6 мес с повторным гистологическим исследованием каждые 3 мес (при простой гиперплазии возможна гистология через 6 мес при отсутствии ультразвуковых критериев гиперплазии). При наличии гиперплазии через 3 мес лечения – коррекция терапии, а при атипичной гиперплазии – лечение у гинеколога-онколога.

Согласно действующему клиническому протоколу, гормонотерапия проводится в репродуктивном периоде, а в пери- и постменопаузе – только при неатипичных формах ГПЭ.

Используются следующие группы препаратов.

Гестагены:

– дидрогестерон (дуфастон) – при неатипичной ГЭ в репродуктивном возрасте с 5-го по 25-й день в дозе 20–30 мг/сут;

– медроксипрогестерона ацетат (Депо-Провера) – до 40 лет по 200–400 мг в/м 1 р/нед, 41–50 лет по 400 мг в/м 1 р/нед;

– 12,5% 17-оксипрогестерона капронат – до 40 лет по 500 мг в/м 2 р/нед, 41–50 лет по 500 мг в/м 3 р/нед).

Агонисты ГнРГ:

– гозерелин (Золадекс) – 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней;

– бусерелин (Бусерелин-депо) – 3,75 мг п/к 1 раз в 28 дней;

– бусерелин спрей назальный – 900 мг/сут непрерывно на протяжении всего курса лечения, курс лечения – 4–6 мес;

– трипторелин (Декапептил Депо) – 3,75 мг п/к 1 раз в 28 дней.

В последнее время появились сообщения о перспективном применении нового синтетического прогестина линестренола для лечения женщин с ГПЭ, который продемонстрировал более высокие показатели по подавлению пролиферации в эндометрии (56%) в сопоставлении с медроксипрогестерона ацетатом (36,7%) и норэтистероном (37%) в сравнительном рандомизированном проспективном исследовании 82 пациенток с ГПЭ без атипии.

По данным Кокрановского сообщества доказательной медицины при медикаментозном лечении гиперплазии без атипии эффективно назначение прогестагенов в непрерывном режиме перорально или локально (внутриматочная система с левоноргестрел (ЛНГ-ВМС) – Мирена спираль внутриматочная 20 мкг/сут). Согласно этим данным, ЛНГ-ВМС должна быть первой линией медикаментозного лечения, поскольку по сравнению с пероральным назначением прогестагенов обеспечивает более высокую скорость регрессии заболевания с более благоприятным профилем кровотечений и меньшим количеством побочных эффектов (уровень доказательности – А).

III этап – оптимизация гормонального статуса с целью предупреждения дальнейшего развития гиперэстрогемии.

При необходимости сохранения репродуктивной функции с целью восстановления двухфазного менструального цикла у женщин репродуктивного возраста применяются комбинированные оральные контрацептивы с гестагеном, обладающим антипролиферативным действием на эндометрий, и локальная гестагенная гормонотерапия (левоноргестрел-выделяющаяся внутриматочная система).

В климактерическом периоде – менопауза, при необходимости с использованием агонистов ГнРГ, а при показаниях к ЗГТ – монофазные препараты, содержащие гестаген с выраженным антипролиферативным эффектом либо применение ЗГТ на фоне локальной гормонотерапии.

IV этап – диспансерное наблюдение в течение 5 лет после эффективной гормональной терапии и 6 мес после оперативного лечения (УЗИ органов малого таза 2 р/год).

В связи с тем, что ныне действующий протокол ведения женщин с ГПЭ был принят более десяти лет назад и не пересматривался с появлением новых данных, некоторые его позиции не соответствуют современным рекомендациям. По сообщению Т.Ф. Татарчук (2015), в настоящее время мультидисциплинарной рабочей группой, утвержденной приказом МЗ Украины от 19.02.2015 г., проводится работа по подготовке новой версии медицинского стандарта оказания помощи при ГПЭ с учетом рекомендаций АCOG и SGO от 2015 г., согласно которым пациенткам с ГПЭ без атипии на II этапе назначается консервативная терапия гестагенами (пероральные гестагены, левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система – ЛНГ-ВМС). Также допустима резектоскопическая абляция эндометрия.

Таким образом, возможности современной диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия постоянно совершенствуются, открывая новые перспективы их лечения. Залогом успеха лечения гиперпролиферативных процессов эндометрия является правильная интерпретация результатов гистологического исследования и понимание этиологии и патогенеза выявленных изменений. Важными этапами диагностического процесса являются ультразвуковое трансвагинальное исследование, доплерометрия, гистероскопия, а также применение унифицированных современных классификаций ГЭ. Перспективным является применение генетических диагностических методик, позволяющих прогнозировать течение процесса, а также выбор тактики лечения.

## Література

1. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia / J.V. Lacey, M.E. Sherman, B.B. Rush [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, № 5. – P. 788–792.
2. Stage I noninvasive and minimally invasive uterine serous carcinoma: comprehensive staging associated with improved survival / R.L. Giuntoli, M.A. Gerardi, A.V. Yemelyanova [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 273–279.
3. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 10–15.
4. Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women – a high risk group? / G. Acemaz, H. Aksoy, E. Albayrak [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer Prev. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 195–198.
5. Комплексное лечение гиперпластических процессов эндометрия у больных периода пре- и постменопаузы / К.А. Мартиросян, И.В. Караченцова, А.П. Политова [и соавт.] // Вестник РГМУ. – 2011. – Спец. вып. № 2. – С. 109–112. – (Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии: материалы V междунар. конф. молодых ученых, Москва, 20 мая 2011 г.).
6. The Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding: summary of an Agency for Health Research and Quality-sponsored randomized trial of endometrial ablation versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding / M.G. Munro, K. Dickersin, M.A. Clark [et al.] // Menopause. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 445–452.
7. Management of endometrial precancers / C.L. Trimble, M. Method, M. Leitao [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 120, № 5. – P. 1160–1175.
8. Pennant S. Endometrial atypical hyperplasia and subsequent diagnosis of endometrial cancer: a retrospective audit and literature review / S. Pennant, S. Manek, S. Kehoe // J. Obstet. Gynaecol. – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 632–633.
9. Daya D. Endometrial hyperplasia and carcinoma with superimposed secretory changes: a double whammy / D. Daya // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2014. – Vol. 33, № 2. – P. 105–106.
10. Гинекология. Руководство для врачей. / Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. – Москва, 2008. – 840 с. 11. Железнов Б.И. Опухоли женского полового тракта. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство. // Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. – М. Медицина, 1993.
12. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия / И.В. Кузнецова. – Москва, 2009. – 48 с.
13. Международная гистологическая классификация опухолей № 13. Пуулсен Г.Е., Тейлор К.У., Собин Л.Г. Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта. – ВОЗ, Женева, 1981.
14. Хмельницкая Н.М. Трудности и ошибки диагностики атипичной гиперплазии эндометрия / Хмельницкая Н.М., Нейштадт Э.Л., Халимджанов З.К. // Арх. пат. – 2006. – Вып. 6. – С. 39–42.
15. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О.К. Хмельницкий. – СПб.: SOTIS, 2000. – 333 с.
16. Kurman R.J. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. / R.J. Kurman, H.J. Norris // Blaustein's pathology of the female genital tract / ed. by R.J. Kurman – 5th ed. – New York, 1995. – P. 411–437.
17. Mutter G.L. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia / Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P.A. [et al.] // Int. J. of Gyn. Pathol. – 2007. – Vol. 26, № 2. – P. 103–114.
18. Orbo A. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway / Orbo A., Baak J.P., Kleivan I. [et al.] // J. of Clin. Pathol. – 2000. – Vol. 53, № 9. – P. 697–703.
19. Silverberd S.G., Kurman R.J., Nogales F. // WHO Classifications of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the Breast and female genital organs / Eds F.A. Tavassali, P. Deviler. – Lyon, 2003. – P. 33–37.
20. Skov B.G., Broholm, Engel U. [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. – 1997. – Vol. 16. – P. 33–37.
21. Zaino R.J. Reproducibility of the Diagnosis of Atypical Endometrial Hyperplasia / Zaino R.J., Kanderer J., Trimble C.L. // Cancer. – 2006. – Vol. 106. – P. 804–811.
22. Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф., Дубинина В.Г., Косей Н.В. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.
23. Татарчук Т.Ф., Калугина Л.А. К вопросу о лечении гиперплазии эндометрия // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 2 (4). – С. 88–92.
24. Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В., Тутченко Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? // Репродуктивная эндокринология. – 2015. – № 5 (25). – С. 7–13.



## Екстрагенітальна патологія та вагітність: ПРАКТИКУМ

**А.Ю. Лиманська**, к. мед. н., провідний науковий співробітник,  
**Ю.В. Давидова**, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології,  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

# Особливості корекції порушень серцевого ритму під час вагітності

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів

**Порушення серцевого ритму у жінок вперше виникають переважно під час вагітності. Появі аритмій сприяють фізіологічні зміни, що відбуваються в організмі в цей період, а саме: збільшення об'єму циркулюючої крові майже на 50%, підвищення на 20-25% частоти серцевих скорочень, зростання концентрації естрогенів та прогестерону, внаслідок чого підвищується чутливість кардіоміоцитів до ендогенних катехоламінів, змінюється реактивність вегетативної системи, збільшується серцевий викид.**

Порушення серцевого ритму під час вагітності найчастіше проявляються у вигляді екстрасистолічної аритмії. Пароксизмальні надшлуночкові (атріоventрикулярні) тахікардії спостерігаються у 20-44% вагітних жінок. Хоча більшість аритмій є доброякісними, вони можуть спричинити розвиток шлуночкової (ventрикулярної) тахікардії, тому в пацієнок слід виключити органічне ураження серця.

Майже 50% порушень серцевого ритму під час вагітності виникають на тлі органічного ураження серця й потребують медикаментозної корекції. Усі антиаритмічні препарати, використовані під час вагітності, слід розглядати як фетотоксичні. Ризик тератогенності є найвищим у першому триместрі вагітності, однак і на більш пізніх строках антиаритмічні препарати можуть чинити небажаний вплив на ріст і розвиток плода, а також підвищують ризик проаритмогенної дії.

### Атріоventрикулярна вузлова і ventрикулярна тахікардія

При розвитку за наявності додаткових шляхів проведення імпульсу їх можна купірувати через стимуляцію блукаючого нерва. Призначення аденозину внутрішньовенно рекомендується як метод вибору, якщо стимуляція блукаючого нерва не дозволяє усунути епізоди надшлуночкової тахікардії. За неефективності аденозину рекомендується внутрішньовенне введення бета-блокаторів. Профілактична антиаритмічна терапія призначається тільки в тих випадках, коли жінка погано переносить симптоми серцевої аритмії або в неї розвиваються порушення гемодинаміки. У цьому разі препаратами терапії I-ї лінії вважають дигоксин або кардіоселективний бета-адреноблокатор (метопролол); можливо використання

сotalолу, флекаїніду або пропafenону. Препарати, що блокують атріоventрикулярне проведення, не слід призначати пацієнткам із синдромом передчасного збудження, який визначається на ЕКГ у стані спокою. Катетерна абляція під час вагітності показана в разі, якщо антиаритмічна терапія є неефективною.

### Передсердна тахікардія

Лікування передсердної тахікардії під час вагітності зазвичай є досить складним, враховуючи резистентність цього порушення до антиаритмічних препаратів, схильність до персистенції і зв'язок з органічними захворюваннями серця. Для контролю частоти шлуночкового ритму слід застосовувати бета-адреноблокатори та/або серцеві глікозиди, щоб уникнути розвитку кардіоміопатії, пов'язаної з тахікардією. Для профілактики аритмії можуть застосовуватися флекаїнід, пропafenон або сotalол. Амiodарон призначають тільки в тих випадках, коли аритмію не вдається контролювати за допомогою інших засобів.

Електрична кардіоверсія не рекомендується через можливість рецидиву тахікардії. Приблизно в 30% випадків напади передсердних тахіаритмій можна купірувати аденозином. Якщо лікування є неефективним або жінка погано переносить аритмію, можливе застосування катетерної абляції.

### Фібриляція та тріпотіння передсердь

За відсутності органічного захворювання серця або гіпертиреозу у вагітних жінок вкрай рідко розвиваються фібриляція та тріпотіння передсердь (ФП/ТП). Висока частота серцевих скорочень при цих аритміях може призвести до серйозних гемодинамічних наслідків як для матері,

так і для плода. У зв'язку з цим пріоритетне значення мають діагностика й лікування основного захворювання. За нестабільної гемодинаміки показана електрична кардіоверсія. За відсутності структурних змін серця пацієнткам зі стабільною гемодинамікою можна призначити медикаментозне лікування ФП/ТП. Зазвичай ефективним є внутрішньовенне введення флекаїніду, проте досвід його застосування під час вагітності дуже обмежений. Досвід внутрішньовенного застосування пропafenону з метою кардіоверсії при ФП під час вагітності ще менший, тому цей препарат слід застосовувати, тільки якщо всі інші методи виявилися неефективними. Введення амiodарону не рекомендується, враховуючи його фетотоксичність, і здійснюється лише за умови життєвих показань з боку матері. Перед медикаментозною або електричною кардіоверсією при ФП/ТП необхідно провести антикоагулянтну терапію та/або черезстравохідну ехокардіографію, щоб переконатися у відсутності тромбів у лівому передсерді. Антикоагулянтну терапію (варфарин, який замінюють низькомолекулярними гепаринами в першому й останньому триместрах) необхідно продовжувати протягом принаймні 3 тижнів до планової кардіоверсії при ФП/ТП, що зберігаються  $\geq 48$  год, або ФП невідзначеної тривалості. Антикоагулянтну терапію продовжують протягом принаймні 4 тижнів після кардіоверсії, враховуючи ризик розвитку тромбоемболій. Якщо ФП триває менше 48 год і фактори ризику розвитку тромбоемболій відсутні, то перед кардіоверсією допускається введення гепарину або низькомолекулярних гепаринів у терапевтичній дозі.



А.Ю. Лиманська



Ю.В. Давидова

При цьому після кардіоверсії антикоагулянтну терапію можна не проводити. Показання до профілактичного застосування антиаритмічних препаратів і антикоагулянтної терапії залежать від наявності симптомів та факторів ризику розвитку тромбоемболій відповідно. Пацієнткам з високим ризиком розвитку інсульту або рецидиву ФП антитромботичну терапію слід проводити протягом усього життя незалежно від збереження синусового ритму після кардіоверсії.

### Шлуночкова тахікардія

Загрозливі для життя шлуночкової аритмії під час вагітності зустрічаються рідко. У всіх випадках слід припускати спадковий аритмогенні захворювання і проводити необхідне обстеження до або після пологів. У здорових пацієнок частіше за все зустрічається ідіопатична правшлуночкова тахікардія, для профілактики якої застосовують верапаміл або бета-адреноблокатори, якщо аритмія супроводжується вираженими симптомами або порушеннями гемодинаміки. Катетерна абляція можлива за неефективності медикаментозної терапії і порушень гемодинаміки. Шлуночкова аритмія, пов'язана зі структурними ураженнями серця, супроводжується підвищеним ризиком раптової серцевої смерті у матері. Якщо шлуночкова тахікардія розвивається вперше в останні 6 тижнів вагітності або в ранньому післяпологовому періоді, обов'язково слід виключити перипартальну кардіоміопатію. На всіх строках гестації найбільш безпечним методом купірування нападу шлуночкової тахікардії, супроводжуваної порушеннями гемодинаміки, вважають негайну кардіоверсію. Своєчасне відновлення

## Узагальнені рекомендації щодо ведення вагітності й лікування жінок із серцевими аритміями

### Лікування надшлуночкової тахікардії

- Для лікування пароксизмальної надшлуночкової тахікардії рекомендується стимуляція блукаючого нерва з подальшим внутрішньовенним введенням аденозину.
- Якщо будь-яка тахікардія супроводжується нестабільною гемодинамікою і є рефрактерною до антиаритмічної терапії, слід невідкладно здійснити електричну кардіоверсію.
- Для тривалої профілактики надшлуночкової тахікардії рекомендується пероральне застосування дигоксину або метопрололу/пропранололу.
- Для лікування надшлуночкової тахікардії вводять внутрішньовенно метопролол або пропранолол.
- За неефективності дигоксину або бета-адреноблокаторів для тривалої профілактики надшлуночкової тахікардії застосовують соталол.
- Для зупинення пароксизму надшлуночкової тахікардії внутрішньовенно вводять верапаміл.
- У разі неефективності інших препаратів перед призначенням аміодарону для тривалої профілактики надшлуночкової тахікардії можна застосувати пропafenон або прокаїнамід.
- Для контролю частоти шлуночкового ритму за неефективності інших препаратів, що уповільнюють атріовентрикулярне проведення, при надшлуночковій тахікардії використовують верапаміл.
- Атенолол не застосовують для лікування будь-яких аритмій!



### Лікування шлуночкової тахікардії

- Імплантацію кардіовертер-дефібрилятора за наявності показань рекомендується виконати до вагітності, проте її проведення можливе й під час вагітності.
- Для тривалого лікування вродженого синдрому подовженого інтервалу QT як під час вагітності, так і після пологів рекомендується використання бета-адреноблокаторів за умови, що вони мають виражений ефект.
- Для тривалого лікування ідіопатичної стійкої шлуночкової тахікардії рекомендується пероральне застосування метопрололу, пропранололу або верапамілу.
- Пацієнткам зі стійкою, нестабільною і стабільною шлуночковою тахікардією показана невідкладна електрична кардіоверсія.
- Для купірування стійкої мономорфної шлуночкової тахікардії зі стабільною гемодинамікою внутрішньовенно вводять соталол або прокаїнамід.
- Імплантація постійного водія ритму або кардіовертер-дефібрилятора (переважно однокамерного) можлива під контролем ехокардіографії, особливо після 8-го тижня гестації.
- За неефективності електричної кардіоверсії або антиаритмічних препаратів для купірування стійкої мономорфної шлуночкової тахікардії з нестабільною гемодинамікою внутрішньовенно вводять аміодарон.
- За неефективності інших препаратів для тривалого лікування ідіопатичної стійкої шлуночкової тахікардії можуть бути використані соталол або пропafenон перорально.
- За тахікардій, що погано переносяться або рефрактерні до антиаритмічних препаратів, може бути показана катетерна абляція.
- Препарати, що уповільнюють атріовентрикулярне проведення, не слід призначати пацієнткам із синдромом передчасного збудження, який визначається на ЕКГ у стані спокою.

синусового ритму показано, навіть якщо шлуночкова тахікардія добре переноситься. З цією метою проводять електричну кардіоверсію, антиаритмічну терапію або, в окремих випадках, – овердрайв-стимуляцію. Жінкам зі стійкою шлуночковою тахікардією, не пов'язаною з подовженням інтервалу QT, і стабільною гемодинамікою для купірування нападу тахікардії можна вводити внутрішньовенно соталол. Пацієнткам зі стабільною мономорфною шлуночковою тахікардією можна призначати внутрішньовенно прокаїнамід, хоча він не у всіх країнах зареєстрований.

Внутрішньовенне введення аміодарону обґрунтовано у жінок з нестабільною гемодинамікою на тлі стійкої мономорфної шлуночкової тахікардії, рефрактерної до електроімпульсної терапії та схильної до рецидивів попри лікування іншими препаратами. Аміодарон у вигляді розчину не вважають ідеальним препаратом для раннього купірування стабільної мономорфної шлуночкової тахікардії. За наявності

дисфункції лівого шлуночка рекомендується ретельний контроль артеріального тиску. Може бути ефективною профілактична терапія кардіоселективним бета-адреноблокатором, таким як метопролол. Соталол або антиаритмічні препарати I класу призначають за відсутності структурних змін серця та неефективності бета-адреноблокаторів. Для лікування рефрактерної шлуночкової тахікардії під час вагітності можна застосовувати аміодарон та/або імплантацію кардіовертер-дефібрилятора. У жінок із вродженим синдромом подовженого інтервалу QT ризик зупинки серця в післяпологовому періоді вище, ніж до і під час вагітності. У таких випадках ефективними є бета-адреноблокатори, які рекомендовано застосовувати не тільки після пологів, але й під час вагітності.

### Контроль частоти серцевих скорочень

Для контролю частоти шлуночкового ритму використовують препарати, що пригнічують атріовентрикулярне проведення, а саме: дигоксин, бета-адреноблокатори і недигідропіри-

динові антагоністи кальцію (верапаміл, ділтіазем). Препаратами вибору вважають бета-адреноблокатори. Можна застосовувати також дигоксин, проте він менш ефективний при фізичному навантаженні. Верапаміл належить до препаратів терапії 2-ї лінії. Антиаритмічні препарати (соталол, флекаїнід або пропafenон) можуть бути призначені за наявності виражених симптомів, які зберігаються, незважаючи на застосування препаратів, що уповільнюють ритм. Флекаїнід і пропafenон слід поєднувати з препаратами, що блокують атріовентрикулярне проведення.

### Катетерна абляція

Катетерна абляція може знадобитися в разі рефрактерної тахікардії або тахікардії, що погано переноситься. Враховуючи високу дозу іонізуючого опромінення, абляції по можливості слід відкласти на другий триместр і проводити в спеціалізованому центрі. Необхідно використовувати захисний свинцевий фартух та системи ультразвукового і електрокартування.

### Імплантація кардіовертер-дефібрилятора

Наявність імплантованого кардіовертер-дефібрилятора не вважають протипоказанням до вагітності. Імплантація його під час вагітності можлива для порятунку життя матері, а під час планування вагітності – показана пацієнткам з високим ризиком раптової серцевої смерті.

### Брадикармії

#### Дисфункція синусового вузла

Під час пологів може рефлекторно уповільнюватися робота серця (проба Вальсальви). В окремих випадках синусову брадикардію пов'язують з гіпотонією, що розвивається в положенні лежачи внаслідок стиснення маткою нижньої порожнинної вени. У разі нападу брадикардії жінці слід перевернутися на лівий бік. При персистуючій брадикардії може виникнути необхідність у тимчасовій кардіостимуляції.

#### Атріовентрикулярна блокада

За відсутності серцевих захворювань жінки з атріовентрикулярною блокадою I ступеня можуть залишатися під наглядом. Атріовентрикулярна блокада II ступеня зустрічається рідко і зазвичай пов'язана з органічними захворюваннями серця або медикаментозною терапією. У більшості пацієнток спостерігається атріовентрикулярна блокада I типу (блокада Венкебаха), яка не супроводжується симптоматичною брадикардією. У пацієнток з вродженою вадою серця атріовентрикулярна блокада II ступеня найчастіше пов'язана з неоперованою тетрадою Фалло і рідше розвивається після закриття дефекту міжшлуночкової перегородки. У 30% випадків вроджена атріовентрикулярна блокада залишається недиагностованою в дитячому віці і може бути виявлена під час вагітності.

Ізольована вроджена повна поперечна блокада має сприятливий прогноз під час вагітності, особливо якщо спостерігається вузький комплекс QRS. Допоміжна кардіостимуляція під час вагітності зазвичай непотрібна. Вагінальні пологи не супроводжуються додатковим ризиком у жінок із вродженою повною поперечною блокадою, якщо вони не протипоказані за акушерськими умовами.

#### Кардіостимуляція під час вагітності

У деяких випадках вагітним жінкам з повною атріовентрикулярною блокадою, що супроводжується брадикардією і непритомністю, показана тимчасова кардіостимуляція. Ризик, пов'язаний з імплантацією постійного водія ритму (переважно однокамерного), є низьким. Імплантація під контролем ехокардіографії є безпечною, особливо після 8-го тижня вагітності.

Добавляет  
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

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

## Гиперпролактинемия: оптимальный алгоритм лабораторной диагностики

### Введение

Вопросы диагностики гиперпролактинемии и эффективности ее лечения остаются одной из актуальных тем репродуктивной медицины, так как роль пролактина в регуляции фертильности очень высока. Данная патология чаще встречается у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья, однако нередко выявляется и при обследовании мужчин с теми или иными нарушениями со стороны сексуального здоровья и репродукции. Статистика свидетельствует, что при соотношении заболеваемости 1:6-10 (женщины:мужчины) частота выявления макроаденом у мужчин достоверно выше, чем у женщин. Это является следствием более поздней постановки диагноза.

Несмотря на многообразие причин повышения уровня пролактина (ПРЛ), клинические проявления и основные принципы диагностики данного синдрома едины и базируются на лабораторных методах оценки уровня гормона в крови. Лабораторные исследования позволяют провести дифференциальный анализ возможных причин для постановки этиологического диагноза и назначить лечение в соответствии с основным диагнозом, так как достичь нормализации уровня ПРЛ в случаях, когда гиперпролактинемия сопровождается другими заболеваниями, невозможно (например, при гипотиреозе без нормализации тиреоидного статуса лечение гиперпролактинемии не даст результата). В статье освещены современные алгоритмы лабораторной диагностики при постановке диагноза и контроле эффективности лечения в соответствии с руководством Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2011).

### Лабораторная диагностика

#### Первый этап – выявление гиперпролактинемии

Согласно руководству Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2011), для постановки диагноза гиперпролактинемии рекомендовано однократное определение уровня ПРЛ (уровень доказательности I, ++++) при условии исключения влияния факторов, которые могут повышать уровни гормона.

1. Физиологические причины повышения уровня ПРЛ: коитус, интенсивные физические нагрузки, сон, стресс (включая стресс при венопункции), лактация, беременность.

2. Прием медикаментов: эстрогены, оральные контрацептивы, препараты заместительной гормональной терапии, блокаторы рецепторов дофамина (фенотиазины), антагонисты дофамина (метоклопрамид), антигипертензивные препараты, антигистаминные препараты (H2), холинергические агонисты, анестетики, противосудорожные, антидепрессанты, антипсихотические препараты, нейролептики, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатов.

Согласно руководству, данные препараты следует отменить (при клинической возможности) на 3 дня или заменить препаратами, которые не стимулируют синтез ПРЛ. В случае получения повышенных уровней ПРЛ на фоне приема данных препаратов необходимо повторное тестирование (в условиях отмены) с учетом возможности препарат-индуцированной гиперпролактинемии. Кроме того, необходимо учитывать, что прием дофаминергических препаратов (бромкриптин, каберголин, тергурид, ропинерол) способствует снижению уровня ПРЛ, тем самым затрудняя своевременное обнаружение патологии.

В руководстве указаны следующие уровни пролактина, позволяющие установить диагноз гиперпролактинемии:

- гиперпролактинемия – повышение >25 нг/мл независимо от пола;
- повышение >200 нг/мл наиболее вероятно обусловлено пролактиномой;
- повышение >200 нг/мл может наблюдаться при приеме препаратов;
- уровень > 500 нг/мл характерен для макроаденомы.

#### Второй этап – определение причин гиперпролактинемии

В случае если поставлен диагноз гиперпролактинемии, необходимо исключить:

1) гиперпролактинемию за счет увеличения гормонально неактивной фракции – макропролактина. Наиболее распространенными методами оценки фракций являются методы иммунного анализа (иммунохемилюминесценции) для определения уровня ПРЛ до и после проведения реакции иммунопреципитации с полиэтиленгликолем, который осаждает фракции ПРЛ, связанные с иммуноглобулинами (макропролактин). В данном случае тестируется уровень общего и мономерного ПРЛ (после проведения реакции осаждения) и рассчитывается процентное содержание макропролактина. В результате выдаются все три показателя, которые позволяют клиницисту оценить уровень ПРЛ в день взятия биологического материала и процентное содержание фракции макропролактина. При выполнении данного исследования на реагентах компании Roche на аппаратах Cobas положительным результатом считается уровень макропролактина >60%. Это говорит о том, что повышенный уровень ПРЛ не связан с гормонально активной фракцией, что необходимо учитывать при определении тактики ведения (лечения) данного пациента. При значениях <40% результат считается отрицательным, гиперпролактинемия является истинной, требующей соответствующей терапии. При значениях 40-60% результат выдается как сомнительный и тактика ведения определяется клиникой и данными дополнительных исследований;

2) патологию щитовидной железы (гипотиреоз): отсутствие нормализации тиреоидного статуса пациента не позволит эффективно нормализовать уровень ПРЛ. В данном случае оптимальным комплексом является оценка уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина (Т4 свободный);

3) другие опухоли гипоталамо-гипофизарной области – в первую очередь соматотропиному, так как возможно ее сочетание с пролактиномой (что будет сопровождаться гиперпролактинемией). Кроме того, в руководстве указан целый ряд других заболеваний, которые могут сопровождаться гиперпролактинемическим синдромом. Это различные гипоталамо-гипофизарные поражения – гранулемы, травмы, включая операционные, очаги воспаления, поражения в результате облучения, разнообразные опухоли: краниофарингеномы, герминомы, метастазы других опухолей, менингиомы, аденомы гипофиза, сопровождающиеся гиперсекрецией других гормонов;

4) почечную недостаточность;

5) целый ряд других причин: травмы грудной клетки, эпилептические эпизоды, синдром поликистозных яичников.

#### Нормальные уровни пролактина

Особое внимание необходимо обращать на результаты ПРЛ в пределах нормы или незначительного повышения при наличии клинической симптоматики гиперпролактинемии и диагностированной аденоме (прежде всего макроаденоме).

1. В силу особенностей проведения иммунного анализа при высоких уровнях ПРЛ возможно развитие лабораторного феномена hook-effect (определение нормального уровня ПРЛ при наличии его крайне высоких концентраций в крови). Согласно руководству, в данных ситуациях необходимо тестирование уровня ПРЛ в пробах с разведением 1:100 для возможности получения истинного уровня гормона, определения объема терапии и контроля эффективности лечения (снижения уровня ПРЛ). Для реагентов Roche на аппаратах Cobas данный эффект может возникнуть при уровнях ПРЛ >12 690 нг/мл.

2. При соматотропиноме (акромегалии) за счет лактотропного действия повышенных уровней соматотропного гормона будет наблюдаться клиника гиперпролактинемии, но уровни пролактина будут нормальными, так как пролактиномы нет. Оптимальным лабораторным тестом

оценки соматотропной функции, согласно руководству Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update, American Association of clinical endocrinologists (2011), является определение уровня инсулиноподобного фактора роста 1, который наиболее корректно показывает уровень продукции соматотропного гормона и, что самое важное, обладает высокой диагностической чувствительностью уже с ранних стадий нарушений гормонального статуса организма.

#### Третий этап – контроль эффективности лечения пролактиномы

После постановки диагноза пролактиномы (исключения других причин повышения ПРЛ) и определения объема лечения для контроля эффективности используют только динамику уровня ПРЛ (достижение нормального уровня гормона) в соответствии с данными об уменьшении объема опухоли: не всегда есть прямая корреляция, в части случаев наблюдается только нормализация гормонального статуса, в других – уменьшение объема опухоли без полной нормализации уровня ПРЛ. Наиболее неблагоприятным вариантом является отсутствие положительной динамики обоих показателей эффективности проводимого лечения.

По достижении ремиссии проводится контроль ПРЛ для возможности своевременного выявления рецидива под контролем данных инструментальных исследований и оценки полей зрения у окулиста. Особую категорию контроля за рецидивом составляют беременные после эффективного лечения пролактиномы: учитывая сложности интерпретации уровня ПРЛ во время беременности (физиологическое увеличение), в руководстве рекомендовано не использовать уровни ПРЛ для контроля за рецидивом пролактиномы (уровень доказательности I, ++++). Оценка полей зрения и в случае необходимости – МРТ составляют диагностический комплекс выявления рецидива у данной категории пациентов.

#### Заключение

Высокая распространенность гиперпролактинемического синдрома как самостоятельного заболевания или синдрома, сопровождающего другие заболевания, приводит к необходимости обязательного исключения данной патологии во всех случаях имеющихся нарушений менструального цикла, гиперандрогенных проявлений, бесплодия, галактореи. Особое внимание необходимо обращать на сочетание с головной болью, нарушениями со стороны зрения (полей зрения). При ведении бесплодных пар исключить гиперпролактинемический синдром необходимо не только у женщин, но в большинстве случаев и у мужчин.

Основным методом постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики служит лабораторная диагностика: определение ПРЛ, исключение макропролактинемии. При интерпретации повышенных уровней ПРЛ необходимо обязательно учитывать факторы, способствующие повышению уровня гормона (физиологические и фармакологические причины). В случае выявления нормальных или незначительно повышенных уровней и при наличии макроаденомы необходимо определить уровень ПРЛ с разведением 1:100. Учитывая, что гиперпролактинемический синдром может сопровождать целый ряд других заболеваний, для определения объема и контроля эффективности лечения следует исключить их наличие.

#### Литература

1. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Endocrine Society, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, February 2011, 96(2): 273-288.
2. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 Update, American Association of clinical endocrinologists, AACE Acromegaly Guidelines, Endocr Pract. 2011; 17 (suppl. 4).



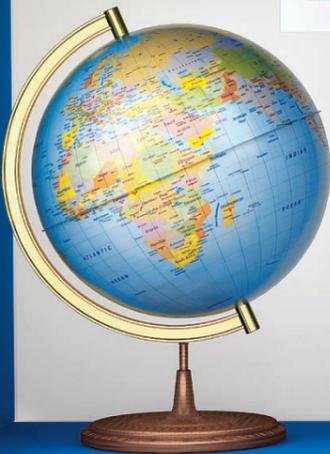
**СІНЕВО**  
медична лабораторія

# 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  
з усіх номерів

044 20 500 20

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

# МАГНЕ-В<sub>6</sub>

## Коли нам двома потрібен магній



Препарат МАГНЕ-В<sub>6</sub>  
допомагає  
нормалізувати  
вміст магнію  
в організмі<sup>1</sup>

### Спосіб застосування та дози<sup>1</sup>.

Дорослі: 6–8 таблеток на добу за 2–3 прийоми під час їди.  
Максимальна добова доза — 8 таблеток на добу.

<sup>1</sup> Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В<sub>6</sub>, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ України № 124 від 06.03.2015. Вкладка до реєстраційного посвідчення в Україні № UA/5476/02/01 від 06.03.15.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.  
ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua  
SAUA.MGP.16.03.0151

Mg

SANOFI 