



Акушерство

Репродуктологія

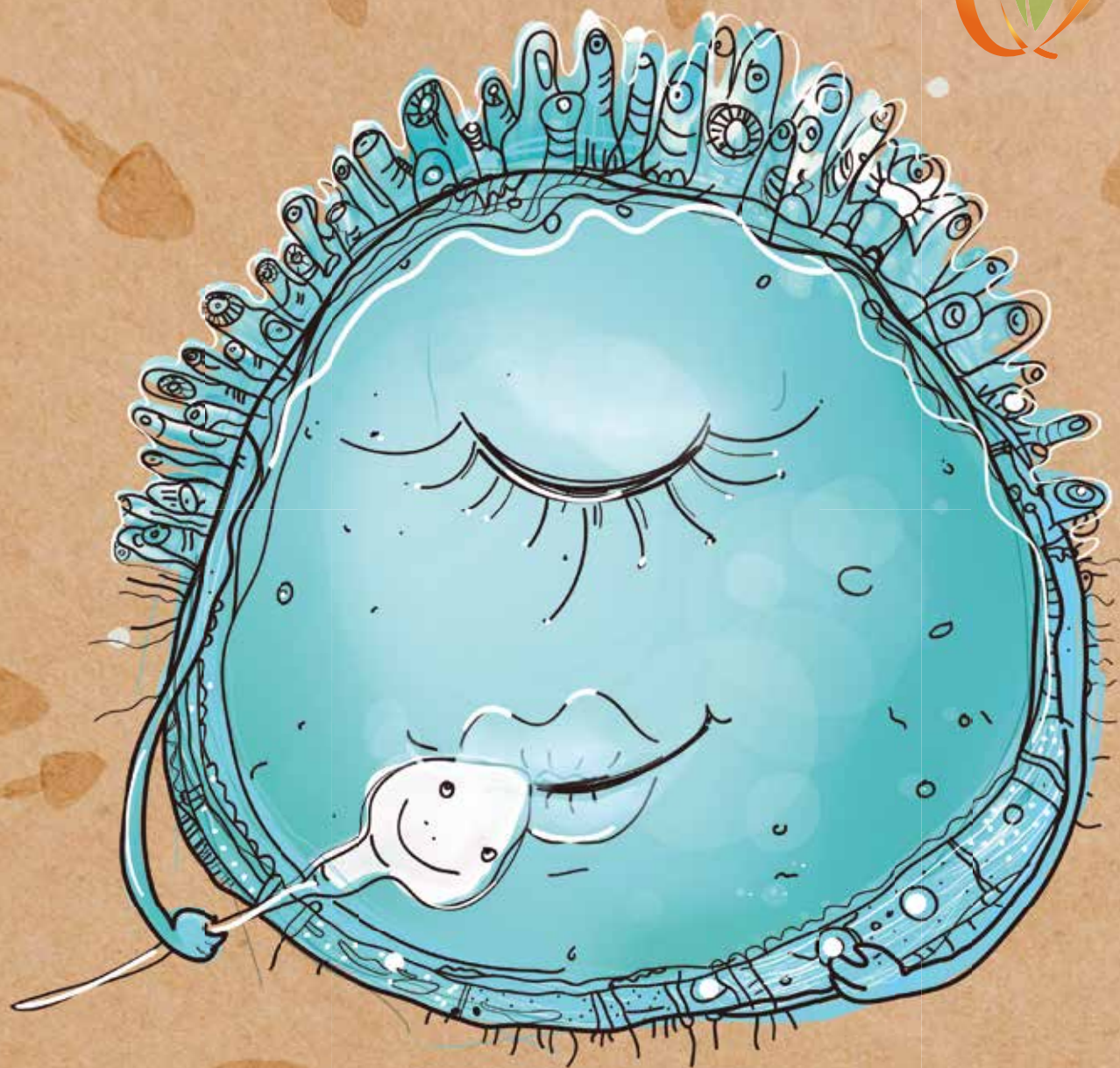
Читайте на сторінці **7**

Читайте на сторінці **20**

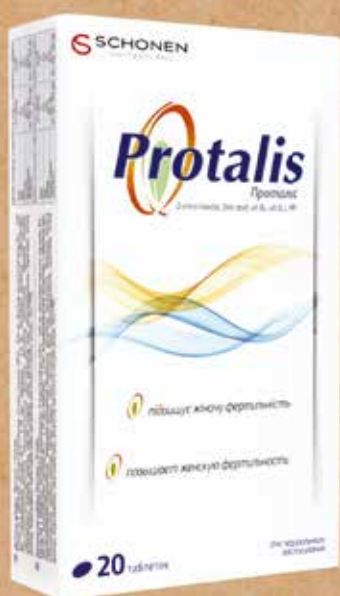
Читайте на сторінці **50**

Читайте на сторінці **48**

Читайте на сторінці **32**



А Я ТАКА ФЕРТИЛЬНА...



Сприяє:

- *підвищенню фертильності*
- *нормалізації овуляції*
- *покращенню стану ооцитів*

Діюча речовина – D-chiro-inositol.

На правах реклами. Не є лікарським засобом. Висновок ДСЄЕ № 05.03.02-03/53222 від 01.12.2015, Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Сохранение репродуктивного здоровья у женщин с гинекологической патологией: практические рекомендации

Несмотря на стремительное развитие медицинской науки и появление различных инноваций в методиках диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний современности, все так же остро, как и ранее, стоит вопрос сохранения репродуктивного здоровья женщины. В связи с этим возникает необходимость в проведении мероприятий, в ходе которых акушеры-гинекологи и репродуктологи могли бы поделиться друг с другом своим клиническим опытом и расставить приоритеты в практических подходах к профилактике и лечению заболеваний женской репродуктивной системы. Отрадно, что в рамках таких крупнейших специализированных форумов, как XIV Съезд акушеров-гинекологов Украины и Научно-практическая конференция «Проблемные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии в современных условиях», возвращается традиция проведения мастер-классов, которые имеют прежде всего образовательную и практическую направленность. Эксклюзивная научная информация, а также конкретные практические рекомендации по диагностике и лечению, представляемые ведущими отечественными экспертами в области акушерства, гинекологии и репродуктологии на заседаниях такого формата, дают возможность каждому практикующему врачу получить новейшие знания, которые можно использовать в повседневной клинической практике. Именно поэтому наше внимание привлекло состоявшееся 22 сентября в рамках XIV Съезда акушеров-гинекологов Украины секционное заседание «Прикладные аспекты новых европейских брендов в акушерстве и гинекологии», на котором были рассмотрены самые современные алгоритмы диагностики и лечения гинекологической патологии, позволяющие сохранить женское репродуктивное здоровье.



Предлагаем вашему вниманию один из докладов этого секционного заседания, посвященного современным методам лечения пациенток с синдромом поликистоза яичников и инновационным подходам к восстановлению овуляторной функции, который представил президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования и проректор Буковинского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Александр Михайлович Юзько.

— Синдром поликистоза яичников (СПКЯ), в соответствии с классификацией МКБ-10, — гетерогенное, системное, хроническое нарушение, связанное с гиперандрогенией, нарушением менструального цикла и метаболическими осложнениями.

На сегодняшний день в мире СПКЯ регистрируется у 6-10% женщин, а по некоторым данным, этот показатель достигает 20%. Основным этиопатогенетическим фактором развития указанной патологии является инсулинорезистентность, которая приводит к избыточному содержанию инсулина в крови (абсолютному или относительному), особенно у пациенток с избыточной массой тела. В свою очередь, эти нарушения влияют на генетические и эпигенетические аспекты развития СПКЯ — определенная комбинация генов увеличивает чувствительность яичников к инсулину (S. Mukherjee et al., 2010; R.P. Wildman et al., 2011; F. Samad et al., 2013; A.E. Johan et al., 2015).

СПКЯ является причиной бесплодия в 15-25% случаев, а при бесплодии, связанном с ановуляцией, — в 50-60%, и приводит к прерыванию беременности на сроках гестации до 12 недель в 30-50% случаев (A. Dunaif et al., 1990; В.Е. Радзинский, 2014).

Следует отметить, что СПКЯ — это «пожизненный комплекс», когда у пациентки, начиная с 15 лет, нарушение менструального цикла, акне, избыточная масса тела к 30 годам приводят к гирсутизму и бесплодию, а к 50 годам — к дислипидемии, сахарному диабету и заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Согласно рекомендациям Общества по исследованию гиперандрогении (AES, 2005), в лечении СПКЯ на первый план выступает своевременная диагностика, основными критериями которой на сегодняшний день являются: определение андрогении (клинической или биохимической) и дисфункции яичников (олигоменорея, ановуляция и поликистоз яичников), а также исключение других андрогенных нарушений и сопутствующих заболеваний (R. Azziz et al., 2009; R.S. Lergo et al., 2013).

Верификация диагноза СПКЯ должна включать правильный сбор анамнеза и проведение общего обследования с целью исключить другие возможные причины олигоменореи, аменореи, гиперандрогении или ожирения. После этого, в зависимости от симптоматики пациентки, в дополнение к проведению трансвагинальной ультразвуковой диагностики следует назначить специальные исследования: анализ уровня тиреотропного гормона, пролактина, общего и свободного тестостерона, компьютерную и магнитно-резонансную томографию головного мозга/яичников/надпочечников и пр. (В.Е. Радзинский, 2014).

Лечение СПКЯ должно предусматривать несколько основных составляющих, где наряду с восстановлением фертильности (лечение ановуляции и бесплодия)

и коррекцией метаболических нарушений (избыточной массы тела, заболеваний сердечно-сосудистой системы, тромбозомболических осложнений) не последнюю роль играют косметология (элиминация проявлений андрогении) и психологическое сопровождение (устранение психологического дискомфорта).

Тем не менее, определяя схему лечения СПКЯ, следует рассматривать два направления: симптоматическую (выключение функции яичников, применение комбинированных оральных контрацептивов — КОК, каутеризацию яичников, клиновидную резекцию) и патофизиологическую терапию (увеличение чувствительности к инсулину посредством антиандрогенной блокады или без нее).

В соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологии (ISE) применение КОК является первой линией терапии при СПКЯ, однако ни для одного из представителей данной группы препаратов не существует показаний к применению при лечении этого заболевания. Несмотря на определенные положительные эффекты (снижение секреции лютеинизирующего гормона и андрогенов, уменьшение риска развития рака эндометрия, контрацептивное действие), применение КОК также характеризуется и незначительным риском развития тромбофилии (в 2 раза в сравнении с 1,5 без их применения) или метаболических нарушений, хотя существующие данные об инсулинорезистентности спорны (S. Nader, E. Diamanti-Kandarakis, 2007; R.S. Lergo et al., 2013; S.T. Bird et al., 2013; A. Bargolita et al., 2012; J. Brynhildsen, 2014).

При необходимости проведения хирургического лечения на яичниках рекомендуется использовать методы, основанные на применении точных энергий с минимальным распространением и термичным влиянием на окружающие ткани (механическая, биполярная электрическая, лазерная и пр.).

Как показало исследование С. Farquar и соавт. (2007), нет никакой достоверной разницы между влиянием лапароскопического овариального дрилинга (с или без овуляторной стимуляции) и стимуляции овуляции гонадотропинами у женщин с СПКЯ и кломифенрезистентностью на частоту возникновения беременности и овуляции на протяжении 12 мес наблюдения. Поэтому данный метод хирургического вмешательства должен применяться в качестве альтернативы индукции овуляции у отдельной группы пациенток с ановуляцией, особенно у женщин с нормальным индексом массы тела.

На рассмотрении метода патофизиологического лечения следует остановиться более подробно, поскольку в данном случае можно прибегнуть к одной из двух схем: антиандрогенной терапии или повышению чувствительности к инсулину. При этом в качестве 1-й линии лечения следует рассматривать именно вторую схему, которая включает не только коррекцию образа жизни, снижение массы тела, бариатрическую хирургию, но и назначение медикаментозной терапии (бигуанидов, инозитола).

Наряду с микронутриентами (витаминами D, B₁₂, фолиевой кислотой и пр.) указанной категории пациенток необходимо назначать и инсулиносенситайзерные препараты, повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину, тем самым улучшая утилизацию глюкозы печенью (E. Wehr et al., 2009; Е.Э. Пробницкая и соавт., 2012). К ним относятся лекарственные средства группы бигуанидов, они применяются, как правило, для лечения сахарного диабета II типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, но исключительно при сохраненной функции почек. Однако применение данной категории лекарственных

средств имеет ряд побочных эффектов (тошнота, рвота, вздутие живота, потеря аппетита, диарея, сыпь, повышение активности печеночных ферментов, молочно-кислый ацидоз). К тому же на сегодняшний день не существует обширной доказательной исследовательской базы относительно применения бигуанидов в лечении СПКЯ. Поэтому при поиске альтернативных средств, предназначенных для увеличения чувствительности к инсулину при СПКЯ, следует обратить внимание на препараты, в состав которых входит инозитол — витаминоподобное вещество, в большом количестве синтезируемое в организме человека из глюкозы. При этом инозитол является основным компонентом развития и функционирования периферической нервной системы, принимает участие в остеогенезе и осуществляет такие важные функции в метаболизме, как повышение чувствительности к инсулину, снижение уровня общего холестерина и триглицеридов (M.L. Croze, C.O. Soulage, 2013). Инозитол содержится во многих продуктах питания (печени, пивных дрожжах, говяжьим мозгом и сердце, дыне, грейпфруте, изюме, арахисе, капусте, завязи пшеницы). Однако не все могут позволить себе ежедневно употреблять эти продукты.

Как известно, инозитол имеет 9 различных стереоизомеров, один из которых (D-киро-инозитол) на сегодняшний день хорошо изучен и часто применяется в клинической практике.

На рынке Украины появился новый продукт — Проталис — с уникальными свойствами. Благодаря основному компоненту D-киро-инозитолу, а также входящим в его состав синергистам (марганцу, фолиевой кислоте и витамину B₁₂) он способствует снижению уровня общего тестостерона и повышению фертильности вследствие восстановления овуляции при СПКЯ, улучшения качества яйцеклеток, снижения оксидативного и воспалительного стресса, что приводит к увеличению вероятности зачатия (в том числе и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий).

Положительное влияние D-киро-инозитола, ключевого компонента Проталис, на овуляторную функцию у женщин с СПКЯ было исследовано J.E. Nestler и соавт. (1999). На протяжении 8 недель лечения в основной группе овуляция была достигнута у 86% пациенток, принимавших D-киро-инозитол, в сравнении с 27% в группе плацебо. В результате авторы пришли к выводу, что применение препаратов D-киро-инозитола у женщин с СПКЯ позволяет в значительной мере улучшить овуляторную функцию, а также снизить концентрацию андрогенов и триглицеридов в крови.

По данным, опубликованным в Результатах Консенсуса Международной конференции по применению мио-инозитола и D-киро-инозитола при вспомогательных репродуктивных технологиях в акушерстве и гинекологии, D-киро-инозитол способствует улучшению качества ооцитов, подготовке организма к зачатию и имеет доказанную клиническую эффективность (A. Bevilacqua et al., 2015).

Таким образом, имея дело с СПКЯ, следует помнить, что эта патология требует наблюдения и терапевтического сопровождения на протяжении всей жизни пациентки. Коррекция менструальных циклов, контроль гирсутизма и акне, профилактика бесплодия и сахарного диабета посредством применения продукта Проталис, а также коррекция образа жизни позволят не только сохранить, но и улучшить качество жизни пациенток с СПКЯ.

Нужно научиться жить с СПКЯ, а не тратить жизнь на борьбу с ним!

Исходя из вышеприведенного, сохранение здоровья женщины и ее репродуктивного потенциала требует от врача-клинициста постоянного совершенствования знаний в соответствии с последними мировыми разработками, открытиями и достижениями. Проведение различных медицинских форумов, конгрессов, секционных заседаний и мастер-классов способствует обмену бесценным опытом между специалистами различного профиля и позволяет не только определить ключевые моменты в понимании этиологии и патогенеза различных репродуктивных нарушений, но и обозначить основные цели дальнейшего развития связанных с этим медицинских дисциплин. Четкое понимание алгоритмов диагностики и лечения, а также уверенность в эффективности назначаемых медикаментозных средств является первым и самым главным шагом на пути к восстановлению и сбережению репродуктивного здоровья женщины.

Подготовил **Антон Вовчек**



Инъекционная эффективность в таблетках¹

при инфекциях
половой системы²



 **astellas**

Вильпрафен Солютаб джозамицин

**Вильпрафен Солютаб — макролид,
активный в отношении
96–98% штаммов «атипичных»
возбудителей ИППП³⁻⁵**



1. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. № 6, 2014 г., стр. 4-6.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен Солютаб №4350/02/01 от 26.07.2012 г.
3. Krausse R, Schubert S. Clin Microbiol Infect. 2010; 16 (11): 1649-55.
4. Messano GA. et al. Ig Sanita Pubbl. 2011 Nov-Dec; 67 (6): 697-706.
5. Юрьев С.Ю. и соавт., Гинекология 2009; 11 (4): 20-3.

Скорочена інформація з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ВІЛЬПРАФЕН СОЛЮТАБ

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

ТОВ «Астеллас Фарма»: 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненко, 13, корпус 7В, офіс 7В\41.
Тел. +38 044 490-68-25

Інформація для спеціалістів з охорони здоров'я, що поширюється на спеціалізованих заходах.

МАЄ ПРОТИПОКАЗАННЯ. ПЕРЕД ПРИЗНАЧЕННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЬ З ІНСТРУКЦІЄЮ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ



ДОСТИНЕКС®

оригінальний каберголін



- ПРЕПАРАТ ВИБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ*
- ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ, ВКЛЮЧАЮЧИ АМЕНОРЕЮ, ОЛІГОМЕНОРЕЮ, АНОВУЛЯЦІЮ, ГАЛАКТОРЕЮ
- ОРИГІНАЛЬНИЙ КАБЕРГОЛІН З БІЛЬШ НІЖ 11-РІЧНИМ ДОСВІДОМ УСПІШНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В УКРАЇНІ**

ДОСТИНЕКС (каберголін) таблетки по 0,5 мг; 2 або 8 таблеток у скляному флаконі.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування: Інгібування фізіологічної післяпологової лактації одразу після пологів або для пригнічення лактації, що встановилася, у таких випадках: після пологів, якщо мати вирішила не годувати дитину груддю або коли годування груддю протипоказано матері чи дитині з медичних причин; після народження мертвого плода або аборт. Лікування гіперпролактинемічних станів - порушень, пов'язаних з гіперпролактинемією, у т. ч. аменореї, олігоменореї, ановуляції та галактореї. Лікування пацієнтів з пролактинсекретуючими аденомами гіпофіза (мікро- та макропролактиноми), ідіопатичною гіперпролактинемією або із синдромом «порожнього» турецького сідла з супутньою гіперпролактинемією - основними патологічними станами, що зумовлюють вищезгадані клінічні прояви. Протипоказання: Підвищена чутливість до каберголіну, до будь-яких допоміжних речовин препарату або до будь-яких алкалоїдів ріжків. Неконтрольована гіпертензія. Наявність в анамнезі фіброзних захворювань легень, перикарда та заочеревинного простору. Для довготривалого лікування: ознаки ураження клапанів серця, що визначаються за допомогою ехокардіографії до початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»). Спосіб застосування та дози: Рекомендована стартова доза-0,5 мг 1 раз/тиждень або 1/2 таблетки по 0,5 мг 2 рази/тиждень (наприклад, у понеділок та четвер). Підвищувати тижневу дозу слід поступово, бажано - на 0,5 мг/тиждень щомісяця до досягнення оптимальної терапевтичної ефективності. Зазвичай терапевтична доза -1 мг/тиждень і може коливатися у діапазоні 0,25 мг- 2 мг/тиждень. Для лікування пацієнтів з гіперпролактинемією Достинекс застосовували у дозах до 4,5 мг/тиждень. Максимальна доза препарату не має перевищувати 3 мг/добу. Якщо призначена доза > 1 мг/тиждень, рекомендується ділити тижневу дозу на декілька прийомів. Побічні ефекти: Загалом, дозозалежні. Найчастіші: безсимптомне зниження

артеріального тиску, постуральна артеріальна гіпертензія, запаморочення/вертиго, нудота, головний біль, сонливість, біль у животі/диспепсія/гастрити, відчуття серцебиття, ураження клапанів серця та споріднені розлади, астения/стомлюваність, запори, блювання, припливи, біль у молочних залозах, депресія, порушення сну. Особливості застосування: Достинекс треба застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, синдромом Рейно, з тяжкою печінковою недостатністю (Child-Pugh клас C), пептичною виразкою або шлунково-кишковими кровотечами, або з серйозними, особливо психічними захворюваннями в анамнезі. При тривалому прийомі препарату, необхідне регулярне спостереження гінекологом, а також моніторинг розвитку захворювань клапанів серця або фіброзу. Перед початком лікування Достинексом гіперпролактинемії слід провести діагностику стану гіпофіза. До початку застосування Достинексу слід виключити наявність вагітності, а після закінчення - запобігати її виникненню протягом щонайменше 1 місяця, лактацію під час застосування препарату слід припинити. Необхідно утримуватися від керування автомобілем або роботи, що вимагає підвищеної уваги. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Тривала супутня терапія з іншими алкалоїдами ріжків, супутня терапія з антагоністами дофамінових рецепторів, макролідними антибіотиками не рекомендується. Фармакологічні властивості: Каберголін - дофамінергічне похідне ріжків з сильним і тривалим пролактинзнижувальним ефектом. Категорія відпуску: За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA/5194/01/01 від 23.01.2014 За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні, 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizont Park» Тел. (044) 291-60-50.



Література:

*- С. Ю. Калиниченко. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Практическая медицина. Москва 2010-90с.

** - реєстраційне посвідчення на лікарський засіб Достинекс, таблетки 0,5 мг №3708 від 27.08.2004 року

WUKDOS0215026



Национальный консенсус по ведению пациентов с гиперпролактинемией

22-23 сентября в г. Киеве состоялся XIV Съезд акушеров-гинекологов Украины и Научно-практическая конференция с международным участием «Проблемные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии в современных условиях». В рамках этого масштабного форума значительное внимание было уделено вопросам диагностики и коррекции различных гормональных нарушений у женщин репродуктивного возраста и в период менопаузы. В частности, ведущими отечественными экспертами в области акушерства, гинекологии и репродуктологии была подробно рассмотрена столь актуальная сегодня междисциплинарная проблема, как гиперпролактинемия (ГПРЛ), и недавно принятый «Национальный консенсус по ведению пациентов с гиперпролактинемией».

С основными положениями консенсуса участников Съезда ознакомила член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.

— Благодаря тесному сотрудничеству отечественных специалистов различного профиля (гинекологов, педиатров, эндокринологов, онкологов, нейрохирургов и психиатров) в составе междисциплинарной команды во второй половине 2016 года был принят «Национальный консенсус по ведению пациентов с гиперпролактинемией».

Следует подчеркнуть, что ГПРЛ является патологией, с которой сталкиваются врачи практически любой специальности, поэтому ранняя диагностика и своевременно назначенное лечение зависит не только от акушера-гинеколога.

Мультидисциплинарный подход к диагностике ГПРЛ в полной мере объясняется этиологией заболевания, подробно рассмотренной в консенсусе. Так основные этиологические факторы можно разделить на:

- физиологические: коитус, физические упражнения, беременность, лактация, сон, стресс;
- патологические: нарушение гипоталамо-гипофизарной системы (гранулематозные и инфильтративные процессы, облучение, травмы, опухоли), патология гипофиза (пролактинома, параселлярные опухоли или лимфоцитарный гипофизит, макроаденома, хирургические вмешательства, травмы и др.), системные расстройства (травмы или хирургические вмешательства в области грудной клетки, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, эпилепсия и др.);
- фармакологические (вследствие применения лекарственных препаратов): антидепрессанты, антигистаминные, антигипертензивные, ингибиторы синтеза дофамина, эстрогены (оральные контрацептивы или их отмена), нейролептики, опиаты и антагонисты опиатных рецепторов и др.

Манифестация ГПРЛ в свою очередь зависит от двух основных факторов: гормональной гиперсекреции и компрессионного синдрома (макроаденомы). При рассмотрении первого следует учитывать, что ГПРЛ не является сугубо женской патологией, она может возникать вследствие репродуктивных и сексуальных нарушений как у женщин (нарушение полового развития и менструального цикла, галакторея, бесплодие, снижение полового влечения, диспареуния, предменструальный синдром, дисгормональные заболевания молочных желез), так и у мужчин (нарушение полового развития, эректильная дисфункция и снижение либидо, уменьшение вторичных половых признаков, изменения в спермограмме, бесплодие, гинекомастия, галакторея, уменьшение мышечной массы). Кроме того, нарушения функции гормональной системы могут быть вызваны психоэмоциональными (депрессия, нарушения сна и памяти, эмоциональная лабильность) или метаболическими расстройствами (ожирение, инсулинорезистентность, остеопороз).

В случае компрессионного синдрома вследствие наличия макроаденомы особое внимание следует уделять таким симптомам, как частая и сильная головная боль,

нарушения зрения, паралич черепно-мозговых нервов (III, IV и VI), вызванный их сдавлением в кавернозном синусе, ликворея, гипопитуитаризм или повышение внутричерепного давления.

Для постановки диагноза ГПРЛ, как правило, достаточно однократного определения уровня пролактина (ПРЛ) в крови (≥ 25 нг/мл — у женщин и ≥ 20 нг/мл — у мужчин) при условии исключения стресса при венопункции. Если есть сомнения относительно постановки диагноза, следует повторить измерение ПРЛ в другой день (2 измерения с интервалом 15-20 мин), чтобы избежать погрешностей, возникающих из-за пульсирующего характера секреции ПРЛ.

! Следует помнить, что в фолликулярной фазе менструального цикла концентрация ПРЛ ниже, чем в лютеиновой (однако находится в границах референсных значений).

Во время беременности уровень ПРЛ постепенно растет: в I триместре он составляет 23,5-94 нг/мл, во II — 94-282 нг/мл и в III — 188-470 нг/мл. Также эти показатели будут отличаться в случае макро- или микропролактиномы (>500 нг/мл и >250 нг/мл соответственно), гормонально неактивной микроаденомы (<200 нг/мл), фармакологической ГПРЛ (25-200 нг/мл), макропролактинемии (значительное количество макропролактиномы >25 нг/мл при отсутствии симптоматики) или стресс-индуцированной ГПРЛ (25-80%).

У пациентов с ГПРЛ без клинических проявлений рекомендовано исключить феномен макропролактинемии (превалирование big-big ПРЛ или наличие антипролактиновых антител). Примерно в 40% случаев ГПРЛ имеет место макропролактинемия, которая у 20% пациенток сопровождается галактореей, у 45% — олиго- и аменореей, а аденома гипофиза диагностируется в 20% случаев.

! В случае несоответствия больших размеров аденомы гипофиза и умеренного увеличения уровня ПРЛ рекомендуется последовательное разведение сыворотки крови для предупреждения ложных результатов.

Визуализационным методом диагностики (методом выбора) является магнитно-резонансная томография (МРТ) с гадолинием и акцентом на селлярной области. Нейровизуализационные исследования должны проводиться у пациентов с любой степенью ГПРЛ для исключения патологии в гипоталамо-гипофизарной зоне.

При стресс-индуцированной ГПРЛ, как правило, отмечается умеренное увеличение уровня ПРЛ или колебания его на верхней границе нормы. Лабораторные показатели должны оцениваться в комплексе с клинической картиной и данными дополнительных методов исследования (оценка стресса, ультразвуковая диагностика молочных желез и/или маммография, оценка уровня гонадотропинов, эстрадиола и прогестерона).

При подозрении на фармакологическую ГПРЛ рекомендуется повторное определение уровня ПРЛ через 72 ч после отмены препарата, если это не приведет к ухудшению состояния здоровья пациента. Несмотря на то что течение фармакологической ГПРЛ часто носит бессимптомный характер, у некоторых женщин могут отмечаться галакторея и аменорея,

а у мужчин — снижение либидо и эректильная дисфункция.

Женщинам репродуктивного возраста с аменореей рекомендуется пройти обследование на β -хорионический гонадотропин человека или провести ультразвуковую диагностику, чтобы исключить беременность. При выявлении ГПРЛ для исключения гипотиреоза очень важно определить концентрации тиреотропного гормона и свободного тироксина. В случае макропролактиномы или гормонально неактивной аденомы гипофиза с супраселлярным ростом будут необходимы консультации нейрохирурга и офтальмолога для оценки остроты зрения, состояния зрительного нерва, а также проведение компьютерной периметрии (оценка полей зрения).

Основная цель лечения ГПРЛ — нормализовать уровень биологически активного ПРЛ для восстановления функции половых желез и устранения галактореи, а в случае, когда этиологическим фактором является пролактинома — уменьшить массу опухоли и эффекты локальной компрессии. При этом в группе пациентов с бессимптомным течением ГПРЛ будет достаточно периодического клинического контроля.

Из фармацевтических препаратов, используемых при лечении ГПРЛ и пролактином, следует рассматривать следующие:

- производные алкалоидов рожков (эрготиновые агонисты дофамина):
 - препараты 2-бромо- α -эргокриптина (генерация бромокриптина);
 - препараты 2-бромо- α -эргокриптина и препараты 2-бромо- β -эргокриптина мезилата;
 - препараты каберголина (III генерация);
- производные трициклических бензогуанолинов (неэрготиновые агонисты дофамина):
 - препараты хинаголида (II генерация).

Каберголин является препаратом первой линии, как наиболее эффективный для нормализации уровня ПРЛ и уменьшения размеров опухоли гипофиза. При этом его дозировка может быть увеличена в зависимости от переносимости препарата.

При назначенном лечении концентрацию ПРЛ следует контролировать каждые 4 недели у пациентов, которые получали препараты бромокриптина, и каждые 8 недель — у пациентов, получающих каберголин, с титрованием препарата для достижения минимально эффективной дозы. Терапию каберголином следует начинать с дозы 0,25-0,5 мг в неделю, при стандартном диапазоне терапевтической дозы 0,25-3,0 мг в неделю.

В случае отсутствия симптоматики у пациентов с подозрением на фармакологическую ГПРЛ рекомендуется при возможности прекратить лечение или заменить лекарственный препарат на альтернативный, а позднее провести повторное исследование сывороточного ПРЛ. У пациентов с выраженными симптомами ГПРЛ, начало которой не совпадает с началом лечения, при отсутствии возможности отмены препарата рекомендовано проведение МРТ головного мозга для исключения новообразований гипоталамуса или гипофиза, которые могут быть триггерами ГПРЛ.

Лечение пролактином должно быть направлено на:

- снижение секреции гормона с нормализацией сывороточного ПРЛ и клинических проявлений ГПРЛ с акцентом на восстановлении функции половых желез;



Т.Ф. Татарчук

- уменьшение размера опухоли с облегчением неврологических симптомов;
- сохранение функции гипофиза и восстановление гормонального дефицита;
- профилактику прогрессирования или развития рецидива опухоли.

! Для всех пациентов с макроаденомами и для пациентов с микропролактиномами при наличии клинических проявлений рекомендовано длительное применение агонистов дофамина.

Кроме того, при пролактиномах следует ежегодно контролировать уровень ПРЛ и проводить МРТ гипофиза в течение первых трех лет лечения, а потом каждые 2 года, если состояние пациента стабильно. Пациентам, получающим терапию более двух лет с нормальной концентрацией ПРЛ без видимых остатков опухоли на МРТ головного мозга, лечение агонистами дофамина рекомендуется прекратить. Медицинское наблюдение должно осуществляться с мониторингом концентраций ПРЛ ежеквартально в течение первого года после отмены препарата, а потом — ежегодно, с проведением МРТ в случае увеличения концентрации ПРЛ.

У пациентов с клинической симптоматикой ГПРЛ, у которых уровень ПРЛ не снижается и размер опухоли гипофиза не уменьшается при применении стандартных доз агонистов дофамина, рекомендуется увеличить дозу препарата до максимально допустимой прежде чем назначить оперативное лечение. Резистентных к бромокриптину пациентов рекомендуется перевести на лечение каберголином (в 80% случаев достигается нормализация уровня ПРЛ). Пациентам, принимающим высокие начальные дозы агонистов дофамина (например, каберголин >2 мг/нед) или стандартные дозы при длительности лечения >5 лет, рекомендовано проведение эхокардиографии для определения аномалий клапанов сердца.

Женщинам с макропролактиномами, которые характеризуются инвазивным ростом или расположены очень близко к зрительной хиазме, предлагается продолжить дофаминэргическую терапию в течение всей беременности. Следует учитывать, что в этот период не рекомендуется измерение сывороточного уровня ПРЛ, а только динамический клинический мониторинг с особым акцентом на неврологическую и нейроофтальмологическую симптоматику (головная боль или изменения полей зрения). При наличии пролактиномы консультации эндокринолога и окулиста с проведением компьютерной периметрии рекомендовано осуществлять 1 раз в триместр в течение всей беременности, а консультации нейрохирурга — по показаниям. Во время беременности проведение МРТ гипофиза без гадолиния рекомендовано только у больных с клиническими признаками роста опухоли. Если у пациенток, несмотря на лечение агонистами дофамина, наблюдается постепенное уменьшение полей зрения, им следует провести трансфеноидальную хирургическую операцию. Пациенткам с ГПРЛ опухолевого происхождения целесообразно ограничить период кормления грудью до 6-12 мес, а в некоторых случаях (например, активного роста макропролактиномы) — вообще отказаться от грудного вскармливания.

Подготовил **Антон Вовчек**



«Малые» гинекологические операции: антибактериальная профилактика

В практической деятельности акушера-гинеколога нередко встречаются заболевания, являющиеся показаниями к проведению различных оперативных вмешательств. Часть из них являются малоинвазивными и осуществляются амбулаторно: искусственное прерывание беременности, удаление остатков плодного яйца, биопсия и различные электро-, радио-, лазеро-, фото- операции на шейке матки (экцизия, конизация), полипэктомия, лечебно-диагностическое фракционное выскабливание цервикального канала и полости матки, аспирационная биопсия, введение и удаление ВМС, гистероскопия, контрастная гистеросальпингография и др.



М.В. Майоров

Наиболее эффективным методом профилактики послеоперационных инфекционных осложнений является назначение антибактериальных препаратов в периоперационном периоде. По данным литературы, результаты проведенного в США метаанализа свидетельствуют о том, что рациональная антибиотикопрофилактика, например, при искусственном прерывании беременности, позволяет на 50% снизить частоту таких осложнений. Экспериментальные и клинические данные, полученные в результате многоцентровых рандомизированных исследований, показывают, что проведение антибиотикопрофилактики в хирургической практике способствует снижению частоты послеоперационных осложнений с 20-40 до 1,5-5% (R.L. Sweet, D. Grady, K. Kerlikowske, D.A. Grimes, 1996).

В то же время, профилактическое применение антибактериальных препаратов должно быть обоснованным, а показания к их назначению — дифференцированными и взвешенными. Целью такой профилактики является создание необходимой концентрации антибиотиков в тканях до момента их возможной микробной контаминации и поддержание этого уровня в течение всего оперативного вмешательства и нескольких часов после него. Решающими для развития послеоперационного инфекционного осложнения являются первые 3 ч от момента попадания бактерий в рану. При этом неоправданным является профилактическое введение антибиотиков задолго до операции, поскольку это не обеспечивает предоперационную стерилизацию больного, а риск появления резистентных микроорганизмов существенно возрастает. Выбор антибактериального препарата должен проводиться с учетом его эффективности в отношении потенциальных экзогенных и эндогенных возбудителей бактериальных осложнений и переносимости, а фармакокинетические параметры определяют длительность поддержания необходимой концентрации его в крови для ликвидации основных возбудителей.

Целью проводимой антибактериальной профилактики является предупреждение развития двух типов инфекционных осложнений: раневой инфекции, обусловленной представителями грамположительной флоры кожных покровов (преимущественно, золотистого и эпидермального стафилококков) и инфекционно-воспалительных процессов с локализацией

в других органах и тканях, непосредственно связанных (и не связанных) с местом оперативного вмешательства.

В этом случае антибактериальный препарат должен быть эффективен в отношении грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов (В.В. Омеляновский, С.Н. Буянова, Н.А. Шукина, 1999). В настоящее время послеоперационные осложнения чаще всего обусловлены полимикробным спектром возбудителей в области гениталий здоровых женщин с преобладанием условно-патогенной флоры. Анаэробные микроорганизмы определяются в 65-100% случаях при гнойных заболеваниях органов малого таза у женщин. К таким бактериям относятся анаэробы: *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Prevotella bivia*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Fusobacterium*, *Clostridium*; факультативные бактерии: коагулазонегативный стафилококк, *Escherichia coli*, *Streptococcus* (группы В), *Streptococcus* (негемолитический и фекальный). Кроме приведенных, в посевах часто определяют *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans* и др. В настоящее время принято рассматривать данные возбудители в качестве возможных причин таких осложнений, как эндометрит, сальпингит, tuboовариальные абсцессы, абсцессы яичников и других заболеваний тазовых органов, при которых указанные микроорганизмы выделяются существенно чаще, чем у здоровых женщин. Обычно вышеперечисленные представители микробной флоры определяются в ассоциациях с другими микроорганизмами и, по-видимому, самостоятельно не способны стать причиной развития данных гнойных осложнений.

Косвенным доказательством этого служит тот факт, что включение в схему профилактики только противохламидийных препаратов (при положительном тесте на хламидиоз) у таких больных не влияет на частоту послеоперационных инфекционных осложнений (M.G. Doibon, 1994). Доминирующую роль в развитии гнойно-деструктивных процессов в настоящее время играют неспорообразующие (неклостридиальные) анаэробы: *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и др.; удельный вес грамположительных спорообразующих палочек рода *Clostridium* не превышает 5%. С точки зрения принципа разумной достаточности, лекарственный препарат

для профилактики послеоперационных осложнений должен обладать широким спектром активности, достаточным для охвата основных возбудителей. Выбор наиболее безопасного средства для профилактических целей представляется гораздо более важным, чем для лечения, поскольку в этом случае препарат назначают почти всем больным, направляемым на оперативное лечение. Таким образом, оптимальный антибиотик, используемый для профилактики, должен отвечать следующим требованиям:

- высокая активность в отношении основных возбудителей послеоперационных осложнений;
- оптимальное проникновение в ткани — зоны риска инфицирования;
- низкая токсичность;
- отсутствие взаимодействия со средствами, используемыми при анестезии;
- отсутствие быстрого развития резистентности патогенных микроорганизмов;
- экономическая доступность.

С учетом вышеуказанных требований, на наш взгляд, весьма перспективным и эффективным является комбинированное применение антибактериальных препаратов двух фармакологических групп: фторхинолонов и нитроимидазолов. Во многих публикациях фторхинолоны именуются антибиотиками, что неверно. К антибактериальным препаратам относятся все природные, синтетические или полусинтетические соединения, обладающие бактерицидным или бактериостатическим действием, тогда как антибиотики — это только те соединения, которые синтезируются живыми организмами, либо их синтетические аналоги. Хинолоны, вообще, а фторхинолоны — в частности, не имеют аналогов в природной среде, что обеспечивает их высокую активность относительно полирезистентных штаммов микроорганизмов. Также не описаны случаи формирования резистентности микроорганизмов после длительного применения этих препаратов. Механизм действия фторхинолонов заключается в ингибировании ДНК-гиразы с последующим блокированием репликации ДНК и синтеза белка микроорганизма, что обеспечивает быстрое бактерицидное действие препаратов. Резистентность к фторхинолонам возникает очень редко, лишь вследствие хромосомных мутаций бактерий. Не наблюдается резистентность, обусловленная плазмидами, а также энзиматическая

инактивация этих препаратов бактериями. Для фторхинолонов не характерны перекрестные реакции с другими классами антибактериальных средств. Основные этапы бактерицидного действия фторхинолонов можно представить в следующей последовательности:

- 1) проникновение в клетку через внешнюю мембрану;
- 2) ингибирование фермента ДНК-гиразы;
- 3) формирование комплекса препарата с соединением ДНК + ДНК-гиразы;
- 4) нарушение биосинтеза ДНК патогена;
- 5) индукция выработки белка SOS-ответа с последующим нарушением процесса деления клетки;
- 6) глубокие структурные изменения в клеточной стенке, цитоплазме и нуклеотиде;
- 7) гибель клетки (бактерицидный эффект).

Множество полезных свойств фторхинолонов позволяет им занять ведущие позиции в арсенале современных антибактериальных средств: уникальный для антимикробных средств механизм действия — ингибирование фермента бактериальной клетки ДНК-гиразы, высокая степень антибактериальной активности, широкий спектр антимикробного действия, включающий грамотрицательные и грамположительные аэробные бактерии (некоторые препараты фторхинолонов также активны и относительно анаэробов), микобактерии, хламидии, микоплазмы; невысокая частота развития резистентности к ним микроорганизмов, высокая биодоступность при приеме внутрь, хорошее проникновение в ткани и клетки макроорганизма, где создаются концентрации, близкие к сывороточным или даже их превышающие; длительный период полувыведения и наличие постантибиотического эффекта, что определяет удобное дозирование (1-2 р/сут), возможность сочетанного применения с другими группами антибактериальных средств (β-лактамами, аминогликозидами, макролидами, гликопептидами, линкозамидами, нитроимидазолами), удовлетворительная переносимость препаратов, невысокая частота развития побочных эффектов.

Нитроимидазолы — синтетические антимикробные препараты с высокой активностью в отношении многих анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Они

оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание. Первым препаратом группы имидазолов был появившийся в 1959 г. гидроксид-2-этил-1-метил-2-нитро-5-имидазол (метронидазол). Впоследствии были созданы новые производные нитроимидазола: орнидазол, содержащий хлорметилловую группу; тинидазол, включающий этиловую группу; секнидазол, содержащий диметилловую группу и др.

Нитроимидазолы хорошо сочетаются с антибактериальными средствами других групп, значительно расширяя их спектр антимикробного действия, а также являются противопаразитарными и противомикробными средствами и эффективны в отношении анаэробных микроорганизмов, таких как *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus spp.* и *P. anaerobius*. Именно поэтому весьма рациональным является их комбинированное применение.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины имеется достаточно много препаратов, содержащих в своем составе одновременно фторхинолон (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин) и нитроимидазол (орнидазол, тинидазол). Как известно, фторхинолоны действуют бактерицидно, поскольку влияют не только на ДНК-гиразу, но и вызывают лизис клеточной стенки. На фоне их приема не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, что демонстрирует высокую эффективность по отношению к бактериям, резистентным к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам и многим другим антибиотикам. Фторхинолоны проявляют активность в отношении большинства аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, таких как *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella typhi* и другие штаммы сальмонелл, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Vibrio cholerae*, *B. fragilis*, *S. aureus* (включая метициллинустойчивые штаммы), *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.* и *Mycobacterium tuberculosis*.

Комбинированные препараты в одной таблетке содержат следующие активные вещества — фторхинолон и нитроимидазол — оба компонента хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, быстро проникают в ткани организма, создавая высокие концентрации. Эти таблетки принимают внутрь после еды, запивая достаточным количеством воды, не разламывая и не размельчая. Рекомендованная доза для профилактических целей — по 1 таб 2 р/день в течение 3-5 сут. Целесообразно начинать прием препарата в день оперативного вмешательства: первую таблетку необходимо принять за 2-3 ч до операции. Побочные

действия (снижение аппетита, сухость и металлический привкус во рту, тошнота, метеоризм, диарея, головная боль, головокружение, кожный зуд и др.) при кратковременном приеме встречаются весьма редко. Противопоказания: повышенная чувствительность к активным компонентам (в том числе и к другим производным фторхинолона или имидазола), заболевания крови (в анамнезе), угнетение костномозгового кроветворения, острая порфирия, органические заболевания ЦНС, беременность и кормление грудью, детский и подростковый возраст до 18 лет. Во время лечения рекомендуется избегать чрезмерного облучения солнечным светом, при возникновении реакций фотосенсибилизации следует немедленно прекратить применение препарата. В период лечения не рекомендуется принимать этанол (риск развития дисульфирамоподобных реакций). Больным эпилепсией, с судорогами в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС препарат рекомендуется назначать только по жизненным показаниям.

Обсуждая с коллегами вопросы применения антибактериальных препаратов, нередко можно слышать мнение о недостаточной эффективности препаратов группы тетрациклина (доксциклина), их токсичности, нередких побочных явлениях, а также о наличии новых, более эффективных и безопасных антибиотиков.

Однако в ряде случаев по разным причинам все же приходится отдавать предпочтение этим старым, но отнюдь не забытым лекарствам: например, эмпирическая терапия острых воспалительных заболеваний органов малого таза (до получения результатов бактериологического исследования) доксициклином в сочетании с метронидазолом до сих пор является стандартом ВОЗ и достаточно результативна.

Таким образом, эффективным методом профилактики послеоперационных инфекционных осложнений в гинекологии, учитывая полимикробный спектр возбудителей, является назначение антибактериальных средств, обладающих активностью в отношении как аэробной, так и анаэробной флоры. Комбинация фторхинолона и нитроимидазола, а также доксициклина и нитроимидазола, полностью соответствует этому требованию, поскольку характеризуется оптимальным проникновением в ткани (зоны риска инфицирования), низкой токсичностью, отсутствием взаимодействия со средствами, используемыми при анестезии, низким риском развития резистентности к нему. Фармакокинетические особенности препаратов способствуют поддержанию необходимой концентрации его в тканях и биологических жидкостях организма для ликвидации основных возбудителей послеоперационных инфекционных процессов. Применение комбинированных антибактериальных препаратов позволяет значительно уменьшить количество инфекционных осложнений после малоинвазивных гинекологических операций.



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

Редакційна колегія

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

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

Видавництво – ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»		
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво KB № 17674-6524P від 04.04.2011 р. Передплатний індекс 89326
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	
ШЕФ-РЕДАКТОР	Антон Вовчек	
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР	Анна Аксьонова	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ДИЗАЙНЕРИ	Ірина Лесько	
	Олена Дудко	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
	Інна Головка	Газета віддрукована в ТОВ «Юнівест-Прінт», м. Київ-54, вул. Дмитрівська, 44-б.
МЕНЕДЖЕРИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Зоя Маймескул	Підписано до друку 26.12.2016 р. Замовлення № Наклад 15 000 прим.
	Миросяла Табачук	
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Ганна Дребот	
	Леся Іванченко	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалан Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

А.В. Каминский, д. мед. н., ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины»; Т.Ф. Татарчук, член-корреспондент НАМН Украины, д. мед. н., профессор, Т.В. Авраменко, д. мед. н., профессор, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; А.В. Попков, к. мед. н., медицинский центр «Верум»; И.А. Киселева, Киевский городской клинический эндокринологический центр

Особенности ведения беременных с патологией щитовидной железы. Рекомендации по скринингу, тактике лечения и мониторингу

Щитовидная железа (ЩЖ) является одним из наиболее важных органов, от функционального состояния которого зависит возможность самого зачатия, вынашивания и рождения здоровых детей. Тиреоидные гормоны нужны для формирования головного мозга и сердца будущего ребенка. Микроэлемент йод необходим для синтеза этих гормонов, а его нехватка обуславливает развитие йододефицитных состояний в любом возрасте – у плода, детей и взрослых. Кроме того, дефицит йода часто способствует снижению интеллекта у отдельных людей и нации в целом.

В Украине частота тиреоидной патологии значительно повышена. В целом среди населения она встречается у 20-30% взрослых, а среди пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС – около 50%. Наиболее частыми проблемами являются узловой зоб и диффузный нетоксический зоб, которые вызваны наличием природного йодного дефицита. Другой нередкой патологией является аутоиммунный тиреоидит, ассоциированный с нехваткой микроэлемента селена. Нарушения функции ЩЖ (гипотиреоз, гипертиреоз) диагностируются нечасто – у 2-5% жителей, однако с наибольшей частотой (до 12%) – среди беременных или женщин, которые не могут забеременеть, а у прибегающих к экстракорпоральному оплодотворению – до 20%.

В 2001 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые ввела термин «йододефицитные заболевания» для обозначения всех патологических состояний, развивающихся в популяции в результате йодного дефицита, которые могут быть обратимыми при нормализации потребления йода. К ним относят не только заболевания ЩЖ (узловой зоб, гипертиреоз, гипотиреоз), но и другие: бесплодие, снижение интеллекта, некоторые нарушения и пороки развития (табл. 1).

Вся территория Европы, в том числе Украины, является йододефицитной. Можно лишь спорить о том, в каком регионе не хватает йода больше. Природный дефицит йода и некоторых других микроэлементов (селен, цинк и пр.), витаминов (группы В, D), плохая экология, химизация способствуют возникновению патологии ЩЖ, других нарушений, препятствующих нормальному зачатию и вынашиванию здорового потомства.

Таблица 1. Расстройства, связанные с дефицитом йода	
Период жизни	Потенциальные нарушения
Плод	самопроизвольные аборт мертворождения повышенная перинатальная смертность аномалии развития эндемический кретинизм
Новорожденные	гипотиреоз (явный или субклинический) неонатальный зоб косоглазие глухота пороки сердца пороки развития нервной системы
Дети и подростки	эндемический зоб гипотиреоз (субклинический) нарушения физического и полового развития низкорослость повышение общей заболеваемости нарушение умственного развития снижение познавательной функции (когнитивный диссонанс) узловой зоб
Взрослые	зоб узловой зоб гипотиреоз (субклинический) гипертиреоз токсическая аденома ЩЖ снижение интеллекта снижение репродуктивной функции

В части стран Европы (Швейцария, Германия, Австрия и др.) эффективная эндемическая йодная профилактика на протяжении последних 100 лет позволила добиться больших успехов и исключить их из списка дефицитных. Армения, Азербайджан, Туркменистан, Грузия, Беларусь и Казахстан сумели почти полностью решить проблему дефицита йода в питании населения за счет применения массовой йодной профилактики в виде обогащения пищевой соли йодом.

В среднем взрослый житель Украины получает всего 50-80 мкг йода в сутки, что ниже необходимого уровня – 150 мкг/сут (в пределах 100-250 мкг/сут). Для беременных и кормящих женщин суточная потребность в йоде должна быть выше – 250 мкг, поэтому именно они и их дети являются наиболее уязвимыми группами населения (табл. 2).

Средняя суточная доза йода 150 мкг отвечает медиане концентрации йода в моче 100 мкг/л [2].

Таблица 2. Физиологическая суточная потребность организма человека в йоде, рекомендованные и предельные дозы его потребления			
Категория населения	Возрастная группа		Употребление йода, мкг/сутки
Взрослые	Американская тиреоидная ассоциация		150 (100-250)
	Европейская тиреоидная ассоциация		См. критерии ВОЗ
	ВОЗ* (>12 лет)		150
	Институт медицины США (>14 лет)		
Беременные	ВОЗ*		250
	Институт медицины США		220
Кормящие матери	ВОЗ*		250
	Институт медицины США		290
Дети	ВОЗ*	0-59 мес	90
		6-12 лет	120
	Институт медицины США	0-6 мес	110
		7-12 мес	130
		1-8 лет	90
		9-13 лет	120
Безопасные дозы суммарного суточного потребления	Европа		до 500
	ВОЗ		до 1000
	США		до 1000
	Япония		до 1500
	Австралия		До 2000
Дозы йода, которые повреждают и вызывают йод-индуцированную патологию ЩЖ			>1000
*ВОЗ/ЮНИСЕФ/ICCIDD, 2007 [3].			

Щитовидная железа и беременность

Нарушение функционирования ЩЖ может препятствовать наступлению беременности или приводить к выкидышам уже при наличии субклинического гипотиреоза (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) от 4 мМЕ/л или выше для небеременных; от 3 мМЕ/л или выше для беременных). К счастью, большинство заболеваний ЩЖ, которые влияют на беременность, легко диагностируются и корректируются. Трудность заключается в самом осознании наличия проблемы со стороны ЩЖ. Очень часто симптомы, которые сопровождают эти нарушения, незначительные, носят общий характер: слабость, повышенная утомляемость, сонливость днем, бессонница ночью, иногда нарушение стула или менструального цикла. При гипертиреозе наблюдаются тахикардия, плохая переносимость жары, при гипотиреозе – сухость кожи и/или запоры.

Своевременное выявление у беременных нарушений функционального состояния ЩЖ, наряду с сахарным диабетом, является очень важной задачей, поэтому тиреоидные тесты (ТТГ, АТПО, АТТГ, тиреоглобулин) и определение гликемии (глюкоза натощак, стандартный тест толерантности к глюкозе, гликозилированный гемоглобин) являются обязательными при планировании беременности, контроле ее развития, а также после родов.

На ранних сроках беременности (до 3-4 мес) плод функционирует только за счет гормонов ЩЖ своей матери. Данный период, особенно первые 4 недели после зачатия, является особо критичным. В эти сроки происходит наибольшее число выкидышей, связанных с дефицитом йода или гипотиреозом у матери.

Сегодня в Украине выявляется значительное количество женщин с субклиническим гипотиреозом, главная причина которого – йодный дефицит. Организм человека характеризуется высокой чувствительностью к дефициту йода и значительной устойчивостью к избытку йода на протяжении длительного времени. Поэтому, по рекомендации ВОЗ, беременные, особенно проживающие в йододефицитных регионах, обязаны в течение всего срока дополнительно получать таблетированные йодсодержащие препараты. Средняя потребность в йоде у взрослых составляет, согласно ВОЗ, 150 мкг (100-250 мкг) ежедневно, а для беременных больше – 250 мкг/день. Безопасный уровень йода для жителей большинства регионов – до 1000 мкг/сут суммарно. В условиях Украины достичь его практически невозможно.

С учетом того, что в Украине взрослые фактически получают только 50-80 мкг йода в день, идеальная дозировка йода для беременных – 200 мкг в виде оригинальных таблеток йодида калия, употребляемых ежедневно однократно после приема пищи в удобное время дня. Препарат рекомендован к применению на протяжении всего срока беременности, периода кормления грудью и за год до планируемого зачатия. При этом приветствуется периодический (каждые 4-6 мес) контроль тиреоидных показателей (ТТГ и тиреоглобулина, иногда АТПО).

По истечении 4 мес внутриутробного развития у плода начинает функционировать собственная

ЩЖ, которая активно захватывает поглощенный матерью йод и синтезирует необходимое организму количество тиреоидных гормонов. Следовательно, эффективность синтеза зависит от ежедневного потребления йода матерью.

Диагностика нарушений функции щитовидной железы

Основная функция ЩЖ – выработка гормонов: тироксина (Т₄), трийодтиронина (Т₃), кальцитонина. Рецепторы к ним имеются во всех клетках, их эффекты определяют физиологические возможности организма. Любые отклонения концентрации их в крови от нормы нарушают эффективность работы тканей. Функционирование ЩЖ регулируется гипоталамусом и гипофизом посредством выделения последним ТТГ, выполняющего роль стимулятора тиреоцитов. При снижении функции ЩЖ гипофиз повышает секрецию ТТГ, принуждая работать их интенсивнее, а при избыточной выработке гормонов ЩЖ тиреотропная стимуляция снижается. Таким образом, между концентрациями ТТГ и тиреоидных гормонов существует обратная зависимость. Этот механизм обратной взаимосвязи используют в диагностике нарушений функции ЩЖ (табл. 3).

Учитывая главенствующую роль гипофиза в регуляции функции ЩЖ, реагирующего на незначительные изменения уровня тиреоидных гормонов, определение концентрации ТТГ является более чувствительным тестом, чем свободные фракции гормонов (FT₃, FT₄). Это связано и с тем, что они, как и все биологически активные вещества, существуют в двух молекулярных оптических изоформах – активной левовращающей и биологически неактивной правовращающей. Их сумма составляет FT₃ и FT₄, а соотношение изоформ (энантимеров) может меняться в зависимости от наличия йодного дефицита, воспаления в ЩЖ, других причин. Так, для проведения заместительной терапии применяют высокоочищенную левовращающую изоформу FT₄ – препарат L-тироксин.

Особенности нарушений функции щитовидной железы у беременных

При наступлении беременности повышается синтез эстрогенов, что может приводить к снижению функции ЩЖ и увеличению концентрации ТТГ приблизительно у 20% женщин в течение I триместра. В то же время у других женщин

наоборот, может наблюдаться снижение уровней ТТГ, обусловленное повышением уровней хорионического гонадотропина (который достигает пика к 10-12 неделе беременности), что в 2% случаев дает клинику транзиторного гестационного тиреотоксикоза. Это состояние характеризуется легкими проявлениями излишка тиреоидных гормонов и неуправляемой рвотой в течение I триместра – так называемым токсикозом беременных. Контроль ТТГ у беременных, которые получают заместительную терапию тироксином или имеют патологию ЩЖ, должен осуществляться при стабильной ситуации – каждые 1-2 мес. Ввиду особого риска для матери и плода, физиологических особенностей для беременных рекомендованы иные нормы уровней ТТГ (табл. 4).

Диагностика йодного дефицита

Йод – важный микроэлемент, который нужен для синтеза гормонов ЩЖ, нормального функционирования молочных желез, желудка, других тканей (кожи, глаз, головного мозга). Нехватка йода приводит к нарушению различных физиологических процессов.

Из организма 90% йода экскретируется с мочой, 10% – с желчью. Этот фактор используют в эпидемиологических (масштабных) научных исследованиях по изучению уровня обеспеченности йодом в той или иной местности. При таком одномоментном изучении за 1-2 дня у сотен-тысяч жителей собирают мочу и анализируют концентрацию йода. Несмотря на быстрое изменение содержания его в организме каждые 3 суток в зависимости от характера питания, в большой группе наблюдений удается нивелировать такую статистическую погрешность изменения йодурии. Поэтому, по рекомендации ВОЗ, изучение йодурии проводят лишь в научных исследованиях в больших группах.

Для индивидуальной оценки йодной обеспеченности в 1994 и 2007 годах ВОЗ/ЮНИСЕФ были предложены иные индикаторы йодного статуса населения – определение уровней тиреоглобулина у детей, взрослых и беременных, а также концентрации ТТГ в крови новорожденных (неонатальный скрининг на 4-5-й день у доношенных; на 7-14-й день у недоношенных).

Тиреоглобулин – белок, который синтезируется ЩЖ и поступает в небольшом количестве в кровь. Однако при развитии зоба или при нехватке йода его концентрация увеличивается. Исследования

показали, что индивидуальный уровень тиреоглобулина надежно совпадает с йодурией. В отличие от последнего количество тиреоглобулина в крови изменяется медленно, на протяжении месяцев, поэтому его можно использовать как маркер йодного дефицита, а также отслеживать его изменения в динамике при лечении препаратами йода. Его уровень в крови 10 мг/л или более свидетельствует о наличии легкого дефицита йода, 20-40 мг/л – умеренного, свыше 40 мг/л – тяжелого дефицита. Тиреоглобулин используют и как онкомаркер, когда его концентрация составляет 67 мг/л или выше, в том числе у пациентов с удаленной ЩЖ. Он увеличивается при дифференцированном раке ЩЖ (табл. 5).

Тактика лечения и мониторинг беременных с гипотиреозом

Когда женщина беременна, ее организм нуждается в достаточном количестве гормонов ЩЖ, чтобы поддерживать развитие плода и ее собственные потребности. Неконтролируемый дефицит тиреоидных гормонов может привести к критическим осложнениям беременности, таким как преждевременные роды, преэклампсия, выкидыш, послеродовое кровотечение, анемия, отслойка плаценты, а также к гибели ребенка или матери.

Существует несколько причин развития гипотиреоза. Наиболее частой причиной субклинического гипотиреоза является йодный дефицит, манифестного гипотиреоза – аутоиммунный тиреоидит, а в более редких случаях – хирургическое лечение, облучение, медикаментозное лечение (амиодарон, препараты лития). Потребность в тиреоидных гормонах значительно возрастает при беременности, увеличиваясь с каждым триместром, поэтому у женщин с исходно нормальными уровнями этих гормонов при наличии заболеваний ЩЖ может развиваться гипотиреоз. После родов потребность в них резко снижается, часто до уровня, предшествующего беременности.

У большинства женщин, у которых во время беременности развивается гипотиреоз, имеются незначительные характерные для него симптомы либо они вовсе отсутствуют.

Цель лечения гипотиреоза состоит в поддержании нормального уровня ТТГ, что будет свидетельствовать о правильном балансе гормонов ЩЖ в крови. Нормальный уровень ТТГ для беременных отличается от того, который допускается у небеременных. В зависимости от триместра нормальный диапазон ТТГ во время беременности должен находиться в пределах от 0,1-2,5 мМЕ/л в I триместре до 0,3-3 мМЕ/л в III триместре согласно рекомендациям США и аналогично Европейским рекомендациям. Выявление повышения ТТГ более 3-3,5 мМЕ/л свидетельствует о снижении функции ЩЖ у беременной – гипотиреозе, который требует проведения заместительной гормональной терапии.

Адекватное лечение и мониторинг гипотиреоза позволяет полностью избежать вероятных осложнений, связанных с ним. Лечение гипотиреоза заключается в проведении заместительной гормональной терапии тиреоидными гормонами по тем же принципам, которые существуют для небеременных. L-тироксин первое время назначают в минимальной дозе – 25 мкг/день однократно утром, за 30 мин до завтрака, постепенно повышая дозу до необходимого значения, что определяется по уровню ТТГ, который должен находиться в пределах вышеописанной нормы. При этом применение препаратов L-тироксина во время беременности является абсолютно безопасным, если учтены правила проведения заместительной гормональной терапии. Большинство больных гипотиреозом – как беременных, так и небеременных – нуждается в подборе такой дозы тиреоидных гормонов, которая позволит удерживать концентрацию ТТГ в пределах идеального значения 0,5-2,5 мМЕ/л, что будет соответствовать уровню, характерному для 95% здоровых лиц.

Мониторинг установленного гипотиреоза осуществляется в зависимости от клинической задачи

Таблица 3. Диагностика нарушений функции щитовидной железы у небеременных				
Концентрация в крови			Клиническое состояние	
ТТГ, мМЕд/л	FT ₄	FT ₃		
<0,1	↑↑	↑	Гипертиреоз манифестный (первичный)	
0,1-0,4	норма	норма	Субклинический гипертиреоз	
0,4-2,5	норма	норма	Нормальный лабораторный (референтный) диапазон	Физиологическая норма (идеальный уровень) для 95% здоровых лиц
2,5-4	норма	норма		«Минимальная тиреоидная недостаточность», верхняя граница нормы
4,1-10	норма	норма	Субклинический гипотиреоз	
10 или ↑	↓	↓	Гипотиреоз манифестный (первичный)	
Исключения, которые редко встречаются				
↑ или норма	↑	↑	Вторичный гипертиреоз (ТТГ-секретирующая опухоль гипофиза)	
↑ или норма	↑	↑	Резистентность к тиреоидным гормонам	
<0,1	норма	↑↑	Т ₃ -токсикоз	
↓ или норма	↓	↓ или норма	Вторичный гипотиреоз	

Таблица 4. Нормальные (безопасные) значения ТТГ для беременных			
Период беременности	Уровень ТТГ в крови		Единицы измерения
	Американская тиреоидная ассоциация, 2011 и 2016	Европейская тиреоидная ассоциация, 2015	
I триместр	0,1-2,5	0,1-2,5	мМЕд/л,
II триместр	0,2-3	0,2-3	или МЕд/л,
III триместр	0,3-3	0,3-3,5	или мкМЕд/мл

Продолжение на стр. 12.

А.В. Каминский, д. мед. н., ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины»;
Т.Ф. Татарчук, член-корреспондент НАМН Украины, д. мед. н., профессор, Т.В. Авраменко, д. мед. н., профессор, ГУ «Институт
педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; А.В. Попков, к. мед. н., медицинский центр «Верум»;
И.А. Киселева, Киевский городской клинический эндокринологический центр

Особенности ведения беременных с патологией щитовидной железы. Рекомендации по скринингу, тактике лечения и мониторингу

Продолжение. Начало на стр. 10.

не чаще, чем раз в 2 недели и не реже 1 раза в 1-2 мес, оптимально — ежемесячно на протяжении всего срока беременности и в первые месяцы после родов.

Коррекция дозы L-тироксина у беременных производится каждые 2 недели или каждый месяц по уровню ТТГ. После того, как уровень ТТГ нормализуется, требуются менее частые осмотры.

Прием препаратов L-тироксина следует дополнять препаратами йода (оригинальные таблетки йодида калия), обычно в дозе 200 мкг/день, в течение всего срока беременности вплоть до окончания периода кормления грудью, независимо от вида заболеваний ЩЖ. Если проблемы имеют хроническое течение, то препараты L-тироксина и йода продолжают принимать и после родов (так долго, насколько это необходимо).

Изолированная (эутиреоидная) гипотироксинемия у беременных

Изолированная гипотироксинемия (псевдогипотиреоз) характеризуется низкой концентрацией FT_4 при нормальном уровне ТТГ (то есть эутиреозе). Это может являться результатом либо йодного дефицита, либо плохого качества лабораторного анализа (ошибки). Применение йодированной соли на протяжении длительного времени снижает вероятность возникновения заболеваний ЩЖ и значительно снижает риск развития гипотироксинемии во время беременности (рис.).

Примерно 2,5% здоровых женщин могут иметь концентрацию FT_4 ниже минимального порога. Тем не менее у них отмечается высокий индекс осложнений беременности, характерных для больных гипотиреозом. Наличие изолированной гипотироксинемии приводит к спонтанным абортam, преждевременным родам, осложнениям в родах, перинатальной смертности, врожденным порокам развития, макросомии плода (масса тела более 4000 г), ухудшению нервно-психического развития у потомства (психомоторному дефициту, ассоциированному с гестационным диабетом, неонатальным внутрижелудочковым кровоизлиянием).

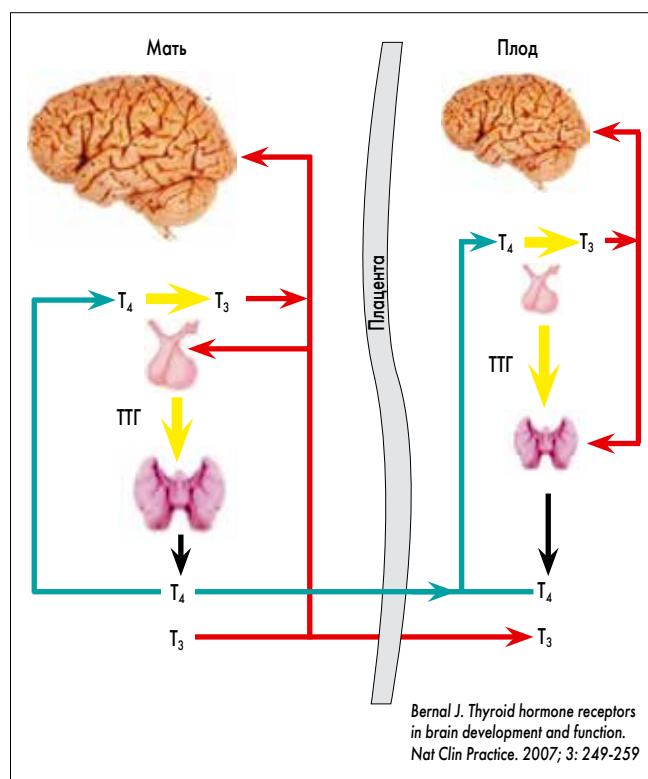


Рис. Причины развития гестационной гипотироксинемии и механизм развития гипотиреоза у плода

У таких женщин необходимо исследовать достаточность обеспечения йодом (уровень тиреоглобулина), при выявлении йодного дефицита — восполнить таблетированными препаратами йода. С клинической точки зрения изолированная гипотироксинемия у беременных и небеременных не требует проведения заместительной терапии препаратами L-тироксина.

Часто выявление низкого уровня FT_4 при нормальной концентрации ТТГ свидетельствует о лабораторной или методической ошибке, низком качестве диагностических наборов. При выявлении такого результата необходимо повторить исследование FT_4 и ТТГ, лучше в альтернативной лаборатории. Во многих случаях повторный анализ не подтверждает первоначальный результат.

Тактика лечения и мониторинг беременных с гипертиреозом

Гипертиреоз встречается в 0,1-1% всех беременностей. Он диагностируется, когда концентрация ТТГ ниже нормы (менее 0,1 мМЕ/л), а уровни FT_4 и/или FT_3 выше нормы (манифестный гипертиреоз). Наиболее частыми причинами гипертиреоза являются: диффузный токсический зоб (синонимы: тиреотоксикоз; болезнь Грейвса, болезнь Базедова) — 80% случаев, транзиторный гипертиреоз при аутоиммунном тиреоидите, токсическая аденома ЩЖ, рак ЩЖ, острый (бактериальный) или подострый (вирусный) тиреоидит. Манифестный гипертиреоз во всех случаях требует лечения, особенно у беременных. Риски, связанные с гипертиреозом, практически такие же, как и при гипотиреозе, у плода дополнительно может наблюдаться эмбриональная тахикардия.

В исключительных случаях у женщин гипертиреоз выявляется при развитии «яичникового зоба» (*struma ovarii*), который может развиваться при тератоме яичника (2-5% случаев тератом), когда она содержит более 50% клеток ткани ЩЖ, или кистозной аденоме яичника (1% от всех опухолей яичников). Обычно такие тератомы доброкачественны. Симптомы *struma ovarii* подобны таковым для других опухолей яичников и неспецифичны. Женщины с *struma ovarii* могут жаловаться на боль в животе или малом тазу, имеют асцит в 12-17% случаев. У большинства женщин повышен уровень тиреоглобулина, у трети повышена концентрация маркера СА-125. Окончательный диагноз устанавливается при цитологическом или гистологическом исследовании. Эффективный метод лечения *struma ovarii* — хирургический.

Диагноз субклинического гипертиреоза устанавливают, когда ТТГ находится в диапазоне 0,1-0,39 мМЕ/л (для небеременных) при нормальных уровнях FT_4 и FT_3 . Однако у беременных нормативы ТТГ отличаются (табл. 4), что не требует лечения. Это справедливо и для беременных с транзиторным гипертиреозом (ТТГ на уровне 0,1-0,3 мМЕ/л).

Диффузный токсический зоб (тиреотоксикоз) — аутоиммунное заболевание ЩЖ, которое всегда сопровождается избыточным синтезом гормонов ЩЖ вследствие действия тиреостимулирующих антител (антител к рецептору ТТГ — АТ к р-ТТГ). Среди наиболее частых причин этого заболевания — курение табака, дефицит микроэлементов йода и/или селена, в редких случаях — длительное (месяцы-годы) применение высоких доз йода (более 1000-5000 мкг/сут). Диагностика гипертиреоза

включает определение в крови ТТГ, FT_4 , FT_3 , АТ к р-ТТГ (главный дифференциальный критерий), иногда антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину.

Лечение начинается с прекращения курения табака, если оно имело место, основывается на подавлении выработки гормонов ЩЖ и их эффектов за счет применения тиреостатиков (препараты метимазола, тиамазола, карбимазола и пропилтиурацила) на протяжении 1,5-2 лет в среднем, титруя дозу до необходимой. При неудачном лечении рассматривают вопрос о хирургическом вмешательстве, условием для которого является достижение компенсации гипертиреоза.

Мониторинг лечения у беременных проводят каждые 2-4-6 недель, определяя уровни ТТГ, по желанию FT_4 , FT_3 , периодически — концентрацию АТ к р-ТТГ, глюкозы в плазме крови. Такой подход используют и для женщин, которые достигли ремиссии гипертиреоза до беременности при помощи тиреостатиков — они имеют низкий риск рецидива гипертиреоза во время беременности, но высокий риск рецидива после родов. На средних сроках беременности им проводят контроль АТ к р-ТТГ.

Наиболее оптимально, если беременную с гипертиреозом будут совместно курировать акушер-гинеколог и эндокринолог.

Специфика применения тиреостатиков у беременных заключается в том, что метимазол, карбимазол и тиамазол проникают через плацентарный барьер, могут в I триместре вызывать тератогенный эффект. Их развитие связывают с применением высоких доз препаратов в течение первых недель беременности. Поэтому Американская тиреоидная ассоциация рекомендует в I триместре беременности использовать препараты пропилтиурацила, прием которых ассоциируется с низким тератогенным риском, но характеризуется риском развития дисфункции печени; а во II и III триместре — препараты метимазола.

Нелеченный гипертиреоз является большей угрозой для жизни и здоровья матери и плода, чем риски применения тиреостатиков. Антитиреоидные антитела могут проникать через плаценту и влиять на ЩЖ плода. Если уровни антител достаточно высоки, у плода может развиваться гипертиреоз или неонатальный тиреотоксикоз.

Тиреостатики у беременных следует применять взвешенно, в максимально низкой эффективной дозе, а препараты гормонов (L-тироксин, кортикостероиды) дополнительно (в качестве адъювантной терапии) не назначают. Из бета-блокаторов кратковременно может использоваться пропранолол.

В послеродовом периоде женщины с гипертиреозом, которые кормят грудью и получают тиреостатики в небольших дозах, могут продолжать прием препаратов, что считается безопасным и не влияет на ЩЖ ребенка.

Аутоиммунный тиреоидит

Приблизительно у 11-15% всех женщин фертильного возраста выявляют повышенное количество антител к ЩЖ (АТТГ, АТПО). В большинстве случаев имеет место так называемое носительство антител. У части из них развивается аутоиммунный тиреоидит с постепенным увеличением титра до диагностически достоверных уровней (более 100 МЕ), у других этого не будет. При наступлении беременности примерно у 20-40% этих женщин с положительными антителами развивается гипотиреоз до или сразу после родов. С каждым триместром этот риск возрастает. Следует отметить, что титры АТПО и АТТГ постепенно уменьшаются по мере развития беременности, что может приводить к ложноотрицательным выводам на поздних сроках беременности. Повышение титров антител к компонентам ЩЖ ассоциируется с повышенным риском выкидышей, перинатальной смертности, преждевременными родами, неонатальным респираторным дистрессом, агрессивным поведением у детей.

В некоторых исследованиях у таких женщин было показано благотворное влияние препаратов

L-тироксина на исходы беременности. Тем не менее подтвержденный аутоиммунный тиреоидит не требует назначения тиреоидных препаратов в случае отсутствия гипотиреоза.

Послеродовой тиреоидит

Послеродовой тиреоидит (послеродовая дисфункция ЩЖ) – аутоиммунная болезнь ЩЖ, начинающаяся по своему течению аутоиммунный тиреоидит. Он развивается у женщин в первые 12 мес после родов, чаще через 3–4 мес. У трети женщин вначале наблюдается гипертиреоз, который сменится стойким гипотиреозом. У другой трети – только гипертиреоидная фаза или гипотиреоидная. По мнению некоторых членов Американской тиреоидной ассоциации, это аутоиммунный тиреоидит, который был у женщин с повышенным уровнем тиреоидных антител (АТПО) еще до родов, протекавший бессимптомно, однако после родов он начинал стремительно прогрессировать.

Учитывая транзиторный характер такого гипертиреоза, антигипотиреоидные препараты не используются, поскольку ЩЖ не является гиперактивной. При диагностике гипотиреоза применяют заместительную гормональную терапию препаратами L-тироксина и мониторинг по стандартной схеме. Впоследствии, через 12–18 мес, у 50–80% женщин функция ЩЖ восстанавливается до нормальной, необходимость в проведении заместительной гормональной терапии препаратами L-тироксина исчезает.

Тактика лечения и мониторинг беременных с узловым зобом

В связи тем, что Украина является йододефицитным регионом, на ее территории отмечается повышенная распространенность узлового зоба. Его частота составляет примерно 15–20% среди взрослых, до 34% среди пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС. Американская тиреоидная ассоциация подчеркивает, что наиболее очевидными проявлениями йодного дефицита являются диффузный нетоксический зоб и узловой зоб.

В большинстве случаев узловой зоб является доброкачественным, но в 10% случаев может идти речь о раке ЩЖ, который у 90% больных имеет преимущественно неагрессивный характер течения.

При наступлении беременности узлы, которые были диагностированы до нее, имеют тенденцию к постепенному увеличению размеров. Это связано с повышенной потребностью в йоде, нарастающим йодным дефицитом у тех, кто не восполняет повышенную потребность в нем (при помощи

оригинальных таблеток йодида калия), связанной с ними чрезмерной тиреотропной стимуляцией и другими факторами. Всем беременным вне зависимости от наличия какой-либо патологии ЩЖ ВОЗ рекомендует восполнение йода в дозе 200 мкг при помощи оригинальных таблеток йодида калия, особенно в зоне йодного дефицита. Это позволяет исключить увеличение объема ЩЖ и узлового зоба у таких женщин.

Мониторинг узлового зоба заключается в периодическом (каждые 3–4 мес) исследовании концентрации в крови ТТГ, FT₄, тиреоглобулина, а также предполагает контрольное ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ в такие же сроки. При необходимости беременным может быть проведена тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ, являющаяся, как и УЗИ, безопасной процедурой.

При выявлении рака ЩЖ во время беременности, оценивая возможные риски, оперативное лечение откладывают на послеродовой период. Если рак дифференцированный, риски, связанные с ним, низкие. Гормональную терапию L-тироксинам таким женщинам проводят с целевым снижением ТТГ до уровня 0,1–1,5 мМЕ/л. Если все-таки требуется операция в связи с раком ЩЖ, самым безопасным временем для ее выполнения является II триместр беременности.

Рекомендации по общему скринингу и профилактике эндокринной патологии у беременных

Начиная с I триместра беременности до формирования собственной функционирующей ЩЖ организм плода обеспечивается материнскими гормонами, проникающими через плаценту. В крови новорожденного может содержаться до 20–40% материнских гормонов ЩЖ [4–5]. Низкие концентрации гормонов ЩЖ в течение эмбрионального развития и раннего детства связаны с необратимым повреждением головного мозга, в том числе приводящим к умственной отсталости и неврологическим нарушениям. Метаанализ 18 исследований показал, что йодный дефицит (от умеренного до тяжелого) связан со снижением среднего коэффициента интеллекта на 13,5 баллов.

Высокая распространенность среди населения клинически важной эндокринной патологии в зоне йодного дефицита или экологического риска, которая может препятствовать зачатию, нормальному развитию беременности и течению родов, влиять на потомство в ближайшем и отдаленном периоде, заставляет выделять некоторые гормональные маркеры как скрининговые, то есть те, которые являются эффективными в большинстве случаев, экономически целесообразными («цена-качество»). Анализ этих маркеров необходимо

проводить всем – здоровым и имеющим любую сопутствующую патологию. К ним относятся глюкоза плазмы крови натощак и ТТГ. Желательными дополнительными маркерами, изучение которых принесет объективную пользу, являются концентрация тиреоглобулина, а также УЗИ ЩЖ и парацистовидных желез.

У каждой женщины, независимо от того, планирует ли она беременность, становится ли на учет по поводу беременности, имеет ли диагноз бесплодие, планирует ли экстракорпоральное оплодотворение, случился ли у нее выкидыш, должны быть изучены уровни глюкозы в плазме крови и ТТГ. У 80–90% женщин в Украине выявляют повышенную концентрацию тиреоглобулина, что свидетельствует о наличии йодного дефицита (табл. 5).

Опыт многих стран мира показывает, что наиболее эффективным способом решения проблемы йодного дефицита является проведение адекватной массовой, групповой и индивидуальной профилактики. Согласно ВОЗ все йододефицитные заболевания можно предупредить, тогда как изменения, вызванные нехваткой йода на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте, являются необратимыми и практически не поддаются лечению. Поэтому такие группы населения в первую очередь подвержены риску развития наиболее тяжелых йододефицитных состояний и требуют особого внимания. Группами максимально высокого риска являются беременные и дети на грудном вскармливании.

Йодирование – вероятно, самый дешевый и эффективный способ предотвращения развития йододефицитных заболеваний. Йодный дефицит нельзя устранить раз и навсегда. Программу йодной профилактики никогда нельзя заканчивать, поскольку она проводится на территории, где всегда существовал такой недостаток в почве и воде.

Поскольку йод утилизируется организмом только в химически чистом в состоянии в виде солей (йодида калия (KI) и йодата калия (KIO₃) – основных форм йода, всасываемых через слизистую желудочно-кишечного тракта), другие формы йода, в том числе органически связанный йод, как и химически чистый йод, не усваиваются организмом человека, пока не превратятся в эти соединения.

В качестве общей профилактики ВОЗ рекомендует использование в быту йодированной соли (натрия хлорида). Соль – это яд. Поскольку натрий токсичен, использование бытовой соли ограничивают 5–6 г/день. В соответствии с международным стандартом, человек должен получать 15–40 мкг йода на каждый 1 г соли. Морская соль содержит низкую концентрацию йода – 3 мкг йода на 1 г морской соли. Поэтому ее также нужно обогащать йодом.

У беременных и кормящих матерей, у детей и подростков используют активную обязательную модель йодной профилактики, которая заключается в назначении им препаратов йода в виде таблеток, содержащих фиксированные дозы йодида или йодата, а не биологически активных добавок, производимых из растительного сырья, которые регистрируются по упрощенной системе, без многоцентровых клинических исследований.

В существующих регламентирующих документах подчеркивается, что йодную профилактику следует проводить ежедневно и непрерывно в случае проживания в местности, где отмечается дефицит микронутриентов (табл. 6).

Литература

1. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. / WHO. – Geneva, 2007. – P. 1–98.
2. Zimmermann M.B. Iodine deficiency in industrialised countries // Proc Nutr Soc. – 2009. – № 8. – P. 1–11.
3. WHO/ICCIDD/UNICEF. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and Their Control Through Salt Iodization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1994.
4. Rohner F., Zimmermann M., Jooste P. et al. Biomarkers of Nutrition for Development Iodine. Review // J Nutr. – 2014. – Vol. 144 (8). – P. 1322S–1342S.
5. Bath S.C., Rayman M.P. A review of the iodine status of UK pregnant women and its implications for the offspring // Environ Geochem Health. – 2015. – Vol. 37 (4). – P. 619–629.

Таблица 5. Значение тиреоглобулина в сыворотке крови как маркер йодного дефицита и онкомаркер					
Возрастная группа	Значение нормы для оценки онкорисков, мг/л (нг/мл)	Индикатор йодного статуса населения [1, 3] (медиана в слепой выборке), мг/л (нг/мл)			
		Норма	Йодный дефицит		
			Легкий	Умеренный	Тяжелый
Взрослые	2–50	2–9,9	10–20	20–40	>40
Дети	4–40				

Таблица 6. Методы профилактики йододефицитных заболеваний	
Метод	Характеристика
Массовая йодная профилактика	Обогащение продуктов питания йодом. Такая профилактика применяется ВОЗ с 1952 года, осуществляется в масштабе популяции путем добавления йода в распространенные продукты питания (поваренную соль, молоко, хлеб). При производстве йодированной соли добавляют 15–40 мг йодата на каждый 1 кг соли. Считается, что в среднем в развитых странах каждый человек потребляет 3–6 г соли в сутки, что составляет 60–120 мкг/сутки йодата, из которых будет усвоено 2/3 (то есть 40–80 мкг). Недостатком такого метода является возможность передозировки йода при избыточном потреблении соли населением
Групповая йодная профилактика	Профилактика в масштабе определенных групп повышенного риска развития йододефицитных заболеваний: среди детей, подростков, беременных и кормящих грудью. Групповая йодная профилактика осуществляется путем регулярного длительного приема исключительно таблетированных препаратов, содержащих известные физиологические дозы йода (табл. 2). Безупречным преимуществом таблетированных препаратов является точное дозирование и гарантированное усвоение расчетной дозы йода
Индивидуальная йодная профилактика	Профилактика самостоятельная или у отдельных лиц путем регулярного длительного приема препаратов, содержащих физиологические дозы йода (табл. 2) или других профилактических йодсодержащих средств (полимикрорезультных комплексов, фитопрепаратов) по решению самого человека, добровольно выбирая такой путь для поддержания собственного здоровья

Індивідуалізація у виборі гонадотропіну як сучасна парадигма у контрольованій стимуляції яєчників

Контрольована стимуляція яєчників (КСЯ) – важливий етап допоміжних репродуктивних технологій. КСЯ передбачає введення екзогенних гонадотропінів для індукції дозрівання фолікулів, що підвищує кількість яйцеклітин та ембріонів, доступних для перенесення. Питанням вибору оптимального гонадотропіну для КСЯ був присвячений науковий симпозиум, що відбувся за підтримки компанії MSD на 32-му щорічному конгресі Європейського товариства репродуктології та ембріології людини (ESHRA) 5 липня 2016 р. у м. Гельсінкі (Фінляндія).

Медичний директор з операцій на Близькому Сході клініки Nova IVI Fertility (м. Абу-Дабі, ОАЕ), професор Хуман Мусаві Фатемі виступив із доповіддю про фолікулогенез у контексті стимуляції яєчників.

Історія препаратів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) бере свій початок із 1931 року, коли був виділений сироватковий гонадотропін вагітних кобил. Згодом були отримані хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), гіпофізарний ФСГ, людський менопаузальний гонадотропін та рекомбінантні гонадотропіни. З кожним наступним препаратом дедалі більше поліпшувалася їхня якість, чистота і специфічна активність, стабільність отримуваних результатів, безпечність і зручність застосування. Нову еру гонадотропінів ознаменувало відкриття корифолітропіну альфа – агоніста ФСГ тривалої дії, який має низку переваг.

Природні гонадотропіни, зокрема ФСГ, лютеїнізуючий гормон (ЛГ) і ХГЛ, складаються з двох – альфа і бета – субодиниць. Альфа-субодиниця містить однакову кількість амінокислот (92) для усіх трьох гонадотропінів, бета-субодиниця ЛГ і ФСГ також містить однакову кількість амінокислот (121) на противагу бета-субодиниці ХГЛ, яка включає 145 амінокислот. Альфа- і бета-субодиниці ХГЛ з'єднуються між собою С-термінальною послідовністю, що містить 27 амінокислот.

Крім того, ФСГ, ЛГ і ХГЛ відрізняються кількістю вуглеводних залишків (4, 3 і 8 відповідно), від якої залежить період напівжиття у плазмі. Відповідно, у ХГЛ цей показник більш тривалий (12 год), аніж у ЛГ (20 хв) і ФСГ (3-4 год).

ФСГ і ЛГ синтезуються гіпофізом, їх продукція та вивільнення стимулюються гонадотропін-релізінг-гормоном (ГнРГ) гіпоталамуса. Домінування продукції ФСГ або ЛГ залежить від пульсової частоти ГнРГ. Іще 1981 року в ході дослідження А. Wildt і співавт. було встановлено, що зниження пульсової частоти ГнРГ з 1 пульсу за 1 год до 1 пульсу кожні 3 год зменшує плазмову концентрацію ЛГ, проте підвищує концентрацію ФСГ.

Молекула ФСГ має 4 сайти глікозилювання, тобто приєднання вуглеводних залишків. Від кількості приєднаних вуглеводних залишків залежать кислотність і період напівжиття ФСГ: у разі їх збільшення утворюються більш кислі ізоформи ФСГ і навпаки.

У природному менструальному циклі в ранній фолікулярній фазі (рекрутинг фолікулів) та в пізній лютеальній фазі переважають високоглікозилювані (більш кислі) ізоформи ФСГ. Із наближенням овуляції концентрація менш кислих ізоформ зростає, досягаючи піку в пізній фолікулярній фазі. Крім фази менструального циклу, концентрація ізоформ ФСГ залежить від віку й расової належності жінки.

На сьогоднішній день встановлено, що співвідношення різних ізоформ гонадотропінів має важливі пострецепторні ефекти. Глікозилювання визначає конформацію ліганду та взаємодію гормону з рецептором. Основні ізоформи проявляють більшу афінність до рецептора. Крім того, кислі та основні ізоформи діють як різні ліганди і, відповідно, активують різні сигнальні шляхи. З клінічної точки зору, ці дані пояснюють важливі відмінності дії рекомбінантного ФСГ (рФСГ) і природного гормону.

Людський ФСГ, який має більше кислих ізоформ, відрізняється більшим періодом напівжиття і забезпечує стабільну активність. Рекомбінантний ФСГ містить менш кислі ізоформи, відтак має коротший період напівжиття, а для реалізації його активності необхідне масивне вивільнення ФСГ.

Корифолітропін альфа характеризується ще більшою концентрацією кислих ізоформ ФСГ порівняно з людським ФСГ. Цей препарат був синтезований шляхом приєднання С-термінального залишку ХГЛ до ФСГ, що дало змогу значною мірою збільшити період напівжиття (69 год порівняно із 30 год у фолітропіну бета). При цьому корифолітропін альфа селективно зв'язується з рецептором ФСГ й активує його, не маючи будь-якої ЛГ або ХГЛ-активності.

Для стимуляції росту фолікула концентрації ФСГ мають зрости вище певного порогу. Якщо після того, як фолікул почав рости, концентрація ФСГ знизиться надто швидко, фолікул регресує. У разі застосування корифолітропіну альфа терапевтичний поріг рекрутингу фолікулів досягається одразу після ін'єкції та підтримується аж до дня введення ХГЛ (рис. 1). Завдяки цьому зменшується зайвий «тиск» на фолікули.

Точний механізм рекрутингу примордіальних фолікулів і активації антральних фолікулів дотепер не встановлено. Натомість відомо, що після формування антральних фолікулів їхній ріст залежить від ФСГ – не лише загального рівня гормону, а й співвідношення його ізоформ. Саме ізоформи визначають, який фолікул дозріє, а який – регресує. Baerwald і співавт. (2012) встановили, що існує певний поріг рівня ФСГ, якого потрібно досягти для рекрутингу фолікула. На експериментальних моделях і у людини було встановлено, що в природному циклі після овуляції рівень ФСГ поступово знижується, що дозволяє зменшити «тиск» на гранульозні клітини яєчників. На відміну від рФСГ корифолітропін альфа максимально імітує природну активність ФСГ: спершу швидко стимулює фолікули, але не чинить зайвого максимального «тиску» на фолікули в пізню фолікулярну фазу.

Отже, гонадотропіни відіграють важливу роль у КСЯ. Сучасні препарати гонадотропінів відрізняються не лише за методом отримання або чистотою – не менш значущим є співвідношення ізоформ ФСГ, яке визначає період напівжиття і взаємодію з рецепторами. Розроблення корифолітропіну альфа, найсучаснішого гонадотропіну, стало значним кроком у вдосконаленні препаратів із ФСГ-активністю.

Друга доповідь професора Х.М. Фатемі була присвячена впливу різних протоколів на ранній пік прогестерону при КСЯ.

Сьогодні доведено, що прогестерон впливає на рецептивність ендометрія. На початку впровадження IVF/ICSI великою помилкою виявилось те, що основну увагу звертали лише на якість яйцеклітин, сперми та ембріонів, водночас повністю зневажаючи ендометрій та гормональні впливи на нього, які спостерігаються під час КСЯ.

Ще в 1945 році Vigano і співавт. припустили, що бластоциста здатна віртуально імплантуватися

в будь-якому місці людського організму, крім нерепетивного ендометрія. Перенесення ембріонів виявиться безуспішним, якщо відсутня синхронізація між стадією розвитку ембріона та ендометрія. Парадоксально, що імплантація може відбутися в будь-якій тканині людського тіла (за спонтанної або експериментальної позаматкової вагітності), найчастіше без будь-якої попередньої підготовки цієї тканини. Водночас ендометрій належить до тих рідкісних тканин, у яких імплантація неможлива, за винятком так званого вікна імплантації (G. Delage et al., 1995). У цей період ендометрій є максимально чутливим до рецепції ембріона. У жінок цей період становить близько 4 днів – із 20-го по 24-й день нормального менструального циклу, від ЛГ + 7 днів до ЛГ + 11 днів (Psychoyos et al., 2013). Проте природний цикл аж ніяк не можна порівнювати зі стимульованим циклом. Стимуляція яєчників істотно змінює гормональний профіль, і наслідком таких змін є звуження вікна імплантації.

Гормони, які продукуються фолікулами, надходять у системний кровотік, захоплюються відповідними рецепторами ендометрія і визначають його рецептивність. У 1950 році Noyes і співавт. запропонували анатомо-морфологічну хронологічну систему характеристики ендометрія, згідно з якою існує неузгодженість між хронологічною та гістологічною адаптацією ендометрія. Якщо адаптація затримується на 2 дні і більше (або навпаки – відбувається раніше на такий самий час), ендометрій є «поза фазою». Клінічну значущість ендометрія «поза фазою» вивчали Bourgain і співавт. (2002). Було встановлено, що в стимульованих циклах ендометрій завжди «випереджає» на 1-4 дні ендометрій у нормальних циклах. Відомо, що при різниці у понад 2 дні імовірність вагітності різко знижується.

Імплантація регулюється взаємодіями між багатьма цитокінами, такими як інтерферон гамма, інтерлейкіни 1, 6 і 18, лептин, глікоделін, ХГЛ тощо. Внаслідок величезної комплексності цих взаємодій неможливо вплинути на якусь одну ланку, не порушуючи іншої. Проте існує головний регулятор цього процесу – стероїди. В людини стероїдогенез починається з холестерину, з якого за участю різних ферментів (CYPscs,



Х.М. Фатемі

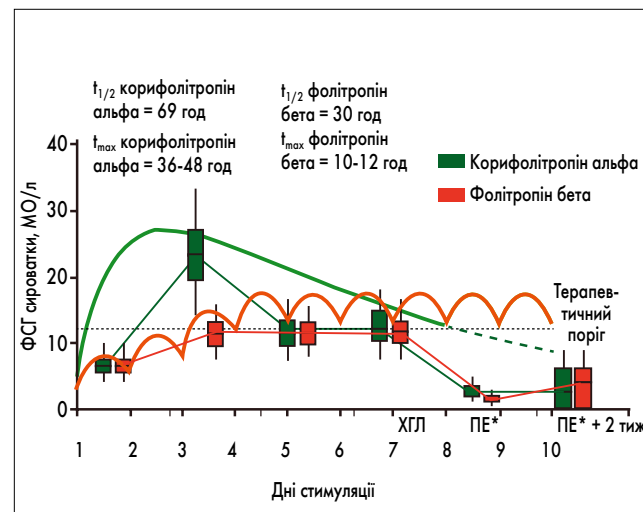


Рис. 1. Порівняльна фармакокінетика рФСГ і корифолітропіну альфа

*ПЕ – перенесення ембріону.

CYP17, CYP19, 3 β -HSD, 17 β -HSD) утворюються інші гормони, в тому числі естрадіол та прогестерон. Під час стимуляції рецептори цих ферментів повністю зайняті, і останні працюють на максимальному рівні. Якщо в пізню фолікулярну фазу стимуляція яєчників продовжується, замість естрогенів починає продукуватися прогестерон.

Підвищення рівня прогестерону наприкінці фолікулярної фази — цілком нормальний процес. З іншого боку, що вищими є рівні прогестерону в цей період, то меншими є показники настання вагітності. Клінічне значення має не лише підвищення рівня прогестерону, а й кількість днів такого підвищення.

Під час вивчення експресії генів в ендометрії залежно від рівня прогестерону Van Vaegenbergh і співавт. (2011) встановили, що експресія значно збільшується при перевищенні порога прогестерону 1,5 нг/мл. За даними інших авторів, рівні прогестерону $\geq 1,5$ нг/мл асоціюються з більш низькою частотою настання вагітності.

Основною причиною негативного впливу високого рівня прогестерону на ефективність IVF вважають феномен передчасної трансформації ендометрія. Яєчник, який має велику кількість зростаючих фолікулів і стимульований високими концентраціями ФСГ, продукуватиме більше прогестерону, ніж один фолікул у середині нормальної фолікулярної фази, коли концентрація ФСГ знижується. При КСЯ рівень циркулюючого прогестерону залежить від кількості зростаючих фолікулів і концентрації ФСГ та ЛГ у периферичній крові. Високі концентрації прогестерону у фолікулярну фазу здатні спричинити патологічні зміни в ендометрії, що зрештою призведе до асинхронії між ембріоном та ендометрієм і ще більше знизить імовірність імплантації.

У ході дослідження Bosch і співавт. (2010) було переконливо доведено, що факторами підвищення рівня прогестерону є висока щоденна доза ФСГ, кількість яйцеклітин та рівень естрадіолу в день призначення ХГЛ. Кугоу і співавт. (2012) встановили, що пороговими рівнями естрадіолу сироватки і кількості фолікулів (≥ 11 мм) у день введення ХГЛ, які з високими чутливістю і специфічністю асоціюються з високим рівнем прогестерону, є 2428 нг/мл і 12 фолікулів відповідно.

Завдяки своїм фармакокінетичним і фармакодинамічним властивостям корифолітропін альфа забезпечує зменшення «тиску» на фолікули, отже, запобігає надмірному підвищенню рівня прогестерону в пізню фолікулярну фазу. В дослідженні Fatemi і співавт. (2012), у ході якого застосовували протокол з антагоністом ГнРГ, у пацієнок, які відповіли на стимуляцію (≥ 14 яйцеклітин), отримання 1 ін'єкції корифолітропіну альфа порівняно зі щоденними ін'єкціями рФСГ асоціювалося зі значно меншою частотою підвищення рівня прогестерону $>1,5$ нг/мл.

У дослідженнях ENSURE, ENGAGE і PURSUE після призначення корифолітропіну альфа у третини пацієнок було досягнуто критеріїв для введення ХГЛ уже на 8-й день стимуляції або й раніше. Така рання відповідь на стимуляцію має важливе значення щодо імовірності надмірного підвищення рівня прогестерону. Так, за даними Lawrenz і співавт. (2016), якщо

після 1 ін'єкції корифолітропіну альфа немає потреби в додатковому введенні ФСГ після 8-ї доби стимуляції, то частота зростання рівня прогестерону $>1,5$ нг/мл становить лише 5,4%. У разі застосування щоденних ін'єкцій рФСГ до 8 діб включно цей показник становить 18,3%, більш як 8 діб — 22,8% (рис. 2). На підставі результатів проведеного аналізу підгруп встановлено, що навіть зі збільшенням кількості отриманих яйцеклітин частота передчасного підвищення рівня прогестерону в пацієнок із ранньою відповіддю на корифолітропін альфа залишається низькою. Це стає можливим завдяки зменшенню «тиску» на фолікули, особливо наприкінці фолікулярної фази.

Отже, стимуляція яєчників під час IVF істотно змінює гормональний профіль. Гормони, що продукуються фолікулами, потрапляють в ендометрій і змінюють його середовище. Дотепер перебіг процесу імплантації до кінця не вивчено, натомість відомо, що складні взаємодії між бластоцистою та ендометрієм зумовлюють існування вузького вікна імплантації, і це вікно є вужчим при IVF порівняно з природним циклом.

З-поміж багатьох сигнальних молекул важливим фактором, що впливає на імплантацію, є прогестерон. Високі рівні прогестерону перед призначенням ХГЛ фіксуються доволі часто й асоціюються зі зниженою частотою вагітності, ймовірно, через негативний вплив на ендометрій. Імовірність зростання рівня прогестерону не залежить від типу застосованого аналога ГнРГ (агоніст або антагоніст), проте пов'язане із сумарною дозою ФСГ, кількістю та розміром яйцеклітин.

Завдяки зниженню «тиску» на гранульозні клітини яєчників наприкінці фолікулярної фази корифолітропін альфа дає змогу значно знизити частоту передчасного підвищення рівня прогестерону і, відповідно, поліпшити результати репродуктивного лікування.

Старший викладач Університету Південного Уельсу (м. Сідней, Австралія), професор Крістос Венетіс висвітлює останні дані щодо ефективності й безпечності клінічного застосування корифолітропіну альфа.

Сучасні стандарти КСЯ передбачають отримання 11-18 яйцеклітин, перенесення 1 бластоцисти найвищої якості з вітрифікацією зайвих бластоцист, виключення синдрому гіперстимуляції яєчників, простоту й зручність для пацієнтки. Всім цим вимогам відповідає протокол, що рекомендує для КСЯ виконання 1 ін'єкції корифолітропіну альфа замість 7 щоденних ін'єкцій рФСГ.

Ефективність і безпечність корифолітропіну альфа досконало вивчені в ході масштабних клінічних досліджень ENGAGE, ENSURE, PURSUE і TRUST у різних популяціях пацієнок.

У порівняльних рандомізованих подвійних сліпих контрольованих дослідженнях ENGAGE, ENSURE і PURSUE було встановлено, що корифолітропін альфа в середньому дає змогу отримати на $1 \pm 0,5$ яйцеклітини більше порівняно із рФСГ. Відомо, що кумулятивна частота живонародження на 1 цикл КСЯ значною мірою залежить від ступеня відповіді яєчників. Більш висока відповідь дозволяє отримати більше яйцеклітин, які можуть бути перенесені в наступних циклах.

З метою оцінки імуногенності корифолітропіну альфа було проведено відкрите багатоцентрове дослідження TRUST. До основних досліджуваних показників належали утворення антитіл до корифолітропіну альфа, реакції гіперчутливості та реакції місцевої непереносимості. В результаті всі 1255 зразків, окрім одного, який було отримано після 2-го циклу, виявилися негативними. Проте в цьому зразку не було виявлено нейтралізуючої активності або зниження біоактивності корифолітропіну альфа, і пацієнтка завагітніла після ін'єкцій рФСГ. Отже, результат не було розцінено як клінічно значущий. Жодного випадку реакцій гіперчутливості, пов'язаних із препаратом, зареєстровано не було. Повідомлялося лише про легкі місцеві реакції, які спостерігали у 2,5; 4,3 і 2,5% пацієнок у циклах 1, 2 і 3 відповідно.

Кокранівський огляд продемонстрував, що ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) під час використання корифолітропіну альфа абсолютно не відрізняється від такого при застосуванні щоденних ін'єкцій рФСГ (відносний ризик 1,0) (Pouwer et al., 2015). Це було підтверджено результатами аналізу індивідуальних даних пацієнок, згідно з яким корифолітропін не підвищує ризик розвитку помірно тяжкого / тяжкого СГСЯ і СГСЯ будь-якої тяжкості (Griesinger et al., 2016).

Bonduelle і співавт. оцінювали акушерські й неонатальні результати застосування корифолітропіну альфа. Було встановлено, що за частотою передчасних пологів, народження дитини з низькою / дуже низькою вагою або оцінкою за шкалою Апгар <7 корифолітропін альфа статистично не відрізнявся від рФСГ. Проте спостерігалася тенденція до зниження ризику розвитку великих мальформацій на 29% (відносний ризик 0,71) у разі використання корифолітропіну альфа.

Важливою перевагою корифолітропіну альфа є зменшення частоти ін'єкцій до 10 або навіть менше на 1 цикл КСЯ. 93 пацієнтки, які були опитані в ході дослідження van den Wijngaard і співавт. (2015), повідомили, що під час вибору методу IVF найважливішою для них була кількість виконання необхідних ін'єкцій; зменшення кількості ін'єкцій виявилось більш вагомим для більшості опитаних жінок фактором, ніж ризик скасування лікувального циклу IVF/ICSI через відсутність росту фолікулів і ризик розвитку СГСЯ.

Ефективність застосування корифолітропіну альфа у пацієнок з очікуваною низькою відповіддю вивчали в ході рандомізованого дослідження Kolibianakis і співавт. (2015). Пацієнткам із низькою оваріальною відповіддю в анамнезі на 2-й день менструального циклу вводили корифолітропін альфа 150 мкг або розпочинали щоденні ін'єкції рФСГ 450 МО. В результаті не було виявлено статистичної різниці в частоті живонародження й інших показників.

Підсумовуючи вищевикладені дослідження, можна сказати, що застосування корифолітропіну альфа протягом перших 7 діб є принаймні не менш ефективним та безпечним при проведенні лікування за допомогою методів IVF/ICSI, ніж призначення препаратів рФСГ. При цьому однократне введення корифолітропіну альфа протягом перших 7 діб стимуляції є більш простим і прийнятним для пацієнок.

У жінок з очікуваною нормальною відповіддю яєчників (вік 18-42 роки, маса тіла 50-90 кг, кількість антральних фолікулів ≤ 20 , без СГСЯ в анамнезі й без синдрому полікістозних яєчників) корифолітропін альфа призначають у фіксованій дозі 100 мкг (вік ≤ 36 років і вага ≤ 60 кг) або у дозі 150 мкг. У пацієнок з очікуваною низькою відповіддю корифолітропін альфа у дозі 150 мкг можна призначати замість щоденних ін'єкцій фолітропіну бета 450 МО.

Тенденція до кращої частоти живонародження (+5,3%), яка спостерігалася в рандомізованих контрольованих випробуваннях, заслуговує на подальше вивчення в майбутніх дослідженнях.

Підготував **Олексій Терещенко**

Ця інформація надана компанією MSD як професійна підтримка фахівців охорони здоров'я. Інформація, що стосується будь-якого продукту(-ів), може не збігатися з Інструкцією для медичного застосування препарату. Будь-ласка, ознайомтеся з повним текстом Інструкції для отримання точної інформації чи даних про продукти, які розглядаються в цій публікації, до їх призначення.

WOMN-1205914-0000

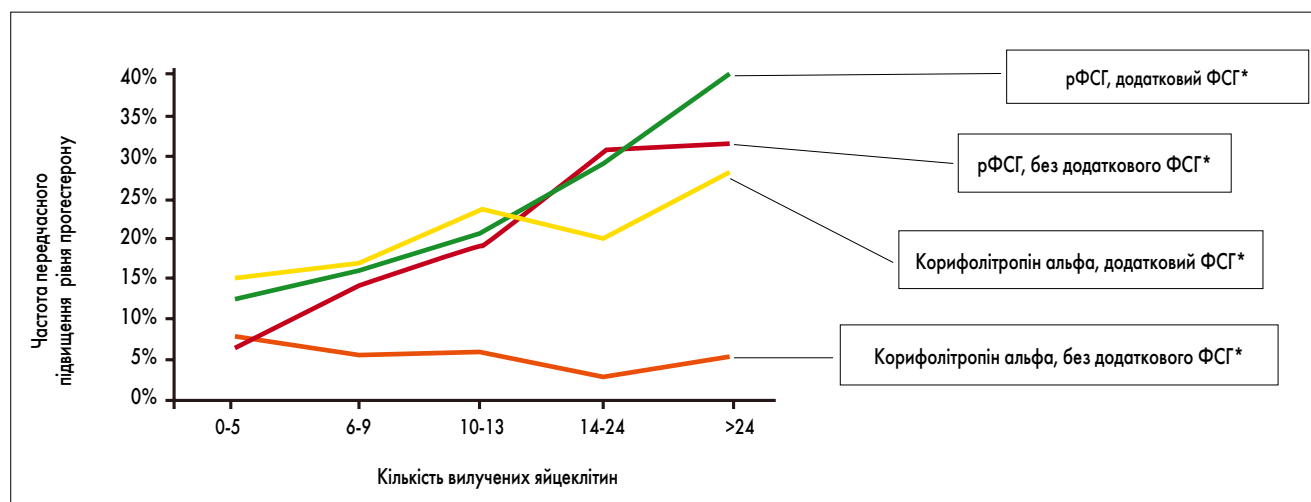


Рис. 2. Частота підвищення рівнів прогестерону $>1,5$ нг/мл залежно від препарату, який було призначено для стимуляції, та кількості отриманих яйцеклітин

*після 8-ї доби р $<0,001$.

**Новини 32-го щорічного конгресу Європейського товариства репродуктології і ембріології людини (ESHRA)
3-6 липня 2016 р., м. Гельсінкі, Фінляндія**

Статус заліза і вітамінів у жінок, які вагітніють за допомогою IVF

Біохімічні маркери, у тому числі вітаміни й індикатори статусу заліза, є важливими для оцінки здоров'я і стану харчування у специфічних популяціях. У жінок дітородного віку дефіцит нутрієнтів може негативно впливати на результат вагітності і/або здоров'я дитини. Ураховуючи високу поширеність дефіциту нутрієнтів, жінкам, які планують завагітніти, на додаток до адекватного харчування рекомендується приймати мультівітамінні/мультимінеральні комплекси.

Метою дослідження, проведеного вченими з Італії, була оцінка рівнів гомоцистеїну, вітамінів групи В, вітамінів А, Е і статусу заліза у жінок, які вагітніли за допомогою запліднення *in vitro* (IVF).

У дослідженні взяли участь 269 італійок віком від 18 до 45 років, яким планувалося проведення IVF. Під час рутинного обстеження перед IVF у них отримували додатковий об'єм крові для визначення рівнів фолату (вільного і зв'язаного з еритроцитами), гомоцистеїну, вітамінів B₁₂, A, E, заліза і феритину. Зразки крові одразу доставляли в лабораторію і обробляли впродовж 2 год (вітамін B₁₂, гомоцистеїн, залізо і феритин) або зберігали за температури -20 °C до проведення аналізу (фолат, вітаміни A і E).

Середній вік жінок становив 37 ± 4 років, індекс маси тіла – $22,3 \pm 4,3$ кг/м². Кількість жінок із концентраціями досліджуваних показників, що досягали межі норми для загальної популяції (вказана в дужках), була такою: фолат сироватки ($>6,6$ нг/мл) – 78%, фолат, зв'язаний з еритроцитами (>225 нг/мл), – 74%, гомоцистеїн (<10 ммоль/л) – 69%, вітамін В₁₂ (>474 пг/мл) – 44%, вітамін А ($>0,4$ мг/л) – 44%, вітамін Е (>5 мг/мл) – 100%, залізо сироватки (>60 мкг/дл) – 83%, феритин сироватки ($20-200$ мг/л) – 82%. Втім, якщо враховувати межу рівня фолату, необхідну для максимального зниження ризику дефектів нервової трубки (400 нг/мл), кількість жінок з адекватними рівнями знизилася до 12%. Використання вітамінних комплексів статистично значимо ($p=0,001$) підвищувало процентну кількість жінок з адекватними рівнями показників, що вивчалися.

Таким чином, результати дослідження свідчать про значну поширеність дефіциту заліза і вітамінів у жінок, які вагітніють за допомогою IVF, при цьому найбільш вражаючим є дуже низький відсоток жінок з адекватними рівнями фолатів. Розв'язанню цієї важливої проблеми має сприяти покращення обізнаності жінок щодо доцільності прийому вітамінно-мінеральних комплексів перед і під час вагітності.

Автори також зазначають, що, по-перше, в Італії жінки переважно отримують раціональне харчування, наближене до так званої середземноморської дієти, а по-друге, у дослідженні брали участь пацієнтки, які перебували під пильним спостереженням згідно з допоміжним репродуктивним лікуванням. Тож в інших країнах і в жінок, які вагітніють природним шляхом, можна чекати ще більшої поширеності дефіциту досліджуваних нутрієнтів.

La Vecchia I. et al. Iron and vitamin status in Italian female patients undergoing in vitro fertilization (IVF). ESHRE2016, abstract P-381.

Преко́нцепційне здоров'я і фертильність: доказовий підхід

Велика кількість пар, що звертаються в клініки планування сім'ї або репродуктивні центри, мають багато проблем зі способом життя, але не завжди отримують належні прекоцепційні поради (Anderson et al., 2010). З іншого боку, з'являється все більше доказів на користь того, що позитивна модифікація способу життя й оптимізація прекоцепційного періоду як у жінок, так і в чоловіків може впливати на репродуктивний потенціал пари (Clark et al., 1995; Klonoff-Cohen, 2005; Dondorp et al., 2010; Sharma et al., 2013).

Британські вчені провели дослідження, метою якого було проаналізувати наявні докази зв'язку між преко́нцепційним здоров'ям і репродуктивними результатами пар, які звертаються по допомогу з приводу лікування безпліддя.

У базах даних PubMed, Embase, Medline і Cochrane Database було проведено пошук посилань на релевантні

дослідження, опубліковані в період між 1946 і 2015 роками, у яких вивчався вплив різноманітних факторів, таких як куріння, вживання алкоголю і кофеїну, ожиріння, фізична активність, стрес, зловживання лікарськими препаратами, дієта (у тому числі вживання вітамінів, мікроелементів, антиоксидантів і мінералів), а також зовнішніх факторів (полутантів та ін.) на ефективність репродуктивного лікування. Для пошуку автори використовували ключові слова «fertility/IVF» у поєднанні з іншими термінами, які описують досліджувані фактори.

У цілому було знайдено 398 досліджень. Аналіз показав, що нездоровий спосіб життя батьків може негативно впливати на результати лікування безпліддя і навіть мати трансгенераційний ефект на фертильність дітей (Lutterodt et al., 2009; Anderson et al., 2014; Fowler et al., 2014; Sobinoff et al., 2014). Докази мали найбільшу силу стосовно таких факторів, як куріння, фізична активність, збалансована дієта, вживання вітамінів/мінералів та індекс маси тіла. Проте й інші фактори, у тому числі

вплив хімічних забруднювачів, стрес і навіть вживання кофеїну перед заплідненням були важливими і, відповідно, мають обговорюватися під час преконцепційного консультування.

На підставі отриманих даних дослідники зазначили, що модифікація способу життя й оптимізація прекоцепційного періоду у жінок і чоловіків шляхом відмови від шкідливих звичок, підвищення фізичної активності та призначення мультівітамінних комплексів може значно покращити результати застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Chronopoulou E., Seshadri S. Preconceptual health and fertility treatment – an evidence based approach. ESHRE2016, abstract P-768.

Підготував **Олексій Терещенко**

Усі матеріали конгресу ESHRA-2016 – за посиланням:
<http://www.eshre2016.eu/Programme/Abstract-book.aspx>

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



Магній у профілактиці і лікуванні захворювань

Магній – есенціальний електроліт для живих організмів. У цілому за вмістом мінералів в організмі людини магній посідає 4-те місце, а за вмістом у клітинах – 2-ге. Найбільша кількість магнію міститься в тканинах з найбільш інтенсивними метаболічними процесами (міокард, скелетні м'язи, нервова тканина). Дефіцит магнію пов'язаний з діабетом, гіпертензією, кардіоваскулярними захворюваннями, мігренню, остеопорозом, хворобою Альцгеймера, бронхіальною астмою й ін.

Функції магнію в організмі людини

Магній необхідний для забезпечення нормального функціонування багатьох органів і систем організму. Іони магнію відіграють найважливішу роль в електролітному балансі і процесах мембранного транспорту. Активуючи Mg^{2+} -залежну Na^+/K^+ -АТФазу, вони визначають роботу K^+/Na^+ -помпи, яка відповідає за накопичення калію всередині клітини і виведення натрію в міжклітинний простір, забезпечуючи тим самим процеси реполяризації і деполяризації мембран. Сприяючи стабільності клітинної мембрани, іони магнію беруть участь у регуляції функцій автоматизму, провідності і збудливості, збільшують абсолютну і відносну рефрактерність міокарда, контролюючи таким чином цикл систола-діастола. Магній включається у зворотні хелатоподібні зв'язки з багатьма органічними речовинами і таким чином забезпечує активність більше ніж 300 ферментів, у тому числі креатинкінази, аденілатциклази, фосфофруктокінази, K^+/Na^+ -АТФази, Ca^{2+} -АТФази й ін. Магній бере участь у реакціях окисного фосфорилування, синтезі білків, обміні нуклеїнових кислот, у синтезі високоенергетичних фосфатів. Захисна дія магнію щодо нейронів проявляється пригніченням кальцієвих каналів і антагонізмом до рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA). Огляд функцій магнію в організмі людини подано в таблиці 1.

Таблиця 1. Функції магнію в організмі людини (U. Grober, 2009; R.K. Rude, 2010, 2012; R. Swaminathan, 2003)	
Функція	Опис
Метаболічні реакції	Магній бере участь у більш ніж у 300 есенціальних метаболічних реакціях, у тому числі всіх реакціях, залежних від аденозинтрифосфату (АТФ)
Продукція енергії	Розпад і енергетична утилізація вуглеводів, білків і жирів у проміжному метаболізмі (гліколіз, фосфорилування у дихальному ланцюгу). АТФ існує переважно в комплексі з магнієм ($MgATP$)
Активізація ферментів	Магній активує мітохондріальну АТФ-синтазу, Na^+/K^+ -АТФазу, гексокіназу, креатинкіназу, аденілатциклазу, фосфофруктокіназу, тирозинкіназу та багато інших ферментів
Антагоніст Ca^{2+} / агоніст NMDA-рецепторів	Контроль інфлюксу кальцію на клітинній мембрані: скорочення/розслаблення м'язів, регуляція судинного тону, вивільнення нейротрансмітерів, проведення потенціалу дії і нейром'язового імпульсу, підтримання і стабілізація фізіології мембран
Кардіоваскулярна система	Економізація насосної функції серця, регуляція току калію в клітинах міокарда, захист від стресу, дилатація коронарних і периферичних артерій, зниження агрегації тромбоцитів
Мембранна функція	Трансмембранний потік електролітів, активний транспорт калію і кальцію крізь клітинні мембрани, регуляція адгезії і міграції клітин
Структурні ролі	Компонент мінералізованої кісткової тканини (структура, мікроархітектура), ферментів, мітохондрій, білків, полірибосом і нуклеїнових кислот
Метаболізм нутрієнтів	Метаболічна активізація й утилізація вітамінів групи В (наприклад, тіаміну), вітаміну D і глутатіону

Магній і харчування

Дослідженнями, проведеними в Європі і США, встановлено, що показники вживання магнію є нижчими за рекомендовані. Особливо дефіцитними на магній є так звані дієти

західного типу (<30-50% від рекомендованого вмісту Mg). У США за останні 100 років вживання магнію скоротилося з 500 мг/добу до 175-225 мг/добу, що пов'язано з підвищеним використанням добрив і споживанням оброблених продуктів харчування. Згідно з рекомендаціями Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA), рекомендуються такі норми добового надходження магнію: діти віком 1-3 роки – 80 мг, 4-8 років – 130 мг, 9-13 років – 240 мг, юнаки й чоловіки віком 14 років і старше – 420 мг, дівчата віком 14-18 років – 360 мг, дорослі чоловіки й жінки – 420 і 320 мг відповідно, жінки під час вагітності і годування груддю – 400 мг.

Близько 10% магнію надходять в організм із водою. Багаті на вміст магнію зелені листові овочі, горіхи, насіння, продукти з цільного зерна, молоко; фрукти, риба і м'ясо характеризуються помірним умістом цього елемента.

Абсорбція і екскреція магнію

Гомеостаз магнію підтримується кишечником, кістковою тканиною і нирками. Абсорбція магнію відбувається переважно в тонкій кишці шляхом пасивного парацелюлярного механізму, який забезпечується електрохімічним градієнтом і так званим розчинним залученням (рис. 1). В активному транспорті магнію беруть участь клітинні канали TRPM6 і TRPM7. Абсорбція магнію в кишечнику не є пропорційною до його прийому, натомість вона залежить переважно від статусу магнію. Концентрацію Mg в сироватці

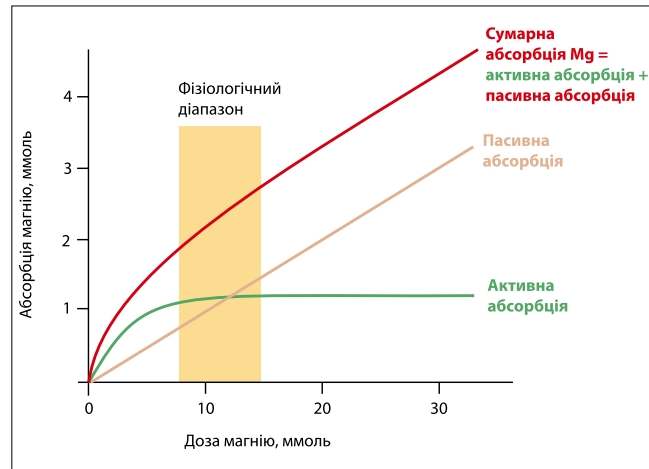


Рис. 1. Абсорбція магнію (R.M. Touyz, 2004; J. Van der Wijk et al., 2014)

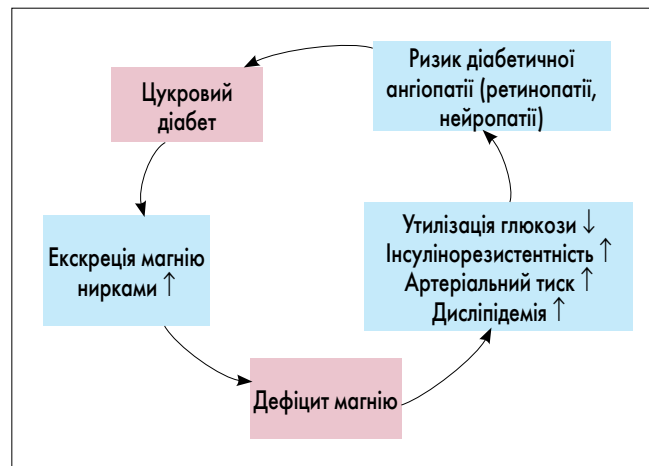


Рис. 2. Дефіцит магнію і діабет: хибне коло (U. Grober, 2006; M.S. Djurhuus et al., 1995)

регулюють нирки шляхом його екскреції з сечею. З майже 2400 мг магнію плазми, які фільтруються клубочками, 2300 мг реабсорбуються і лише 3-5% виводяться із сечею. На ниркову абсорбцію і екскрецію магнію впливають різні гормони, у тому числі D-гормон, естрогени і паратиреоїдний гормон (ПТГ).

Визначення дефіциту магнію

Оцінка статусу магнію є непростим завданням, оскільки цей елемент міститься переважно в клітинах (у сироватці – лише 0,3% від усіх запасів). Порівняно з іншими методами більш точними є визначення концентрації іонізованого магнію (референсний діапазон – 0,54-0,67 ммоль/л) і тест із навантаженням магнієм. Проте і ці дослідження мають певні обмеження, тому їх результати слід урахувати в контексті клінічних симптомів дефіциту магнію (табл. 2).

Гіпомагніємія часто асоціюється з іншими електролітними порушеннями (гіпокаліємією, гіпокальціємією), алкоголізмом, погано контрольованим діабетом, мальабсорбцією (хвороба Крона, виразковий коліт, целиакія та ін.), ендокринними захворюваннями (гіперальдостеронізм, гіпертиреоз, гіперпаратиреоз), хворобами нирок (хронічна ниркова недостатність, діаліз) і лікуванням деякими препаратами (табл. 3). Крім того, до групи ризику дефіциту магнію входять діти й підлітки у період активного росту, вагітні і жінки в період лактації.

Роль магнію при деяких захворюваннях

Цукровий діабет. Дефіциту магнію належить провідна роль у патогенезі порушеної толерантності до глюкози і розвитку цукрового діабету (рис. 2). Майже в усіх хворих на цукровий діабет відзначається гіпомагніємія, з них у 30% пацієнтів реєструється дефіцит магнію. Відновлення концентрації внутрішньоклітинного магнію супроводжується відновленням чутливості периферичних тканин до інсуліну і зниженням рівня глікемії. Магній, з'єднуючись з інсуліном,

Таблиця 2. Ознаки і симптоми дефіциту магнію (U. Grober, 2009)	
Тип порушень	Ознаки і симптоми
Загальні	Тривога, сонливість, слабкість, ажитація, депресія, дисменорея, гіперактивність, головний біль, роздратованість, порушення слуху, низька толерантність до стресу, утрата апетиту, нудота, порушення сну
Скелетні м'язи	М'язові спазми, судом в литкових і жувальних м'язах, карпопедальний спазм, біль у спині, біль у шиї, сечові спазми, тетанія
Нервова система	Знервованість, підвищена чутливість NMDA-рецепторів до збудливих нейротрансмітерів, мігрень, депресія, ністагм, парестезії, зниження пам'яті, судомні напади, тремор, вертиго
Гастроінтестинальний тракт	Запор
Кардіоваскулярна система	Надшлуночкові та шлуночкові аритмії, артеріальна гіпертензія, спазм коронарних артерій, зниження насосної функції серця, гіперчутливість до дигіталісу, аритмія типу torsades de pointes, кардіальна смерть
Електроліти	Гіпокаліємія, гіпокальціємія, затримка натрію
Метаболізм	Дисліпідемія (підвищення тригліцеридів і загального холестерину в крові), зниження толерантності до глюкози, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, остеопороз, порушення метаболізму вітаміну D, резистентність до ПТГ, низькі циркулюючі рівні ПТГ, резистентність до вітаміну D, низькі циркулюючі рівні $25(OH)D$, рецидив кальцієво-оксалатних каменів
Ускладнення вагітності	Викидень, передчасні пологи, еклампсія
Інші порушення	Бронхіальна астма, синдром хронічної втоми

Таблиця 3. Препарати, які можуть спричиняти втрати магнію і гіпомagneмію (U. Grober, 2006, 2009; H.G. Classen et al., 2012)	
Класи препаратів (приклади)	Механізми
Аміноглікозиди (гентаміцин, тобраміцин, амікацин)	Підвищення ниркових втрат магнію, вторинний гіперальдостеронізм
Противірусні засоби (фоскарнет)	Нефротоксичність, підвищення ниркових втрат магнію
Агоністи β-адренорецепторів (фенотерол, сальбутамол, теофілін)	Підвищена екскреція магнію нирками, метаболічні порушення («зсув» магнію в клітині)
Бісфосфонати (памідронат)	Ниркова недостатність, екскреція натрію
Хіміотерапевтичні препарати (амсакрин, цисплатин)	Нефротоксичність, підвищення ниркових втрат магнію
Імуносупресанти (циклоспорин, сиролімус)	2-3-кратне підвищення екскреції магнію з сечею
Петльові діуретики (фуросемід), особливо довготривале використання	Підвищення ниркових втрат магнію, вторинний гіперальдостеронізм
Моноклональні антитіла (цетуксимаб, панітумумаб)	Блокада EGFR у нефронах порушує активний транспорт магнію, що призводить до підвищених втрат магнію з сечею
Полієнові протигрибкові препарати (амотерицин В)	Нефротоксичність
Інгібітори протонної помпи	Порушення активної абсорбції за участі TRPM6 і TRPM7
Тіазидні діуретики (гідрохлортіазид), особливо довготривале використання	Підвищення ниркових втрат магнію, вторинний гіперальдостеронізм

переводить гормон в активний стан. Баланс Mg^{2+} модулює трансмембранний потік глюкози в м'язах, гепатоцитах, нейронах, перешкоджаючи формуванню інсулінорезистентності. Превентивне призначення магнію може запобігати розвитку діабетичної стопи, полінейропатій, діабетичної катаракти, ретинопатії і нефропатії.

Кардіоваскулярні захворювання. Гіпомagneмія відіграє важливу роль у розвитку захворювань кардіоваскулярної системи (рис. 3). Дефіцит магнію спостерігається при артеріальній гіпертензії, атеросклерозі судин, ішемічній хворобі серця, порушеннях серцевого ритму і провідності, застійній серцевій недостатності. Роль магнію у виникненні артеріальної гіпертензії зумовлена антагоністичною дією до іонів кальцію, стимуляцією вивільнення простагліцину, регуляцією обміну оксиду азоту та чутливості лейоцитів до дії вазоконстрикторів. Довгостроковий субклінічний дефіцит магнію запускає

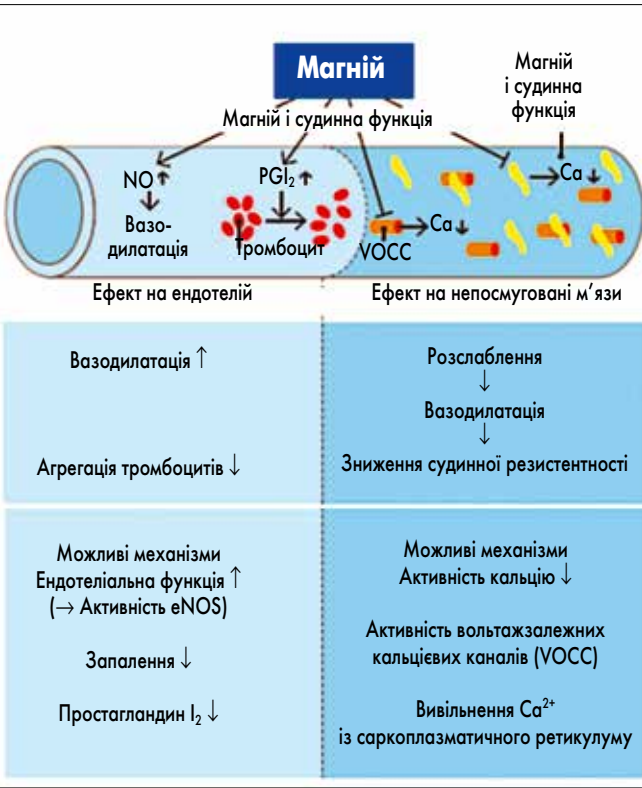


Рис. 3. Магній і судинна функція (H. Geiger, C. Wanner, 2012; A.G. Euser; M.J. Cipolla, 2009)

генетично детерміновані механізми старіння, індукує появу ендотеліальної дисфункції, підвищує вміст тригліцеридів, хіломікронів, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності і таким чином прискорює атерогенез у магістральних артеріях. За даними Кокранівської бібліотеки, метааналіз 12 досліджень показав, що застосування пероральних форм магнію у дозі 410-550 мг/добу у пацієнтів з есенціальною гіпертензією супроводжувалося помірним зниженням середньодобових показників систолічного і діастолічного артеріального тиску.

Стрес і дезадаптація. Оскільки магній бере участь у регуляції передачі нервових імпульсів, його дефіцит може призвести до підвищеної збудливості клітин. Саме тому при дефіциті магнію знижується здатність організму протистояти негативним факторам і боротися зі стресом. Підвищена дратівливість, стомлюваність, порушення сну можуть бути симптомами дефіциту магнію. Не лише дефіцит магнію впливає на стресостійкість організму, а й сам стрес проokuє зниження рівня магнію внаслідок активного виходу іонів Mg^{2+} з клітин. Усе це зумовлює доцільність призначення препаратів магнію в подібних випадках (S.B. Sartori et al., 2012).

Ускладнення вагітності. Відомо, що при фізіологічному перебігу вагітності потреба в надходженні магнію з продуктами харчування зростає на 20-30%. Гіпомagneмія у вагітних частіше розвивається в I і III триместрах вагітності. У I триместрі основна втрата запасів магнію пов'язана з токсикозом, особливо в разі блювання. У III триместрі зниження вмісту магнію обумовлене зростанням потреб для забезпечення повноцінного розвитку плода, інтенсивним виведенням іонів магнію нирками, нефропатіями при токсикозах у цьому періоді. Оцінка впливу препаратів магнію під час вагітності на її результат і стан жінки і плода на підставі метааналізу 7 досліджень (n=2689) показала, що прийом магнію на 25-му тижні вагітності (порівняно з прийомом плацебо) може знижувати частоту передчасних пологів і народження дітей з низькою масою тіла. Жінки, які отримували магній, рідше госпіталізувалися, у них рідше спостерігалися ознаки загрози переривання вагітності.

Прееклампсія — ускладнення вагітності, що характеризується гіпертензією і протеїнурією і часто супроводжується патологічними набряками. За відсутності лікування прогресує до еклампсії, симптомами якої є судомні напади, гемоконцентрація, вазоконстрикція з підвищеною судинною резистентністю, а також зниження серцевого викиду, об'єму плазми і синтезу простагліцину. Дотепер сульфат магнію залишався найбільш часто застосовуваним препаратом у лікуванні прееклампсії та еклампсії. Магній є препаратом вибору для запобігання конвульсіям при еклампсії (H.G. Classen, S. Nowitzki, 1990; J. Jahnen-Dechent, M. Ketteler, 2012; H. Geiger, C. Wanner, 2012; D. Altman et al., 2002). У дослідженні MAGPIE жінки (n=5070), які отримували сульфат магнію, мали на 58% нижчий ризик еклампсії (95% довірчий інтервал 40-71) порівняно з пацієнтками групи плацебо, n=5070 (A.G. Euser, M.J. Cipolla, 2009). Специфічний механізм профілактичного ефекту магнію щодо прееклампсії/еклампсії залишається невідомим, проте очевидно, що він є комплексним. Магній діє як вазодилатор, розширюючи у тому числі периферичні судини і судини головного мозку. Крім того, магній підтримує цілісність гематоенцефалічного бар'єру, обмежує формування набряку головного мозку і чинить центральну антиконвульсивну дію (D. Altman et al., 2002). Цікаво, що німодипін (селективний церебральний вазодилатор) і антиконвульсант фенітоїн не продемонстрували такої ефективності

при еклампсії, як магній (H. Geiger, C. Wanner, 2012; M.A. Belfort et al., 2003).

Мігренозний головний біль. Дослідження показали, що пацієнти з кластерним головним болем і класичною мігренню, а особливо з менструальною мігренню, мають низькі рівні магнію (A. Mauskop et al., 1995, 1996; A. Peikert et al., 1996). С. Gaul і співавт. (2015) оцінювали профілактичний ефект перорального магнію у 81 пацієнта віком від 18 до 65 років з мігренню, діагностованою за критеріями Міжнародного товариства головного болю (International Headache Society, 2015), з середньою частотою нападів 3,6 на місяць. Після 4-тижневого періоду спостереження пацієнти отримували 600 мг (24 ммоль) магнію (тримагнію дицитрату) на день упродовж 12 тижнів або плацебо. В останні 4 тижні лікування частота нападів мігрені знизилася на 41,6% у групі магнію і лише на 15,8% у групі плацебо (p<0,05). Також у групі магнію значно збільшувалася кількість днів без мігрені і зменшувалося вживання препаратів для симптоматичного лікування. Магній у високій дозі (1000 мг) продемонстрував статистично значуще поліпшення всіх симптомів у пацієнтів з мігренню з аурую і ефективність як допоміжна терапія щодо асоційованих симптомів у пацієнтів з мігренню без аури (M.E. Bigal et al., 2002). Згідно з дослідженням A. Shahrami і співавт. (2015), магній є ефективним і швидкодіючим препаратом порівняно з комбінацією дексаметазон/метоклопрамід у лікуванні гострого мігренозного головного болю.

Лікарська форма і дозування

На думку багатьох експертів, дозування магнію слід обирати залежно від ваги пацієнта (4-6 мг Mg на кг маси тіла на добу). Препарати магнію доступні у вигляді оксиду, хлориду, цитрату, таурату і оротату, а також комплексів з амінокислотами. Для лікування дефіциту магнію рекомендується призначати органічні сполуки магнію, такі як магнію цитрат, глюконат, оротат або аспартат, завдяки їх високій біодоступності (K. Kisters, 2013).

Побічні ефекти і взаємодії

Препарати магнію зазвичай добре переносяться, проте високі дози внутрішньовенного магнію сульфату можуть спричиняти спрагу, сонливість, м'язову слабкість, пригнічення дихання, серцеві аритмії, кому і навіть смерть. Одночасне призначення магнію і препаратів, що зменшують його ниркову екскрецію (наприклад, глюкагону, кальцитоніну, калійзберігаючих діуретиків), може підвищувати рівні магнію в сироватці. Супутній пероральний прийом магнію може впливати на гастроінтестинальну абсорбцію аміноглікозидів, бісфосфонатів, блоаторів кальцевих каналів, фторхінолонів, міорелаксантів і тетрациклінів. З обережністю слід призначати препарати магнію пацієнтам із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) через підвищений ризик серцевої блокади або гіпермагнемії (U. Grober, 2009).

Магній є есенціальним електролітом для всіх живих організмів. Магнієва інтоксикація спостерігається вкрай рідко, проте дефіцит магнію є дуже поширеним явищем. У людини дефіцит магнію пов'язаний зі стресом, артеріальною гіпертензією, прееклампсією і еклампсією, аритміями, серцевою недостатністю, атеросклерозом, цукровим діабетом, метаболічним синдромом і посиленням неврологічних симптомів. Призначення препаратів магнію у більшості випадків ефективно й безпечно коригує ці порушення.

Grober U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. Nutrients. 2015 Sep 23; 7(9): 8199-226.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор, руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии,
А.Ю. Лиманская, к. мед. н., ведущий научный сотрудник, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Современные аспекты причинно-следственной связи развития сердечно-сосудистых заболеваний и беременности



Ю.В. Давыдова



А.Ю. Лиманская

Известно, что заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются причиной № 1 смерти женщин, составляя 22,9% в структуре общей смертности. Однако до сих пор только 20% женщин в мире считают, что эта патология и является их главной угрозой. За последние 20 лет значительные достижения в области технологий диагностики и лечения, а также использование новейших фармацевтических препаратов позволили снизить общую смертность при остром коронарном синдроме (ОКС). Тем не менее, более значительное снижение смертности наблюдалось у мужчин.

По данным статистики, у женщин моложе 55 лет в три раза выше шансы умереть от ОКС, чем у мужчин той же возрастной группы. Этому есть несколько объяснений: различия в клинической манифестации ОКС, сниженная настороженность и информированность в отношении ОКС как пациенток, так и медицинских работников. Кроме того, следует учесть, что в настоящее время крайне мало информации о том, какие биологические механизмы, связанные с полом, и какие последствия нарушений этих механизмов должны приниматься во внимание медицинскими работниками, оказывающими помощь женщинам на первичном этапе.

Также есть информация о том, что медицинские работники недооценивают риск возникновения заболеваний ССС у женщин. По данным Национального исследования L. Mosca et al. (2005), было обнаружено, что <20% врачей знали о более высокой смертности от последствий ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин по сравнению с мужчинами. Кроме того, гораздо большее число женщин с промежуточным риском по шкале Framingham были определены в группу низкого риска по сравнению с мужчинами, имеющими ту же сумму баллов. Недостаточная информированность способствовала появлению различий на многих уровнях оказания медицинской помощи, включая подозрение на наличие заболевания, диагностику, ведение пациентки и профилактику ИБС.

К сожалению, глубокая убежденность и медицинских специалистов и пациенток в защитных свойствах эстрогенов в отношении состояния здоровья ССС, которые в числе других причин привели к тому, что женщины с острым инфарктом миокарда часто откладывают обращение за медицинской помощью из-за отсутствия информации о распознавании симптомов, а также из-за неспособности распознать собственный риск даже при наличии заболеваний и свидетельствующих о неблагополучии в организме показателей биомаркеров.

Среди прочих факторов риска, в последнее время все больше внимания уделяется такой проблеме, как «реакция женского организма на беременность», что позволяет предсказать состояние ССС женщины в более позднем возрасте.

Женщины, течение беременности которых осложнялось преэклампсией, имеют вдвое выше риск последующей ИБС, инсульта и венозной тромбоэмболии в течение 5-10 лет после родов. Если беременность осложняется гестационным диабетом, соответственно возрастает риск развития диабета второго типа, что, в свою очередь, увеличивает риск возникновения ИБС.

Известно, что наличие гипертонической болезни до беременности является триггером развития преэклампсии и заболеваний ССС в будущем. На сегодняшний день существуют достоверные данные о возникновении преэклампсии, которая ассоциируется с высоким риском развития заболеваний ССС в возрасте >40 лет. В ряде исследований показана положительная коррелятивная зависимость между наличием

преэклампсии и развитием гипертонической болезни в последующем [1].

По результатам проспективного анализа 7543 женщин в возрасте >60 лет (1931-1991), было выявлено, что смертность была значительно выше у женщин с артериальной гипертензией во время беременности и ИБС в последующие годы, по сравнению с женщинами с нормотонией во время беременности [2]. Согласно данным исследователей, проводивших анализ показателя смертности от инфарктов и инсультов у женщин с артериальной гипертензией во время беременности, было доказано, что наличие последней является предиктором развития фатальных заболеваний ССС [3].

H.U. Ingens и соавт. [4] представили данные, из которых следует, что наличие преэклампсии в анамнезе коррелирует с уровнем смертности от заболеваний ССС в 1,65 раза после 40 лет, а при сочетании преэклампсии и преждевременных родов риск смерти от осложнений ССС в будущем возрастал в 8 раз.

Исследования, проведенные R. Ness (2003), подтверждают наличие единых факторов возникновения инсульта и преэклампсии у беременных и у женщин, перенесших преэклампсию в анамнезе [5]. Доля женщин с преэклампсией и эклампсией, перенесших инсульт во время и после беременности, составляет 25-45% [6].

У женщин с преэклампсией в анамнезе риск развития ишемического инсульта в будущем возрастает на 60%. При этом около 80% женщин, перенесших ассоциированный с преэклампсией инсульт, в течение всей жизни не отмечали повышение диастолического давления >100-105 мм рт. ст, что косвенно указывает на причину развития инсульта, сходную с этиологией преэклампсии, а именно эндотелиальную дисфункцию [7].

В настоящее время доказана общность патогенеза преэклампсии и заболеваний ССС.

Современное представление о патогенезе преэклампсии в определенной степени объясняет предрасположенность к развитию патологии ССС у женщин с таким осложнением беременности.

Одной из наиболее распространенных гипотез возникновения преэклампсии является поверхностная инвазия вневорсинчатого трофобласта с последующим неполным ремоделированием сосудистых структур матери, что ведет к маточно-плацентарной недостаточности и внутриутробной задержке роста плода. Основы плацентарной недостаточности и гестоза закладываются еще в I-II триместрах беременности, что связано с нарушением инвазии цитотрофобласта в миометрий, а это, в свою очередь, приводит к неполноценной физиологической трансформации стенок спиральных артерий, расстройству кровоснабжения плаценты и проявляется в виде чередования участков ее ишемии и реперфузии, а также к генерализации и чрезмерной выраженности оксидативного стресса, вызванного воспалительным ответом. Нарушения сосудистой инвазии цитотрофобласта на ранних стадиях материнско-плодового взаимодействия связаны с нарушениями ангиогенеза,

снижением локального кровотока, патологией гемостаза и усилением оксидативного стресса плаценты [8].

Плацентарные факторы, в дальнейшем лежащие в основе развития клинических проявлений преэклампсии, обусловлены генерализованным системным воспалением, основным компонентом которого является эндотелиальная дисфункция. При оксидативном стрессе возникают процессы, позволяющие объединить представление о роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе трех основных осложнений гестации, связанных с нарушениями в плаценте: преэклампсии, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода.

Плацентарный оксидативный стресс является одним из ключевых элементов в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. Этому способствуют активация апоптоза, поступления в материнский кровоток противовоспалительных цитокинов, апоптотических долей (некротических элементов, фактора некроза опухоли, интерлейкина-1β и др.) [9,10].

При осложненной преэклампсии, с одной стороны, наблюдается увеличение продукции сосудистого эндотелиального фактора роста, что способствует избыточному синтезу эндотелина-1 (обладает наиболее сильным сосудосуживающим действием), а с другой — снижение генерации мощного вазодилататора оксида азота. Существует предположение, что в основе выявленных патологических изменений лежит нарушение рецепции эндотелина-1, результатом чего является генерализованная вазоконстрикция. Хроническая гипоксия, характерная для преэклампсии, вызывает повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [11].

Организм матери претерпевает изменения гемодинамики для обеспечения более интенсивного кровоснабжения плода. Изменения в скорости кровообращения, внутричерепного давления и объема плазмы вызывают гипердинамическую циркуляцию крови и активацию эндотелия кровеносных сосудов, в результате чего развиваются гипертония и протеинурия — основные характеристики преэклампсии. Поражение почек при преэклампсии обусловлено различными патогенетическими механизмами. Наряду с системным вазоспазмом в прогрессировании поражения почек принимают участие синтезируемые в организме матери аутоантитела, которые стимулируют рецепторы ангиотензина 1 типа, а также секрецию интерлейкина-6 и ингибитора-1 активатора плазминогена в мезангиальных клетках [12].

Клинические симптомы преэклампсии также возникают непосредственно в результате дисфункции эндотелия. При преэклампсии активность симпатической нервной системы и периферическое сосудистое сопротивление выше, чем у беременных с нормальным уровнем артериального давления [13]. Последствиями этих нарушений являются изменения гемодинамики: развитие артериальной гипертензии, уменьшение объема циркулирующей плазмы и нарушение перфузии многих внутренних органов. Гипертония является результатом нарушения

регуляції тонуса судин, а протеїнурия — результатом порушення регуляції проникності кровоносних судин нирок.

На фоні нормального течения вагітності спостерігається підвищення деяких факторів згортання — V, VII, VIII, X, XII — підвищення рівня фібриногена і зниження активності системи фібринолізу. Таке стан гіперкоагуляції спрямовано на запобігання життєво загрожуючих кровотеч, однак воно сприяє збільшенню ризику тромбоемболічних ускладнень на фоні вагітності. Преєклампсія супроводжується активацією коагуляційного каскаду і розвитком мікротромбозів. Порушення згортаності крові обумовлено гіперпродукцією згортуючих факторів крові патологічно функціонуючим ендотелієм [14].

Наблюдаються зміни ліпідного профілю при вагітності характеризуються підвищенням рівня тригліцеридів (на 300%), загального холестерину на 25-30%, холестерину ліпопротеїнів низької, дуже низької і високої щільності. Це так звана гестаційна гіперліпідемія, необхідна для забезпечення розвиваючогося плоду тригліцеридами і холестерином. В разі приєднання преєклампсії спостерігається більш виражене підвищення рівня тригліцеридів і холестерину (середня концентрація тригліцеридів вдвічі вище, ніж при нормальній вагітності, а рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності знижений; відзначається підвищення вмісту ліпопротеїнів низької щільності [15,16,17].

За даними дослідження S. He і співавт. [19], у жінок з преєклампсією в анамнезі, відзначалися більш високі значення фібриногена, фактора Вільбранда, холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїнів дуже низької щільності порівняно зі здоровими вагітними жінками. Звертає на себе увагу кореляція цих показників з рівнем артеріального тиску в час вагітності.

Крім того, преєклампсія асоціюється з підвищенням вмісту вільних жирних кислот, які беруть участь у формуванні синдрому інсулінорезистентності. Артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція і гіперліпідемія, характерні для преєклампсії, також властиві і для синдрому інсулінорезистентності. За даними деяких дослідників, наявність інсулінорезистентності при преєклампсії корелює з рівнем лептину і активатора інгібітора плазміногена, що не характерно для нормально протікаючої вагітності [18,19]. Вищевказані зміни в майбутньому можуть сприяти розвитку цукрового діабету і метаболічного синдрому.

Фактори ризику, характерні для розвитку захворювань ССС (інсулінорезистентність, пошкодження і дисфункція ендотелію, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, порушення факторів коагуляції і ліпідного обміну, підвищення виробки факторів запалення) супроводжують вагітність, ускладнену розвитком гестаційної артеріальної гіпертензії або преєклампсії. Таким чином, гестаційні гіпертензивні розлади є передвісником розвитку патології ССС (гіпертонічної хвороби, ІБС), так як має схожий механізм розвитку — дисфункцію ендотелію. В сучасній медицині артеріальна гіпертензія у вагітних в даний час розглядається як важливий прогностичний фактор розвитку серйозних захворювань ССС. [20]

В США в період 12 років проводиться кампанія «Покрасніти для жінок», спрямована на:

- пропаганду здорового способу життя;
- формування необхідності оцінки стану власного організму;
- навчання навичкам оцінки власного індивідуального ризику раннього розвитку патології ССС;
- навчання методам профілактики прогресування патології ССС.

Згідно статистичним даним, захворювання ССС є провідною причиною смерті жінок в США (289 758 жінок в 2013 г., або кожна четверта). За останній час в результаті даної програми вдалося змінити рутинне представлення про те, що переважно чоловіки помирають від патології

ССС, так як це число приблизно однаково для обох статей, при цьому близько 54% жінок стали відносити увагу до факту того, що захворювання серця і судин можуть стати причиною їх смерті № 1.

У всіх шкалах стратифікації ризику патології ССС у жінок репродуктивного віку особливу увагу приділяють ожирінню, метаболічному синдрому, гіпертензії, діабету і сімейному анамнезу. В 2011 г. в доповіді Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women (Основи на ефективності рекомендації по профілактиці захворювань ССС у жінок) вперше введена характеристика течения і завершення гестаційного періоду.

Особливу увагу приділяється гормональним порушенням, розвиваючись внаслідок різної гінекологічної патології. Метааналіз показав, що порушення овуляції можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком патології коронарних судин, а у жінок з синдромом полікістозних яєчників має місце порушення толерантності до глюкози, передиспозиція до метаболічному синдрому, діабету. Крім того, до факторів ризику коронарного атеросклерозу відноситься функціональна гіпоталамічна аменорея, як причина дисфункції яєчників. Ранній вік менархе (<12 років) є фактором підвищеного ризику розвитку ІБС, смертності від ІБС і загальної смертності серед жінок, при цьому такі результати тільки частково пов'язані з ожирінням.

Крім того, в рекомендаціях по профілактиці патології ССС розглядається вплив лікування раку молочної залози на ризик ІБС. Значительні досягнення останніх років в лікуванні ранніх стадій раку молочної залози дозволили суттєво підвищити виживаність таких пацієнток, але віддалені результати аналізу тривалості життя показали зменшення ефекту внаслідок збільшення ризиків, пов'язаних з ІБС. Що первинно в збільшенні даних ризиків, виникнення самого захворювання або побічні ефекти від проводимого лікування, в даний час залишається невідомим.

В «Руководстві, заснованому на ефективності, по профілактиці ІБС у жінок-2011» рекомендовано проводити стратифікацію кардіоваскулярного ризику всім жінкам, розділяючи його на категорії: 1) високий ризик; 2) підвищений ризик; 3) оптимальний ризик.

Відзначимо, що до осіб з високим рівнем ризику відносяться всі жінки з відомою ІБС, захворюваннями периферических артерій, симптомними захворюваннями сонних артерій, аневризмою черевної аорти, термінальної стадією хронічної хвороби нирок або тієї, у кого є прогнозований десятирічний ризик коронарної патології. В групу підвищеного ризику входять жінки, у яких відзначено ≥ 1 фактора ризику:

- тютюнопаління;
- систолічний тиск >120 мм рт. ст.;
- діастолічний тиск >80 мм рт. ст.;
- антигіпертензивна терапія;
- холестерин >200 мг/дл, ліпопротеїни високої щільності холестерину <50 , або лікування дисліпідемії;
- ожиріння (зокрема, центральне);
- несбалансоване харчування;
- низька фізична активність;
- сімейний анамнез: рання ІБС у родичів першої лінії (у чоловіків <55 років або у жінок <65 років);
- метаболічний синдром;
- субклінічний атеросклероз (ішемічна кальцифікація, атеросклеротична бляшка на сонній артерії, або утолщення інтимі-меді);
- низька толерантність до фізичної навантаження на трекері і/або ненормальна швидкість відновлення функції ССС після зупинки вправ;
- системне аутоімунне захворювання з'єднаної тканини (системна червона вовчанка або ревматоїдний артрит);
- акушерські ускладнення при вагітності: преєклампсія, гестаційний діабет, гестаційна гіпертензія.

В 2014 г. було зроблено ще один крок вперед і в Рекомендації «Профілактика інсульту у жінок»

введено пункт про наявність в анамнезі преєклампсії і гестаційної гіпертензії. Лікарів всіх спеціальностей рекомендується задавати питання пацієнтці про те, як протікав період вагітності і пологів, також в даних рекомендаціях підтверджено зв'язок ускладнень при вагітності з наступними віддаленими ускладненнями з боку ССС.

Акушери-гінекологи, консультують пацієнток, також повинні інформувати їх про те, що преєклампсія, гестаційний діабет, мертвородження і преждевременно народи можуть не тільки повторюватися в наступних вагітностях, але і стати тригером інших важких акушерських ускладнень в наступних вагітностях.

Кожного акушера-гінеколога, згідно рекомендаціям АМА (Американської медичної асоціації), зобов'язано говорити своїм пацієнткам про те, що для збереження здоров'я їх ССС наступні параметри повинні відповідати таким рівням: загальний холестерин <200 мг/дл, АД $<120/80$ мм рт. ст., ІМТ <25 кг/м², глюкоза натощак <100 мг/дл, здорове харчування, помірна фізична навантаження (>150 хвилин в тиждень), відмова від тютюнопаління.

В даний час досить швидко заповнюються прогалини в дослідженнях, присвячених проблемі вагітності і зв'язку акушерських ускладнень з наступними порушеннями ССС. Крім того, потенціальні успіхи цих досліджень допоможуть досягти короткотермінових цілей: зниженню материнської і неонатальної захворюваності для наступних вагітностей. Досягнення довготривалої мети: зменшення навантаження важкої, інвалідизуючої патології ССС в найближчому майбутньому внаслідок первинної і вторинної профілактики.

Необхідно розглядати проблему виживання вагітності і її ускладнень, як частину життєвого здоров'я жінки. Разом з первинним ланкою надання медичної допомоги ми готові створювати шкали ризику і алгоритми обстеження для моніторингу стану здоров'я, тоді реальним стане досягнення довготривалої мети.

Література

1. Wilson B., Watson M.S., Prescott G.J. et al. Hypertensive disease of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br Med J* 2003; 326 (7394): 845.
2. Jonsdottir L.S., Arngrimsson R., Geirsson R.T., Sigvaldason H., Sigfusson N. Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74 (10): 772-776.
3. Arnadottir G.A., Geirsson R.T., Arngrimsson R., Jonsdottir L.S., Olafsson O. Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study. *BJOG* 2005; 112: 286-292.
4. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M., Lie R.T. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *Br Med J* 2001; 323 (7323): 1213-1217.
5. Ness R., Marcovic N. Family history of hypertension, heart disease and stroke among women who develop hypertension in pregnancy. *Obstet. And Gynecology* . —2003,102. —1366-1371.
6. Broun D.W., Dueker N. Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women. *Stroke*, 2006; 37: 1055-1064.
7. Wilson B.J., Watson M.S. Hypertensive disease of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life; results of cohort study. *BMJ*, 2003; 326, 845-849.
8. Hayman R. Hypertension in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2004; 14 (1): 1-10.
9. Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N., Greer I.A. Preeclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004; 175: 189-202.
10. Naccasha N., Gervasi M.T., Chaiworapongsa T. et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (5): 1118-1123.
11. Itakura A., Mizutani S. Involvement of placental peptidases associated with renin-angiotensin systems in preeclampsia. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1: 1751.
12. Bobst S.M., Day M.-C., Gilstrap L.C., Xia Y., Kellems R.E. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human mesangial cells and induce interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor-1 secretion. *Am J Hypert* 2005; 18 (3): 330-336.
13. Greenwood J.P., Scott E.M., Stoker J.B. et al. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans. *Circulation* 2001; 104: 2200-2204.
14. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *J Clin Hypertens* 2001; 3 (2): 75-88.
15. Belo L., Caslake M., Gaffney D. et al. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002; 162 (2): 425-532.
16. Ogura K., Miyatake T., Fukui O., Nakamura T., Kameda T., Yoshino G. Low-density lipoprotein particle diameter in normal pregnancy and preeclampsia. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9 (1): 42-47.
17. Sattar N., Clark P., Greer I.A., Shepherd J., Packard C.J. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia. *Atherosclerosis* 2000; 148 (2): 407-411.
18. Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N., Greer I.A. Preeclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004; 175: 189-202.
19. He S., Siveira A., Hamsten A., Blomback M., Bremme K. Haemostatic, endothelial and lipoprotein parameters and blood pressure levels in women with a history of preeclampsia. *Thromb Haemost* 1999; 81 (4): 538-542.
20. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2007; 25: 1105-1187.



Надежный партнер в лечении железодефицитной анемии

Действующее вещество: 1 таблетка Мальтофер® содержит: 357 мг железа (III) гидроксида полимальтозат, что эквивалентно 100 мг железа; 1 таблетка Мальтофер® Фол содержит: 357 мг железа (III) гидроксида полимальтозат, что эквивалентно 100 мг железа, фолиевой кислоты 0,35 мг. **Лекарственная форма.** Таблетки жевательные. **Фармакотерапевтическая группа.** Антианемические средства. Препараты железа (III) для перорального применения. Код АТС B03A B05. **Показания.** Лечение латентного дефицита железа (ЛДЖ) и клинически выраженного дефицита железа (железодефицитная анемия — ЖДА).^{*} Профилактика дефицита железа во время беременности, в период кормления грудью; у женщин в репродуктивном периоде, у детей, подростков, взрослых (например, вегетарианцев и людей пожилого возраста).^{**} **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; чрезмерное содержание железа в организме (гемосидероз и гемохроматоз); расстройство механизмов выведения железа (синдром анемия, сидерокалциевая анемия, талассемия); анемии, не обусловленные дефицитом железа (например гемолитическая анемия, мегалобластическая анемия, обусловленная недостатком витамина В₁₂); стеноз пищевода и/или другие обструктивные заболевания пищевого тракта; дивертикул кишечника, кишечная непроходимость, регулярные гемотрансфузии; одновременное применение парентеральных форм железа. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Препарат содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III). Этот макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в желудочно-кишечный тракт. Структура препарата сходна с природным соединением железа — ферритином. Благодаря такому сходству железо (III) попадает из кишечника в кровь путем активного всасывания. Железо, которое всосалось, связывается с ферритином и сохраняется в организме, преимущественно в печени. Позднее в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не обладает прооксидантными свойствами, присущими простым солям железа. Препарат железа имеет вид полимальтозного комплекса гидроксида Fe³⁺. Ионы многоатомные центры гидроксида Fe³⁺ окружены множеством невалентно 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 Fe²⁺. **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): анафилактическая реакция, крапивница, сыпь, экзантема, зуд. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р.с. МЗ Украины** № UA/5369/02/01 от 13.04.12, UA/5870/01/01 от 11.05.12. **Производитель.** Вифор С. А., Швейцария; Вифор (Интернешнл) Инк., Швейцария. ^{*} Для препаратов Мальтофер® и Мальтофер® Фол. ^{**} Для препарата Мальтофер®.

Венофер®

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс



Когда безопасность имеет значение

Состав: действующее вещество: 1 мл раствора содержит 20 мг железа (в виде железа (III) гидроксид сахарозного комплекса — 540 мг). **Лекарственная форма.** Раствор для внутривенных инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Антианемические средства. Препараты железа. Код АТХ В03А С02. **Фармакологические свойства.** Сахароза железа, активный компонент препарата Венофер®, состоит из многоатомных центров железа (III) гидроксид, окруженных снаружи множеством невалентно связанных молекул сахарозы. Вес комплекса соответствует средней молекулярной массе (м), которая составляет приблизительно 43 кД. Многоатомный центр железа имеет структуру, подобную структуре центра ферритина, который является физиологическим железосодержащим протеином. Комплекс разработан таким образом, чтобы усваиваемое железо контролируемо доставлялось к белкам, которые обеспечивают его транспортировку и хранение в организме (трансферрин и ферритин соответственно). **Показания.** Дефицит железа у пациентов, которым не могут быть назначены пероральные препараты железа или в случае их неэффективности в таких случаях: переносимость пероральных препаратов железа, наличие воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (например, язвенного колита), которые могут обостряться при терапии пероральными препаратами железа; железодефицитные состояния, резистентные к терапии, в случае, когда контроль этих состояний пероральными препаратами железа недостаточен. **Противопоказания.** Анемия, не связанная с дефицитом железа (например, гемолитическая анемия, мегалобластическая анемия вследствие недостаточности витамина В₁₂, нарушения эритропоэза, гипоплазия костного мозга, анемия, вызванная отравлением свинцом); заболевания, сопровождающиеся перенасыщением организма железом (гемохроматоз, гемосидероз) или наследственные нарушения процесса утилизации железа (например, сидерокалциевая анемия, талассемия, кожная порфирия); имеющаяся гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; I триместр беременности. **Применение в период беременности или кормления грудью.** Имеются некоторые данные относительно применения железа сахарозного комплекса беременным женщинам в I триместре беременности. Данные относительно применения препарата Венофер® беременным женщинам во II и III триместрах беременности (303 сообщения о результатах беременности) показали отсутствие нежелательного влияния на здоровье матери и ребенка. **Побочные реакции.** К наиболее частым побочным реакциям во время клинических испытаний препарата Венофер® принадлежат дисгевзия, которая возникала с частотой 4,5 события на 100 человек. К другим частым нежелательным реакциям относятся тошнота, артериальная гипотензия и коллапс, тахикардия, артериальная гипертензия, боль в месте инфузии, которые возникали с частотой от 1 до 2 событий на 100 человек. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р.с. МЗ Украины:** № UA/8015/01/01 от 05.07.2013. **Производитель.** Вифор (Интернешнл) Инк., Швейцария/Vifor (International) Inc., Switzerland.

Применение в период беременности. Следует оценивать соотношение риск/польза перед применением препарата во II и III триместрах беременности. Препарат противопоказано применять на I триместре беременности. Проникновение неметаболизированного сахара железа в молоко матери маловероятно. Однако следует оценивать соотношение риск/польза перед применением препарата в период кормления грудью.



Минимальное вмешательство, максимальный результат

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Феринjekt®. **Действующее вещество:** 1 мл раствора содержит 180 мг железа карбоксимальтозы, что эквивалентно 50 мг железа. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций и инфузий. **Фармакологическая группа.** Антианемические средства для парентерального введения. Препараты железа (III). Код АТС В03А С01. **Показания.** Феринjekt® применяют при железодефицитных состояниях пациентам, которым не могут быть назначены пероральные препараты железа или в случае их неэффективности. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к железу карбоксимальтозному комплексу, раствору железа карбоксимальтозы или другим компонентам; серьезная гиперчувствительность к другим препаратам парентерального железа; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, микроцитарная анемия; наличие признаков перенасыщения организма железом или нарушения процесса утилизации железа; тяжелые нарушения гемостаза (гемофилия), нарушения эритропоэза, гипоплазия костного мозга, поздняя порфирия кожи. **Фармакологические свойства.** Феринjekt® содержит железо в стабильном комплексе легкоусвояемого железа, благодаря чему количество слабосвязанного железа (также известного как неустойчивое и свободное железо) очень невелико. Эти уникальные свойства карбоксимальтозного комплекса позволяют вводить высокие терапевтические дозы железа быстро и безопасно. **Побочные реакции.** Часто ($\geq 1/100$, $> 1/10$). Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение. Со стороны сосудистой системы: артериальная гипертензия. Со стороны пищеварительного тракта: тошнота. **Реакции в месте введения:** жжение в месте инфузии, боль, гематома, изменение цвета, экстравазация. **Лабораторные показатели:** повышение аланинаминотрансферазы. Со стороны обмена веществ: гипофосфатемия. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Вифор (Интернешнл) Инк., Швейцария. **Р.с. МЗ Украины:** NUA/13356/01/01 от 22.11.2013.

Применение в период беременности. Препарат применяют при беременности после оценки соотношения риск/польза и в случае крайней необходимости. Дефицит железа, который возникает в I триместре беременности, может лечиться пероральными формами железа. Применение препарата Феринjekt® должно ограничиваться II и III триместром беременности.

Полную информацию см. в инструкциях по медицинскому применению препаратов. 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.

Сообщить о нежелательном явлении или подать жалобу на качество препарата Вы можете в ООО «Такеда Украина» по тел. (044) 390 0909.

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



Б. Фреслер, Дж. Коллінгвуд, Н.А. Ходіл, Г. Деккер, Австралія

Внутрішньовенний карбоксимальтозат заліза при анемії в період вагітності

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – поширений харчовий дефіцит серед жінок дітородного віку. Навколородова ЗДА пов’язана зі значною материнською, фетальною і малюковою смертністю. Негативними наслідками ЗДА для плода і новонароджених є передчасні пологи, затримка росту плода, внутрішньоматкова смерть плода, низька оцінка за шкалою Апгар та інфекція. Жінки з дефіцитом заліза мають підвищений ризик розвитку ускладнень, які потребують переливання еритроцитарної маси, кардіоваскулярних порушень, зниження фізичної, когнітивної та імунної функцій, підвищену втомлюваність і часті епізоди депресії. Крім того, навколородовий дефіцит заліза у матері може призводити до порушень розвитку дитини і погіршення стосунків між матір’ю і малюком, зокрема, збільшення негативних висловлювань з боку матері та зниження реактивності дитини. Прогресування від дефіциту заліза до ЗДА часто відбувається під час вагітності внаслідок підвищеної потреби у залізі для збільшення гемоглобінової маси матері, росту плода та плаценти. Дефіцит заліза збільшується внаслідок пологової крововтрати. Пологи шляхом кесаревого розтину і вагінальні пологи, які потребують інструментальної або інтервенційної підтримки, пов’язані навіть із більшим ризиком виникнення потреби у навколородовій гемотрансфузії, розвитку хронічної ЗДА і виснаження запасів заліза, погіршуючи стан здоров’я жінки. Проте розуміння цього не призвело до рутинного призначення препаратів заліза вагітним.

Дефіциту заліза можна запобігти і його можна лікувати. Стратегії ефективного ведення дозволяють відновити запаси заліза, нормалізувати гемоглобін і потенційно поліпшити здоров’я матері та дитини. Протягом багатьох десятиліть основою лікування ЗДА було застосування пероральних препаратів заліза і переливання еритроцитарної маси. Проте перше асоціюється зі значними побічними ефектами, які в багатьох пацієнтів призводять до відсутності комплаєнсу, а ризики гемотрансфузій є добре відомими і мають виключатися за будь-якої можливості. За наявності мальабсорбції, помірної або тяжкої анемії, непереносимості або неприхильності до прийому пероральних препаратів альтернативою є внутрішньовенні препарати заліза. Раніше клініцисти неохоче застосовували внутрішньовенне залізо через страх анафілаксії як реакції на декстран заліза

і тривалу інфузію полімальтозату заліза. І лише завдяки розробці бездекстранових парентеральних лікарських форм із поліпшеним профілем безпеки і більш швидким часом введення внутрішньовенним препаратам заліза почали віддавати перевагу в лікуванні помірної і тяжкої ЗДА.

Сахарат і карбоксимальтозат заліза – внутрішньовенні препарати, що не містять декстран. Порівняно з пероральним залізом під час вагітності сахарат заліза є ефективнішим стосовно швидкості відновлення гемоглобіну і запасів заліза. Тяжкі ускладнення при його використанні зустрічаються рідко, проте частота легких побічних ефектів досягає 18%, що частково може зумовлюватися нефізіологічними фізичними властивостями (високими рН і осмолярністю). Карбоксимальтозат заліза – більш сучасний бездекстрановий препарат із майже нейтральним рН, фізіологічною осмолярністю і поліпшеною біодоступністю, що забезпечує можливість однократного введення високих доз (до 1000 мг) і короткий час інфузії. Завдяки цим властивостям карбоксимальтозат заліза є привабливою альтернативою сахарату заліза щодо профілю ризику, ефективності, комфорту пацієнта, зручності застосування, а також раціонального використання ресурсів медичних закладів.

Метою цього дослідження було оцінити застосування внутрішньовенного карбоксимальтозату заліза з метою корекції ЗДА у вагітних. Додатковими цілями було визначити ступінь і тяжкість побічних ефектів препарату і якість життя жінок у післяродовому періоді.

Методи

Дослідження проводилось у період між липнем 2011 і вереснем 2012 року. Протокол був схвалений локальним етичним комітетом. За визначенням останнього, потреби в інформованій згоді не було, оскільки карбоксимальтозат заліза використовувався як препарат рутинного лікування в медичному закладі. У дослідженні взяли участь 65 вагітних із документованою ЗДА, визначеною як рівень Hb <115 г/л, які отримували карбоксимальтозат заліза у дозі 15 мг/кг у період з 24-го по 40-й тиждень вагітності (у середньому на 35-му тиждні гестації). Ураховуючи обмежені дані щодо безпеки застосування карбоксимальтозату під час вагітності, препарат вводили шляхом більш тривалої інфузії (30 хв), ніж рекомендовано виробником (15 хв). Під час інфузії у жінок вимірювали артеріальний тиск кожні п’ять хвилин, частоту серцевих скорочень плода визначали до і після інфузії. Як рутинний антенатальний догляд зразки крові для визначення рівнів гемоглобіну і в деяких випадках феритину отримували до інфузії та потім, за клінічними показаннями, під час 3 післяінфузійних візитів (приблизно через 3, 6 і 8 тижнів). Концентрації гемоглобіну і феритину визначали в локальній лабораторії за допомогою лаурилсульфат-натрієвого методу (аналізатор Sysmex XE2100) і прямого хемілюмінесцентного сендвіч-імуноаналізу (Siemens ADVIA Centaur XP) відповідно. Жінок спостерігали впродовж 1 год після інфузії перед випуском додому. Медичні й патологічні дані отримували з історій хвороб і електронних звітів лабораторії. З метою оцінки якості життя всіх 65 пацієнток

провели їх телефонне опитування. Пацієнткам пропонували віднести себе до однієї з 4 категорій (погіршення, без змін, поліпшення або значне поліпшення), які відображають ступені суб’єктивних змін симптоматики після інфузії.

Дані обробляли за допомогою Graph Pad Prism 5; зміни вважали статистично значущими за показника $p \leq 0,05$. Наявні рівні гемоглобіну, феритину і сатурації трансферину перед інфузією, після інфузії та після пологів порівнювали з використанням однобічних тестів ANOVA. Для оцінки зміни цих параметрів упродовж часу і post hoc аналізів застосовували багатопорівняльні тести Tukey і Dunn відповідно.

Результати

Характеристики жінок, які отримували карбоксимальтозат заліза з приводу ЗДА, наведені в таблиці 1. Усі жінки відповіли на лікування підвищенням рівнів Hb.

Зміни концентрації гемоглобіну протягом післяінфузійного періоду відображені на рисунку. Перед інфузією рівні Hb були значно нижчими, ніж такі під час всіх подальших візитів (у всіх випадках $p < 0,01$). Також спостерігалось статистично значуще підвищення рівня Hb з 3-го по 6-й тиждень після інфузії (у середньому на 12 г/л; $p < 0,01$). Через 8 тижнів після інфузії ці показники повернулися до рівнів, які визначалися через 3 тижні, проте вони залишалися значно вищими порівняно з початковими. Аналіз залежно від тяжкості ЗДА показав подібні результати (табл. 2). У всіх трьох групах рівні гемоглобіну достовірно підвищувалися через 3 і 6 місяців після інфузії порівняно з початковими ($p < 0,01$). Проте після пологів вони залишалися значно вищими, ніж початкові, лише у пацієнток з легкою ЗДА ($p < 0,01$), а в жінок із помірною і тяжкою ЗДА повернулися до передінфузійного рівня.

Рівні феритину значно підвищилися після інфузії (табл. 3), що вказує на істотне відновлення запасів заліза.

Усі зафіксовані побічні ефекти подано в таблиці 4. Серйозні побічні ефекти були відсутні, легкі небажані явища спостерігалися лише у 13 (20%) жінок. Одна пацієнтка потребувала призначення метоклопраміду з приводу нудоти і блювання. Інші побічні явища минули самостійно. Моніторинг частоти серцевих скорочень плода показав відсутність впливу лікування на цей показник. Переливання еритроцитарної маси потребували лише 3 жінки (4,6%), які мали значну навколородову кровотечу.

Під час телефонного опитування після пологів 65,5% жінок відзначили поліпшення самопочуття (у тому числі 48,3% – значне поліпшення), випадків погіршення не було.

Обговорення

Головним результатом проведеного дослідження є те, що в жінок, у яких на відносно пізніх строках вагітності діагностована ЗДА, інфузія карбоксимальтозату

Таблиця 1. Демографічні характеристики учасниць дослідження	
Вік, роки	28,3±7,3
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,3±8,2
Кількість вагітностей	4±3
Кількість пологів	2±2
Пологи	
Вагінальні	38 (58,4%)
Плановий кесарів розтин	19 (29,2%)
Екстрений кесарів розтин	4 (6,2%)
Інструментальні	4 (6,2%)
Пероральні препарати заліза	31 (48%)
Непереносимість заліза	10 (15%)
Крововтрата, мл	413±340
Гестаційний вік на момент інфузії, тижні	34,3±3,6
Гемоглобін на час взяття на облік (12 тижнів), г/л	113,4
Феритин на час взяття на облік (12 тижнів), мкг/л	16
Примітка: дані подано як n (%) або середній показник ± стандартне відхилення.	

Таблиця 2. Рівні гемоглобіну в різні періоди дослідження залежно від початкової тяжкості ЗДА					
ЗДА	Гестаційний вік	Перед інфузією	Через 3 тижні після інфузії	Через 6 тижнів після інфузії	Через 8 тижнів після інфузії (після пологів)
Легка (Hb ≥95 г/л)	34 (4)	102,1 (1,0) n=31	108,3 (3,9)* n=28	120,6 (2,9)* n=18	113,1 (4,2)* n=11
Помірна (Hb 90-94 г/л)	36 (2)	92,6 (0,4) n=14	105,8 (3,0)* n=13	108,4 (3,8)* n=5	92,7 (12,4) n=3
Тяжка (Hb <90 г/л)	34 (3)	83,7 (0,9) n=20	100,2 (3,3)* n=17	110,0 (8,1)* n=5	93,3 (8,1) n=4
Примітка: дані подано як середні показники (стандартне відхилення). *p<0,01 порівняно з показником перед інфузією.					

Продовження на стор. 24.

Б. Фреслер, Дж. Коллінгвуд, Н.А. Ходіл, Г. Деккер, Австралія

Внутрішньовенний карбоксимальтозат заліза при анемії в період вагітності

Продовження. Початок на стор. 23.

Таблиця 3. Рівні феритину в різні періоди дослідження

	Взяття на облік	Перед інфузією	Після інфузії
Феритин, мкг/л	13,5 (13) n=47	6,5 (3,9) n=25	194 (316)* n=24

Примітка: дані подано як середні показники (стандартне відхилення).
*p<0,01 порівняно з показником перед інфузією.

заліза перед пологами значно підвищує рівні гемоглобіну й запаси заліза. Висока ефективність препарату поєднувалася з високим профілем безпеки: побічні ефекти зустрічалися рідко й мали легкий характер.

Дефіцит заліза розвивається в багатьох жінок під час вагітності і може призводити до серйозних ускладнень для матері і плода. В учасниць цього дослідження на момент взяття на облік (I триместр вагітності) спостерігалось лише незначне зниження гемоглобіну (середній рівень Нб 113,4 г/л), але в подальшому у більшості жінок розвинулася помірна або тяжка ЗДА. Низький рівень феритину у I триместрі (до 17 мг/л) свідчить про глибокий залізодефіцит і підкреслює значущість цього маркера як скринінгового інструмента. За таких рівнів феритину зазвичай розпочинають терапію препаратами заліза.

У деяких жінок застосування пероральних препаратів заліза достатньо для підтримання його адекватних запасів. Проте

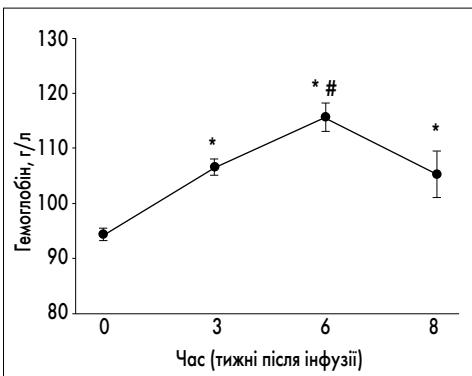


Рис. Динаміка рівнів гемоглобіну

*p<0,01 порівняно з вихідним рівнем (до інфузії)
#p<0,01 порівняно з 3-м тижнем

Таблиця 4. Кількість жінок, у яких спостерігалися побічні ефекти після інфузії карбоксимальтозату заліза (загальна кількість жінок, які отримали інфузії, – 65)

Побічні ефекти	n (%)
Будь-які	13 (20)
Локальні	
Незначне відчуття печіння	5 (8)
Системні	
Гіпотензія	1 (1,5)
Головний біль	4 (6)
Нудота/блювання	1 (1,5)
Свербіж	2 (3)

в багатьох пацієнток розвивається помірна або тяжка ЗДА, незважаючи на прийом пероральних залізовмісних препаратів (48% у цьому дослідженні) або внаслідок їх непереносимості (15% у цьому дослідженні), неприхильності до лікування або наявності супутньої патології (наприклад, мальабсорбції, запальних захворювань кишечника). У таких жінок внутрішньовенне призначення заліза може бути більш ефективною стратегією лікування.

Переливання еритроцитарної маси в акушерській практиці становить 3-4% всіх гемотрансфузій і в більшості випадків проводиться з приводу післяпологової кровотечі. Остання реєструється орієнтовно в 13,1% пологів і є провідною причиною материнської смертності. Незважаючи на значну клінічну користь, переливання еритроцитарної маси асоціюється з добре відомими побічними ефектами і ризиками, тому його слід уникати за будь-якої можливості. Крім того, препарати донорської крові є високовартісними, їх постійно не вистачає. У цьому дослідженні лише три пацієнтки (4,6%) потребували переливання еритроцитарної маси після значної післяпологової кровотечі. Для порівняння, у нещодавньому великому ретроспективному дослідженні цей показник становив 7,5%. Отримані результати свідчать про те, що підвищення рівнів Нб навіть наприкінці III триместру може захищати жінок від ризиків алогенної трансфузії. Це не лише зберігає ресурси, а й оптимізує здоров'я жінок під час вагітності та протягом післяпологового періоду.

Висновки

Результати цього проспективного дослідження узгоджуються з наявними ретроспективними даними в тому, що призначення карбоксимальтозату заліза у II і III триместрах вагітності є безпечним і ефективним. У проведеному дослідженні карбоксимальтозат заліза успішно коригував ЗДА перед пологами і запобіг значній післяпологовій анемії в усіх жінок, забезпечивши більш високі рівні гемоглобіну після пологів порівняно з відповідними рівнями перед інфузією. Навіть жінки з початковою помірною і тяжкою анемією добре переносили пологову крововтрату, про що свідчить низький рівень застосування навколородового переливання еритроцитарної маси. Тяжкі побічні ефекти не спостерігалися, самопочуття значно поліпшилося після інфузії у більшості жінок.

Froessler B., Collingwood J., Hodyl N.A., Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14: 115.

Переклад з англ. Олексій Терещенко



Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «Укріпшити»!
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

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

У середньому
понад 8000
відвідувань
на день

**О.А. Владимиров, д. мед. н., професор, Н.І. Владимірова, д. мед. н., професор,
Т.В. Авраменко, д. мед. н., професор, І.М. Мелліна, д. мед. н.,
Клінічний санаторій «Жовтень» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця»,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ**

Важливість санаторно-курортного етапу реабілітації в системі надання медичної допомоги вагітним з гіпертонічною хворобою



О.А. Владимиров



Н.І. Владимірова

Охорона материнства і дитинства є пріоритетним напрямом медичної науки та практичної охорони здоров'я в Україні [1, 19, 26, 28, 29, 32, 34, 36, 38, 40-42, 44].

Актуальність проблеми гіпертонічної хвороби (ГХ) у вагітних зумовлена такими показниками, як висока материнська летальність і перинатальна смертність, значна частота ускладнень вагітності, пологів, порушення внутрішньоутробного розвитку плода та стану новонародженого. І саме за наявності цієї патології при виношуванні вагітності часто виникають тяжкі ускладнення: поєднана прееклампсія, невиношування, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, дистрес, затримка розвитку плода та його загибель [24, 30, 33, 37, 46].

Вивчення протягом багатьох років у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (ІПАГ) особливостей клініки та патогенезу ГХ під час вагітності, розробка на їх основі методів профілактики й лікування дають змогу значно поліпшити завершення вагітності для матері та дитини при цьому захворюванні [11-13]. Однак практика свідчить про те, що здебільшого акушери-гінекологи, терапевти, сімейні лікарі недостатньо ознайомлені з питаннями ведення вагітних з ГХ. Як наслідок, діагноз артеріальної гіпертензії (АГ), що передуює вагітності, встановлюється запізно, є неповним, а інколи й неправильним. Недостатньою мірою здійснюється спостереження за вагітними з цієї патологією, несвоєчасно та неадекватно проводяться лікувально-профілактичні заходи, не враховується необхідність санаторного етапу оздоровлення вагітних, що належать до груп ризику розвитку АГ [2]. З огляду на це нами розроблено методи вдосконалення системи спостереження і лікування зазначеної категорії хворих.

Розроблена система передбачає три етапи надання медичної допомоги вагітним з ГХ: жіноча консультація за місцем проживання; спеціалізоване спостереження (амбулаторно та в умовах стаціонару) при родопомічній установі II і III рівня або ІПАГ; оздоровлення в санаторії для вагітних.

Перший етап — своєчасна і правильна медична допомога в умовах жіночої консультації. Вона має ключове значення в системі спостереження та лікування вагітних з ГХ.

На етапі жіночої консультації при перших зверненнях жінки має бути вжито таких заходів:

- діагностика АГ, що передуює вагітності (бажано в термін до 8-10 тижнів);
- ознайомлення жінки з особливостями перебігу вагітності при ГХ; роз'яснення необхідності ретельного спостереження під час вагітності, у тому числі у спеціалізованому акушерському закладі; ознайомлення з правилами вимірювання артеріального тиску (АТ), а також

принципами раціонального режиму дня та харчування;

— направлення жінки з хронічною АГ на спеціалізоване спостереження для встановлення ступеня тяжкості й характеру захворювання; визначення тактики ведення вагітності, початку проведення лікувально-профілактичних заходів.

У подальшому в умовах жіночої консультації здійснюються:

- спостереження за вагітною та регулярне спеціалізоване консультування; контроль за виконанням рекомендованих лікувально-профілактичних заходів;
- направлення на санаторно-курортне лікування у спеціалізоване відділення для вагітних;

— у разі виникнення ускладнень (погіршення стану здоров'я жінки, виявлення ускладнень перебігу вагітності та порушень розвитку плода) — госпіталізація у спеціалізований стаціонар;

— направлення вагітної у спеціалізований стаціонар для підготовки до пологів і розродження;

— передача породіллі під спостереження сімейного лікаря або кардіолога.

Другий етап — висококваліфіковане спеціалізоване спостереження — має здійснюватися в належним чином обладнаних великих акушерських установах терапевтом та акушерами-гінекологами, які обізнані щодо питань ведення пацієнтів з АГ, у тому числі при вагітності (проводиться амбулаторно та в умовах стаціонару на профліжку, а також у пологовому й післяпологовому відділеннях).

Під час першого спеціалізованого спостереження має бути встановлено тяжкість проявів АГ (стадія, ступінь) і, за можливості, характер захворювання (нейроциркуляторна астенія — НЦА за гіпертонічним типом, первинна чи вторинна АГ і яка саме); визначено ризик несприятливого перебігу вагітності для матері та дитини й можливості виношування вагітності. Для цього проводять ретельне обстеження. При подальшому виношуванні вагітності розпочинають лікувально-профілактичні заходи — жінку з ГХ направляють для оздоровлення в санаторій, у спеціалізоване відділення для вагітних.

Із хворою також неодноразово проводять бесіди щодо особливостей перебігу вагітності на тлі ГХ, контролю стану здоров'я самої жінки та її майбутньої дитини, ознайомлюють з діями при тих чи інших порушеннях стану, навчають засадам раціонального режиму дня та харчування, правильному прийому ліків.

Під час подальших звернень оцінюють стан вагітної і плода, у тому числі за допомогою клініко-лабораторно-інструментального обстеження; за необхідності здійснюють корекцію лікувально-профілактичних заходів та призначають терапію ускладнень вагітності; вирішують питання про можливість збереження вагітності; проводять підготовку до пологів і розродження.

На третьому етапі рекомендоване диференційоване санаторно-курортне лікування, спрямоване на зниження частоти ускладнень та антенатальний захист плода при цій патології. Широке застосування кліматичних і низьких фізичних факторів санаторно-курортного лікування зменшує медикаментозне навантаження на матір та плід [8, 18].

У санаторії для вагітних здійснюється контроль стану майбутньої матері й дитини, у тому числі за допомогою сучасних лабораторно-інструментальних методів, оцінюється рівень психологічної готовності до материнства.

Вирішення основних завдань надання медичної допомоги вагітним з ГХ

Виявлення хронічної АГ у вагітних

Під час перших звернень жінки з приводу вагітності до жіночої консультації або до будь-якого іншого медичного закладу (бажано до 8-10-го тижня вагітності) у жінки обов'язково вимірюють рівень АТ, суворо дотримуючись при цьому загальноприйнятих правил.

У разі нормальних показників АТ у вагітної обов'язково слід запитати, чи вимірювала вона рівень АТ до вагітності і чи не спостерігалася у неї його підвищення, принаймні до ≥ 140 та/або 90 мм рт. ст. Це необхідно тому, що при АГ у жінки, особливо при її початкових проявах, у першій половині вагітності рівень АТ може бути в межах норми внаслідок так званої гіпотензивної дії вагітності. Не запитавши про рівень АТ до вагітності, захворювання можна «пропустити».

За умови повторного підвищення значень АТ (≥ 140 та/або 90 мм рт. ст.) у першій половині вагітності або наявності вказівок на підвищення рівня АТ до вагітності, у тому числі за даними виписки з амбулаторної картки, у жінки має бути встановлено діагноз хронічної АГ.

Вміти виявити або запідозрити АГ, що передуює вагітності, повинен кожен акушер-гінеколог.

Визначення тяжкості хронічної АГ та характеру захворювання

Для визначення тяжкості ГХ у вагітних одночасно використовують дві класифікації: класифікацію АГ за стадією з урахуванням ураження органів-мішеней і класифікацію АГ за ступенем підвищення рівня АТ. Побудовані за різними ознаками, вони доповнюють одна одну і дають ширше уявлення про стан хворої.

Стадію АГ визначають передусім на підставі результатів електрокардіографії або ультразвукового дослідження (УЗД) серця та огляду очного дна лікарем-окулістом незалежно від рівня підвищення АТ.

У разі відсутності уражень органів-мішеней встановлюють діагноз АГ I стадії. За наявності гіпертрофії лівого шлуночка

серця та/або генералізованого звуження артерій сітківки діагностують АГ II стадії.

Для III стадії захворювання є характерним значне підвищення рівня АТ. Діагноз АГ III стадії встановлюють:

- за наявності анамнестичних вказівок на перенесене порушення мозкового кровообігу, пов'язане з високим рівнем АТ, а також його залишкових явищ (діагностуються лікарем-невропатологом);
- у разі виявлення тяжких змін з боку очного дна: крововиливів та/або екссудатів у сітківці з набряком диска зорового нерва або без нього;
- за наявності проявів хронічної серцевої недостатності IIIA стадії і вище або інфаркту міокарда в анамнезі, пов'язаних з високим рівнем АТ при АГ;
- у разі виявлення ознак розширювальної аневризми аорти під час проведення УЗД.

Ступінь тяжкості АГ за рівнем АТ визначають з урахуванням найбільш частого значення АТ без прийому антигіпертензивних засобів, що спостерігався в останні роки (місяці) до вагітності (за даними анамнезу) та в першій її половині. Для цього, а також з метою контролю стану хворої рівень АТ вимірюється не тільки під час кожного візиту вагітної до лікаря, а й обов'язково самостійно двічі на день при задовільному самопочутті пацієнтки та додатково за наявності будь-яких порушень; при цьому ведеться щоденник рівня АТ. У стаціонарі АТ вимірюється щонайменше двічі на день або частіше в разі незадовільного стану жінки, значного підвищення рівня АТ або виражених його коливань.

При підвищенні значень АТ в межах 140-159/90-99 мм рт. ст. встановлюється діагноз АГ I ступеня. У разі, якщо рівень АТ становить 160-179/100-109 мм рт. ст., діагностують АГ 2 ступеня. При показниках $\geq 180/110$ мм рт. ст. встановлюють діагноз АГ 3 ступеня. Повторне підвищення рівня діастолічного АТ (ДАТ) понад 130 мм рт. ст. є ознакою злоскісної АГ. Синдром злоскісної АГ діагностують у разі ДАТ > 130 мм рт. ст. та за наявності змін очного дна, що характерні для III стадії захворювання.

У більшості жінок із хронічною АГ спостерігається первинна АГ, або ГХ. Такий різновид гіпертензії розглядають як наслідок порушень нейроендокринної регуляції судинного тонуусу в генетично схильних осіб, що виникає під впливом негативних факторів зовнішнього середовища. На відміну від вторинної (симптоматичної) АГ ГХ є захворюванням, яке не пов'язане з будь-якою відомою причиною.

Захворюваннями, що зумовлюють розвиток вторинної АГ, є: паренхіматозні хвороби нирок (хронічний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит,

Продовження на стор. 26.

О.А. Владимиров, д. мед. н., професор, Н.І. Владимірова, д. мед. н., професор, Т.В. Авраменко, д. мед. н., професор, І.М. Мелліна, д. мед. н., Клінічний санаторій «Жовтень» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця», ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Важливість санаторно-курортного етапу реабілітації в системі надання медичної допомоги вагітним з гіпертонічною хворобою

Продовження. Початок на стор. 25.

діабетична нефропатія, ураження нирок при системних захворюваннях сполучної тканини, полікістоз тощо); стеноз однієї або обох ниркових артерій (фібром'язова дисплазія, аортоартеріт, рубці, гематоми, пухлини, що стискають ниркові судини); коарктація аорти, ендокринна патологія (первинний гіперальдостеронізм, феохромоцитома, хвороба або синдром Іценка-Кушинга) тощо. Визначення характеру хронічної АГ у вагітних проводить за загальноприйнятими критеріями досвідчений лікар-терапевт, а за необхідності – ендокринолог, кардіохірург та інші фахівці.

Гіпертонічну хворобу І стадії І ступеня слід по можливості відрізнити від НЦА за гіпертонічним типом. Остання, як відомо, характеризується транзиторним підвищенням рівня АТ до невисоких значень зі спонтанною його нормалізацією протягом короткого періоду (як правило, за кілька годин чи швидше); підвищення рівня АТ супроводжується вегетативними проявами: серцебиттям, пітливістю, тремором, плямистим почервонінням обличчя; спостерігаються занепокоєння жінки станом свого здоров'я, страх. При цьому ознаки органічного ураження серцево-судинної системи, зміни з боку нирок або інших органів, які можуть бути причиною вторинної АГ, відсутні. З огляду на те, що у жінок з ГХ часто реєструють нервово-психічні і вегетативні розлади під час вагітності, а в першій її половині можлива так звана гіпотензивна дія вагітності, диференційна діагностика цих двох станів може бути утрудненою. Але оскільки не тільки ГХ І стадії І ступеня, а й НЦА за гіпертонічним типом призводить до частих ускладнень під час вагітності, у разі встановлення такого діагнозу спостерігати за хворими, проводити у них лікувально-профілактичні заходи слід за тими самими критеріями, що і у вагітних з ГХ.

Фактори ризику несприятливого завершення вагітності для матері і дитини на тлі ГХ

Одним із найбільш характерних і тяжких ускладнень у вагітних з ГХ є поєднана прееклампсія. Саме приєднання останньої, особливо в тяжкій формі на ранніх термінах, зумовлює несприятливе завершення вагітності для матері та дитини при ГХ. На тлі поєднаної прееклампсії виникає загроза розвитку в матері порушення мозкового кровообігу, крововиливів у ділянку очного дна і відшарування сітківки, гострої та хронічної ниркової недостатності, набряку легенів. При цьому ускладненні часто спостерігаються передчасні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, коагулопатичні кровотечі та необхідність розродження шляхом операції кесаревого розтину. Поєднана прееклампсія є основною причиною тяжких порушень стану плода і новонародженого та високої дитячої перинатальної смертності [11, 13].

Ризик розвитку поєднаної прееклампсії у пацієнток з ГХ найбільшою мірою визначається тяжкістю проявів

захворювання і насамперед ступенем підвищення АТ. У хворих на ГХ І ступеня, які в популяції становлять переважну більшість, це ускладнення значно частіше виникає в жінок із надлишковою масою тіла та ожирінням, а в пацієнток з нормальною масою тіла до вагітності – у разі її патологічного збільшення в термін до 28-30 тижнів гестації [6]. Наявність у жінки обтяженого акушерського анамнезу (тяжка прееклампсія, що розвинулася в термін до 32 тижнів вагітності і призвела до втрати дитини) є додатковим фактором ризику несприятливого завершення вагітності незалежно від тяжкості проявів ГХ.

Під час вагітності найбільш високоінформативним індивідуальним критерієм ризику розвитку поєднаної прееклампсії та порушень стану плода у жінок з ГХ є зміна показників центрального кровообігу – хвилинного об'єму (ХО) і загального периферичного судинного опору (ЗПСО), що визначають рівень АТ. Оскільки кровопостачання матки, плаценти і плода значною мірою залежить від об'єму циркулюючої крові, виражене зменшення ХО на тлі підвищення ЗПСО, що часто спостерігається у жінок з ГХ, особливо у другій половині вагітності, призводить до виникнення порушень функціонування матково-плацентарно-плодового комплексу та вищезазначених ускладнень. Визначення показників центрального кровообігу у кожної хворої в динаміці вагітності, починаючи з 12-14-го тижня, дає змогу не тільки прогнозувати її перебіг найближчим часом, а й у разі необхідності проводити адекватну медикаментозну корекцію гемодинамічних порушень і тим самим запобігати розвитку ускладнень [15].

У вагітних з ГХ також часто спостерігаються метаболічні порушення: ще до настання вагітності фіксують надлишкову масу тіла й ожиріння, під час вагітності реєструють патологічне збільшення маси тіла, гестаційний цукровий діабет, дисліпідемію [3, 14]. Нелікований гестаційний діабет є вагомим незалежним від АГ фактором ризику розвитку прееклампсії та порушень стану плода і новонародженого [22, 25, 35].

Моніторинг стану вагітної і плода при ГХ

Для визначення стану вагітної з ГХ, ризику виникнення у неї поєднаної прееклампсії та порушень стану плода, а також своєчасної діагностики розвитку ускладнень необхідне ретельне спостереження.

Моніторинг стану жінки і плода при ГХ здійснюється згідно з Клінічним протоколом «Гіпертензивні розлади під час вагітності», затвердженим Наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 [4].

Також важливим є визначення показників центрального кровообігу за допомогою методу тетраполярої реографії в динаміці вагітності [11, 13, 15]. Перше таке дослідження слід проводити в термін 12-14 тижнів вагітності, у подальшому – у процесі підбору антигіпертензивної терапії (за необхідності призначення

останньої), в умовах амбулаторного спостереження – під час кожного планового візиту до лікаря (зазвичай до 20-го тижня вагітності – 1 раз на 3 тижні, з 20-го до 28-го тижня – 1 раз на 2 тижні, після 28-го тижня – 1 раз на тиждень); у разі спостереження в стаціонарі – залежно від стану жінки.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2011) [31] у цієї категорії пацієнток необхідно виконувати такі обстеження:

– УЗД надниркових залоз і визначення рівня метанефрину та норметанефрину (загальних метанефринів) у добовій сечі для виключення наявності в жінки феохромоцитом – гормонально активної пухлини, яка може перебігати безсимптомно або мати нетипові клінічні прояви і водночас призвести до розвитку тяжкого, небезпечного для життя гіпертензивного кризу (кризів);

– проведення ультразвукової доплерографії маткових артерій у II триместрі вагітності (після 16 тижнів) для визначення матково-плацентарної гіпоперфузії, що свідчить про високий ризик розвитку прееклампсії та внутрішньоутробної затримки росту плода у жінок як із високим, так і з низьким ризиком виникнення ускладнень.

Можливості виношування вагітності у хворих на ГХ

Ризик несприятливого перебігу й завершення вагітності для матері та дитини на тлі ГХ навіть при мінімальних проявах захворювання є значно вищим за популяційний.

При ГХ 3 ступеня, захворюванні III стадії (як правило, при цьому реєструють і 3 ступінь АГ), а також синдромі злосудної АГ виношування вагітності асоціюється з дуже високим ризиком розвитку тяжких ускладнень для здоров'я матері, а також втрати дитини. З огляду на це виношування вагітності жінкам з такими тяжкими проявами ГХ є протипоказаним. У цих хворих питання про неприпустимість виношування вагітності необхідно ставити ще до її виникнення, а якщо вагітність настала – слід переривати її в I триместрі.

Відповідно до Клінічного протоколу показаннями до переривання вагітності в пізньому терміні є: злосудний перебіг АГ; розширююча аневризма аорти; гостре порушення мозкового або коронарного кровообігу (тільки після стабілізації стану хворої); раннє приєднання прееклампсії, яка не піддається інтенсивній терапії.

Лікувально-профілактичні заходи у вагітних з ГХ

Основою терапії і профілактики у всіх вагітних з ГХ є *лікувально-охоронний режим*. Він передбачає максимальне обмеження стресових ситуацій удома, на роботі, в побуті, а також під час спілкування з медичними працівниками. Останнє має бути спокійним, доброзичливим, довірчим. Необхідними є правильна організація режиму праці й відпочинку; обмеження фізичних, розумових та емоційних перенапружень; достатній нормальний сон. Дуже важливою є підтримка вагітної родиною.

Харчування має бути повноцінним, до раціону мають входити продукти з великою кількістю білка, магнію, калію, кальцію, вітамінів, поліненасичених жирних кислот. Значне обмеження вживання кухонної солі не передбачено, але дуже солоні їжі не рекомендується. Харчові продукти слід споживати вареними, приготовленими на парі або в сирому вигляді. Жінкам з вихідною нормальною масою тіла не варто зловживати вуглеводами, що легко засвоюються, і жирів, що важко засвоюються. Вагітним із надмірною масою тіла необхідно значно обмежувати споживання вуглеводів, що легко засвоюються, і жирів, що важко засвоюються.

Під час вагітності не слід також боротися із зайвою вагою тіла, водночас значне її збільшення також є неприпустимим. У жінок із вихідною нормальною масою тіла (індекс маси тіла – $IMT \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$) *оптимальне збільшення маси тіла під час вагітності* має становити 10-12 кг (близько 300 г/тиж), хоча припустимим є і показник 16 кг. У жінок із надлишковою масою тіла ($IMT 25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$) оптимальним є збільшення ваги на 8-10 кг (близько 200 г/тиж), припустимим – 12 кг; у жінок з ожирінням – 6-8 кг (близько 200 г/тиж).

Відмова від куріння та зловживання алкоголем є суворо необхідною.

Антигіпертензивна терапія, спрямована на зниження або нормалізацію рівня АТ, не запобігає розвитку ускладнень вагітності у пацієнток з ГХ [23]. Водночас наш багаторічний досвід свідчить про те, що значно покращити завершення вагітності для матері та дитини при цьому захворюванні можливо, якщо антигіпертензивне лікування спрямовувати на нормалізацію показників центральної гемодинаміки – зниження ЗПСО й забезпечення нормального для вагітних ХО, тобто проводити патогенетичну індивідуалізовану терапію [11, 13]. Для цього здійснюють ретельний контроль показників центрального кровообігу в динаміці вагітності у кожної хворої. У разі необхідності тривалого лікування призначають антигіпертензивні препарати з вазодилатуючою дією. У тих випадках, коли на тлі зменшення ЗПСО нормалізація ХО не досягається, до антигіпертензивних додають засоби, що сприяють збільшенню об'єму циркулюючої крові й покращують мікроциркуляцію (наприклад, реосорбілакт або рефортан внутрішньовенно краплинно, дуже повільно).

Необхідність призначення тривалої суто антигіпертензивної терапії вагітним визначається з урахуванням ступеня підвищення рівня АТ, терміну вагітності та показників ХО і ЗПСО.

Оскільки жоден із існуючих антигіпертензивних засобів не є абсолютно безпечним для ембріона і плода, проводити антигіпертензивну терапію в I триместрі вагітності не слід. Виняток становлять хворі з АГ 3 ступеня та жінки, які погано переносять будь-які епізоди підвищення рівня АТ [4].

На більш пізніх термінах вагітності пацієнтки з АТ 140/90-149/94 мм рт. ст. зазвичай також не потребують лікування антигіпертензивними засобами [4]. Виняток становлять жінки з підвищенням ЗПСО і значним стійким зниженням ХО ($\leq 4 \text{ л/хв}$), а також вагітні з підвищеним ЗПСО і помірним зниженням ХО ($< 5,5 \text{ л/хв}$) та клінічними проявами захворювання – головним болем, запамороченням. Таким пацієнткам призначають субтерапевтичні дози вазодилатуючих препаратів [16].

Тривалу антигіпертензивну терапію проводять з 13-14-го тижня вагітності у разі підвищення АТ до $\geq 150/95 \text{ мм рт. ст.}$ [4].

При цьому застосовують найбільш безпечні для матері та плода препарати, а саме метилдофу – α_2 -агоніст центральної дії, блокатори кальцієвих каналів із групи дигідропіридинів, лабеталол – β -адрено-блокатор з α -блокуючою дією I покоління (останній в Україні для перорального прийому не зареєстровано) [36].

Санаторно-курортне лікування вагітних з ГХ

Великий арсенал лікарських засобів, що використовуються в терапії ГХ, не завжди можна застосовувати під час вагітності у зв'язку з тератогенною, ембріон- та фетотоксичною дією багатьох із них, несприятливим впливом на матково-плацентарний кровообіг, систему гемостазу і скоротливу діяльність матки.

Тому в системі надання медичної допомоги вагітним з акушерською та екстрагенітальною патологією, у тому числі з ГХ, особливого значення набуває розробка немедикаментозних методів реабілітації, зокрема санаторно-курортного лікування, важлива роль якого зумовлена широкими можливостями застосування кліматичних та низки фізичних факторів із зменшенням при цьому медикаментозного навантаження на матір і плід.

Науково розроблені програми санаторно-курортного лікування вагітних впроваджено у практику роботи 7 відділень оздоровлення вагітних системи ПраТ «Укрпрофоздоровниця» України: санаторій «Жовтень» (м. Київ), «Карпати» (Закарпаття), «Лермонтовський» (м. Одеса), «Хорол» (м. Миргород), «Великий луг» (м. Запоріжжя), «Авангард» (м. Немирів), «Високий» (м. Харків). На сьогодні в оздоровницях України щороку лікується понад 4,5 тис. вагітних.

Практичний охороні здоров'я запропоновано патогенетично обґрунтовані програми санаторно-курортного лікування, які передбачають як загальні для всіх вагітних заходи (базову терапію), так і диференційовані методи залежно від нозологічної форми захворювання, його тяжкості, функції окремих органів і терміну вагітності [8, 18].

Система санаторного лікування вагітних з ГХ включає диференційовані засоби залежно від особливостей центральної гемодинаміки – провідного патогенетичного механізму, що безпосередньо визначає підвищення рівня АТ.

Базова терапія для всіх вагітних з ГХ передбачає дотримання лікувально-охоронного режиму (щадний і щадно-тренувальний), кліматотерапію (аеро- та геліотерапія, загартування водою), фізичну реабілітацію (лікувальна дозована нордична ходьба, комплекси лікувальної фізичної

культури залежно від терміну вагітності, гідрокінезотерапія, краніосакральна терапія, спортивні ігри), лікувальне харчування, психотерапію (аутогенне тренування, музикотерапія, фіто-, аерофіто- та ароматерапія, масаж комірцевої зони). Усе це сприяє підвищенню адаптаційних можливостей організму загалом і системи кровообігу зокрема.

Диференційоване санаторно-курортне лікування вагітних з ГХ спрямоване на поліпшення кровообігу (зниження підвищеного тону судин та гіперфункції міокарда, поліпшення ниркової гемодинаміки), процесів метаболізму, функціонального стану центральної нервової системи. Фізичні методи, що використовуються для диференційованого лікування вагітних з ГХ, подано в таблиці.

На санаторно-курортне оздоровлення слід направляти вагітних з ГХ після встановлення тяжкості проявів захворювання, визначення схеми необхідного медикаментозного лікування, у тому числі підбору ефективних антигіпертензивних препаратів; за відсутності значного порушення стану здоров'я матері, явищ загрози невиношування вагітності, поєднаної прееклампсії, дистресу плода, затримки його внутрішньоутробного росту тощо.

Тривалість санаторно-курортного лікування у спеціалізованому санаторії для вагітних у жінок з ГХ становить 24 дні. Доцільним є проходження одного або двох курсів оздоровлення в санаторії. Хворим з ГХ I і II ступеня слід рекомендувати перебування в санаторії до 28 тижнів вагітності. У жінок з ГХ III ступеня, враховуючи дуже високий ризик розвитку ускладнень, що зростає зі збільшенням терміну вагітності, санаторно-курортне оздоровлення слід обмежувати 22 тижнями вагітності.

Проведення розроблених лікувально-профілактичних заходів під ретельним спостереженням за станом пацієнтки в жіночій консультації, спеціалізованому акушерському закладі й санаторії для вагітних дає змогу значно поліпшити перебіг та завершення вагітності у хворих на ГХ: знизити частоту виникнення поєднаної прееклампсії до 12-15%, уникнути розвитку тяжкої ранньої прееклампсії, а також звести до загальнопопуляційного рівня показник дитячої перинатальної смертності.

Організація запропонованої триетапної системи надання медичної допомоги вагітним з ГХ з включенням санаторно-курортного етапу лікування є економічно необтяжливою. В Україні діє Державна програма безкоштовного оздоровлення вагітних за рахунок коштів Фонду соціального страхування з тимчасовою втратою працездатності.

Санаторії для вагітних є важливою ланкою в системі диспансеризації пацієнток. Перехід від доглядової системи спостереження (жіноча консультація – пологове відділення) до триланкової із включенням санаторного етапу (жіноча консультація – санаторій – пологовий будинок) значно підвищує ефективність лікування, позитивно впливає на результати вагітності й пологів для матері та дитини.

Література

1. Венцовский Б.М. Интенсивное наблюдение и лечение при позднем гестозе / Б.М. Венцовский, Я.М. Витовский; под ред. Б.М. Венцовского, Г.К. Степановской // Акушерство и гинекология. Неотложная помощь. – М.: Эксмо, 2008. – Глава 4. – С. 51-83. – (Новейший медицинский справочник).

2. Визначення частоти та структури гіпертензивних розладів у вагітних. Оцінка якості діагностики гіпертонічної хвороби на етапі жіночої консультації / І.М. Мелліна, Л.Б. Гутман, Л.І. Тутченко, А.А. Гудименко // Здоров'я жінки. – 2007. – № 3 (31). – С. 67-69.

3. Гестаційний діабет у жінок з гіпертонічною хворобою: частота і можливості покращання вуглеводного обміну / І.М. Мелліна, Т.В. Авраменко, Л.І. Тутченко, А.А. Гамоля // Здоров'я України. Гінекологія, акушерство, репродуктологія. – 2011. – № 2. – С. 32-33.

4. Гіпертензивні розлади під час вагітності / Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: Наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676. – К., 2004. – С. 4-31.

5. Громова О.А. Магний і піроксидин: основні знання. – М., 2006. – 176 с.

6. Значення клінічних характеристик стану вагітних з гіпертонічною хворобою для розвитку поєднаної прееклампсії та порушень стану новонародженого / І.М. Мелліна, Т.В. Авраменко, Л.І. Тутченко, А.А. Гудименко, С.М. Яніота // Здоров'я України. Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2010. – № 4. – С. 70-71.

7. Изменения в эндотелиальной системе сосудов беременных при гестозе / В.В. Авруцкая, В.И. Орлов, А.Ю. Пономарев и др. // Рос. вестн. акушер. – гинекол. – 2007. – № 1. – С. 4-6.

8. Лечебные физические факторы у беременных / А.А. Владимиров, Л.Б. Гутман, Г.Н. Пономаренко, Н.И. Тофан. – СПб.: ИИЦ «Балтика», 2004. – 221 с.

9. Маркін Л.Б. Патологіологічні основи доплерометричного моніторингу системи «маті-плацента-плід» при прееклампсії / Л.Б. Маркін, К.Л. Шатилевич // Здоров'я України. Гінекологія, акушерство, репродуктологія. – 2011. – № 1. – С. 11-13.

10. Меллина И.М. Недостаток магния и его влияние на течение беременности, состояние плода и новорожденного у беременных с гипертонической болезнью. Профилактика осложнений с помощью препарата магне-В6 / И.М. Меллина, Т.Л. Павловская // Здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 39-42.

11. Меллина И.М. Профилактика сочетанной преэклампсии у беременных с гипертонической болезнью / И.М. Меллина // Здоров'я України. Гінекологія, акушерство, репродуктологія. – 2011. – № 1. – С. 36-38.

12. Мелліна І.М. Гіпертонічна хвороба і вагітність: основні клінічні питання / І.М. Мелліна // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 6-7. – С. 5-10.

13. Мелліна І.М. Сочетанная преэклампсия у беременных с гипертонической болезнью: предупредить возможно и необходимо / И.М. Меллина // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 4 (44). – С. 5-13.

14. Метаболические нарушения у беременных с гипертонической болезнью / И.М. Меллина, Т.В. Авраменко, Л.И. Тутченко, А.А. Гамоля, С.М. Яніота // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 5. – С. 22-29.

15. Пат. № 46144 Україна, МПК А61В5/02. Спосіб оцінки стану жінок з гіпертонічною хворобою в динаміці вагітності та лікування / І.М. Мелліна: ДУ «ІПАГ АМН України» – 3. № u200906246 від 16.06.2009. – Опубл. 10.12.2009, Бюл. № 23.

16. Пат. 36586 Україна, МПК А61К31/00. Спосіб лікування вагітних з гіпертонічною хворобою I ступеня, що супроводжується значними порушеннями стану центрального кровообігу / І.М. Мелліна, Л.Б. Гутман, Л.І. Тутченко, А.А. Гудименко: ДУ «ІПАГ АМН України» – 3. № u200808903; заявл. 07.07.2008; опубл. 27.10.2008, Бюл. № 20.

17. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В.Н. Ельський, Н.Т. Ватутин, Н.В. Каликина, А.М. Салахова // Журн. АМН України. – 2008. – № 14 (1). – С. 51-62.

18. Фізіотерапія: підручник за ред. проф. О.А. Владимірова, проф. В.В. Єжова, д. мед. н. Г.М. Пономаренка. – К.: Поліграфічний дім «Формат», 2013. – 432 с.

19. Шалина Р.И. Гестоз. Современное состояние вопроса / Р.И. Шалина // Акушер. и гинекол. – 2007. – № 5. – С. 27-33.

20. Яніота С.М. Порушення ендотеліальної функції у вагітних жінок з гіпертонічною хворобою / С.М. Яніота // 36. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів. – Одеса, 2011. – С. 748-750.

21. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, Issue 28. – P. 2159-2219.

Повний список літератури, що включає 46 пунктів, знаходиться в редакції.



Таблиця. Диференційоване лікування вагітних з ГХ за допомогою фізичних методів		
Процедура	Диференційоване лікування	
	при ХО >8 л/хв	при ХО <8 л/хв
Ванни	Хвойні; йодобромні; вуглекислі з концентрацією CO ₂ 1,2 г/л; температура ванн – 36 °С, тривалість процедури – 10 хв; відпускаються через день. Курс – 8-10 процедур	Кисневі з концентрацією O ₂ 30-40 г/л; морські з концентрацією морської солі 20-40 г/л; вуглекислі з концентрацією CO ₂ до 2 г/л; температура ванн – 36 °С, тривалість процедури – 10 хв; відпускаються через день. Курс – 8-10 процедур
Електросонотерапія	Частота – 10 Гц, сила струму – 7-8 мА, тривалість – 30 хв, проводиться через день. Курс – 10 процедур	Частота – 80-100 Гц, сила струму – 7-8 мА, тривалість – 30 хв, проводиться через день. Курс – 10 процедур
Електрофорез	Магнію, папаверину, бромур за методикою Вермеля, силою струму до 15 мА, тривалість 10-15 хв, проводиться через день. Курс – 10 процедур	На комірцеву зону, сила струму – до 15 мА, тривалість – 10-15 хв, проводиться через день. Курс – 10 процедур
Синусомодульовані струми (СМС)	СМС на шийні симпатичні вузли. Режим I, рід роботи I, 150 Гц, 2-4 хв; рід роботи IV, 70 Гц, 2-4 хв. Курс – 8-10 процедур через день	Паравертебрально на С IV-D II. Режим I, рід роботи III, 50 Гц, 3-5 хв. Курс – 10-12 процедур через день

СОЦИАЛЬНАЯ ПРОГРАММА

ОЗДОРОВЛЕНИЕ

БЕРЕМЕННЫХ

ЗА СЧЕТ ГОСУДАРСТВА

ЖОВТЕНЬ

САНАТОРИЙ «ЖОВТЕНЬ»

24 ДНЯ РЕЛАКСА И ЛЕЧЕНИЯ

ЖОВТЕНЬ

САНАТОРИЙ «ЖОВТЕНЬ»

24 ДНЯ РЕЛАКСА И ЛЕЧЕНИЯ

Для работающих беременных путевка выдается бесплатно, за счет средств Фонда социального страхования, сроком на 24 дня.

ВСЕГО 4 ШАГА, ЧТОБЫ ПОЛУЧИТЬ ПУТЕВКУ:

1 В женской консультации взять у врача 2 документа:

• Направление на санаторно курортное лечение

• обменную карту

2 По месту работы оформить справку соответствующего образца (справку можно скачать на сайте санатория «Жовтень»)

3 Справку заверить печатью в региональной дирекции ФСС ВПТ(фонда соц. страхования)

4 Получить путевку в отборочной комиссии Роддома №5 по адресу Краснозвездный (Лобановского) проспект, 2 тел. (044) 249-80-63

По прибытию в санаторий – обратиться в регистратуру.

Остались вопросы?

Звоните:

отдел реализации путевок: (044) 259-15-70;

отделение беременных: (044) 2592032; (067) 9882545; (095) 8315976.

Адрес санатория «Жовтень»: г. Киев, Конча-Заспа, Столичное шоссе, 27 км.

Сайт: zhovten.org

Здоров'я України

27

М.В. Майоров, С.И. Жученко, женская консультация КУОЗ «Харьковская городская поликлиника №5»;
О.Л. Черняк, к. мед. н., кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Генитальный кандидоз: актуальность проблемы

Rerum omnium magister usus
(«Во всех делах наставник – опыт»)



М.В. Майоров

Трудно найти иной диагноз, который столь часто встречается в медицинской документации акушеров-гинекологов и в то же время является актуальной темой для обсуждения представительницами прекрасного пола. «Ах, опять эта несносная молочница!» – восклицают многие женщины, обнаружив у себя хорошо знакомые и весьма неприятные симптомы заболевания, описанного еще отцом медицины Гиппократом. «Ничего страшного, у вас просто молочница» – успокаивают некоторые врачи. Но как говорили древние мудрецы, даже самый умный может ошибаться, и многочисленные научные исследования последних лет это наглядно подтверждают.

Актуальность проблемы

По данным ряда авторов, около 75% женщин в течение жизни перенесли минимум один эпизод генитального кандидоза (ГК), а у половины из них заболевание часто рецидивирует, нарушая не только качество жизни, но и состояние здоровья (J.D. Sobel, 1994; F.C. Odds, 1997; Г.Р. Байрамова, 1999). У 5-8% взрослых женщин наблюдается часто рецидивирующий ГК, определяемый, как ≥ 4 эпизодов ежегодно (J.D. Sobel, 1994). Наблюдаемый в последнее время рост заболеваемости (в 2 раза за последние 10 лет), во многом связанный с рядом различных внешних факторов, позволяет присвоить ГК модный нынче ярлык «болезни цивилизации».

Клинические проявления ГК общеизвестны: бели и зуд, нередко дизурические расстройства. Бели могут быть жидкими, профузными, с примесью творожистых крошковатых включений, густыми, мажеподобными, желтого и зеленовато-белого цвета. Обычно отмечается зависимость между степенью распространенности процесса и количеством выделения из влагалища. Весьма частым симптомом ГК является зуд, особенно сильный при наличии вульвита, постоянный или беспокоящий во второй половине дня, вечером или ночью. Он обостряется после физической нагрузки и во время менструации. Зуд вызывает бессонницу и связанные с ней расстройства нервной системы.

Характерным признаком ГК являются серовато-белые налеты на слизистой оболочке влагалища и шейки матки, могут быть точечными или до 3-5 мм в диаметре. Округлые или с неправильными очертаниями они расположены изолированно или сливаются друг с другом, состоят из псевдомиецелий гриба, слущившихся клеток эпителия и лейкоцитов; в острой стадии снимаются с трудом, в дальнейшем – легко. Слизистая оболочка в острой стадии ГК гиперемирована, отечна; наблюдаются явления цервицита и эктопии шейки матки. Воспалительные изменения локализируются в области наружных гениталий, а также отмечается поражение кожи крупных складок (периаанальная область и бедра). В хронической стадии указанные симптомы выражены менее значительно, слизистая оболочка обычной окраски.

Результаты некоторых исследований указывают на ненадежность самодиагностики ГК пациентками. Так, например, Ferris и соавт. (2002) обнаружили, что только у 34% женщин, которые приобрели безрецептурные противогрибковые средства для борьбы с предполагаемым ГК, действительно имела эта инфекция.

С.С. Леуш и соавт. (2003) выделяют следующие варианты клинического течения ГК.

1. Бессимптомное носительство – *Candida* отмечается у 15-20% небеременных женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, наблюдается бессимптомное течение – отсутствуют клинические признаки заболевания, в вагинальном секрете преобладают лактобациллы, а кандиды присутствуют в низком титре.

2. Истинный кандидоз – кандиды являются моноовозбудителем, вызывают клинически выраженную картину вагинального

кандидоза, при этом в вагинальном биоценозе присутствуют грибы рода *Candida* и лактобациллы в высоком титре.

3. Рецидивы ГК (5-25% пациенток) обусловлены особенностями макроорганизма и возбудителя. Однако в последнее время некоторые авторы считают рациональным рассматривать грибы рода *Candida* как патогенную микрофлору даже при отсутствии клинических проявлений ГК.

Из более 100 видов дрожжеподобных грибов рода *Candida* в клинической практике наиболее часто встречаются: *Candida albicans* – в 85-90% случаев, *Candida parapsilosis*, *tropicans* – в 5-10% случаев, *Candida glabrata* – в 1-3% случаев.

Клетки грибов *Candida* имеют округлую, вытянутую, розеткообразную, иногда неправильную форму. При соприкосновении узких оснований удлиняющихся клеток друг с другом образуются цепочки – псевдомицелии. Размножение осуществляется путем многополюсного почкования. Грибы рода *Candida* – аэробы, относящиеся к условно-патогенным возбудителям, нередко являются сапрофитами слизистых оболочек (рта, кишечника, влагалища) и кожи.

Диагностика ГК обычно не представляет сложности и основана на жалобах пациенток, характерных клинических признаках и данных лабораторных методов: микроскопии в неокрашенном или окрашенном (по Граму, Цилю-Нильсену, Романовскому – Гимзе) препаратах, культуральной диагностики, серологических методов (реакция агглютинации, реакция связывания complemента), иногда ДНК-методов (полимеразная цепная реакция).

По мнению В.В. Аковбяна (2000), к группам риска по возникновению ГК относятся: больные с заболеваниями крови (например, различными анемиями), эндокринными нарушениями (сахарным диабетом), туберкулезом, тяжелыми гнойными процессами, длительно получающие терапию антибиотиками, гормонами, иммунодепрессантами, а также пациентки, получающие лучевую терапию, работники заводов по переработке фруктов, овощей, кондитерских изделий, по производству антибиотиков, белково-витаминных концентратов и других биологически активных веществ, медицинские работники.

Провоцирующими факторами развития ГК могут быть: антибиотикотерапия, применение оральных контрацептивов – длительно или с высоким содержанием эстрогенов, вагинальные спринцевания и применение спермицидов, диабет, неконтролируемые нарушения углеводного обмена, острая респираторная инфекция, различные гинекологические манипуляции (введение внутриматочной спирали, гистероскопия, гистеросальпингография и др.), беременность.

Очевидным фактом является значительно более высокая заболеваемость ГК у беременных (в 2-3 раза), обусловленная сдвигом pH вагинальных выделений в кислую сторону, что связано с гормональной перестройкой организма, вызывающей изменения клеточного иммунитета и активности лейкоцитов (Е.Ф. Кира, 2000). Высокие концентрации половых гормонов, повышающих содержание гликогена в тканях

влагалища, обеспечивают наличие источника углерода для грибов рода *Candida*. Эстрогены также улучшают адгезию дрожжеподобных грибов к клеткам влагалищного эпителия.

Одной из основных особенностей течения ГК является способность сочетания кандидозной инфекции с прочей условно-патогенной бактериальной флорой, имеющей высокую ферментативную и лизирующую активность, что способствует пенетрации кандид в слизистую оболочку гениталий.

Особенностями ГК на современном этапе являются способность к распространению, хроническому и рецидивирующему течению, а также частому развитию у грибов типа *Candida* резистентности ко многим лекарственным препаратам. По мнению J. Pollak и соавт. (1994), хронический рецидивирующий ГК является формой осложненного течения ГК, который характеризуется наличием ≥ 4 эпизодов доказанной инфекции за год.

Генитальный кандидоз и иммунитет

При наличии хронического рецидивирующего ГК нередко наблюдаются нарушения в системе клеточного иммунитета, которые проявляются в виде приобретенной, иногда транзиторной, неполноценности антиген-специфической функции Т-лимфоцитов, что в определенной степени способствует бесконтрольной пролиферации и размножению дрожжеподобных грибов. Основное значение в структуре причин развития хронического рецидивирующего ГК имеет состояние макроорганизма, его защитных сил и, следовательно, его восприимчивость к инвазии дрожжеподобных грибов.

Исследования последних лет установили, что рецидивирующий ГК весьма часто не является результатом реинфицирования половых путей кандидами, а обусловлен ослаблением иммунного статуса макроорганизма, повышением вирулентности

микроорганизмов и приобретенной резистентностью к полиеновым или имидазольным препаратам (P.J. Fidel, J.D. Sobel, 1996).

В научной литературе имеется немало неоднозначных данных о состоянии эндокринной системы при хроническом ГК. Известно, что частота ГК возрастает от периода полового созревания и достигает максимума у женщин детородного возраста, увеличивается при сахарном диабете и гипотиреозе; в периоде менопаузы частота ГК уменьшается. Доказано, что кортикостероиды, андрогены, эстрогены и прогестерон угнетают иммунные реакции, а гормон роста, тироксин и инсулин их стимулирует. Однако их действие зависит от концентрации: высокие – оказывают иммуносупрессивное, низкие – напротив, иммуностимулирующее действие. Так, например, высокие дозы эстрогенов в высокодозированных комбинированных оральных контрацептивах (КОК) могут повышать риск развития ГК за счет насыщения гликогеном тканей наружных гениталий, увеличения pH и количества рецепторов к кандидам. Введение же медроксипрогестерона ацетата (депо-провера), по мнению некоторых исследователей, в определенной мере защищает от кандидозной инфекции (P.J. Fidel, J.D. Sobel, 1996).

По мнению Т.Ф. Татарчук и соавт. (2003), следует рассматривать изменения на уровне микробиоценоза, нарушения иммунного и гормонального статуса не только как причину развития хронического ГК, но и как его возможные последствия. Нарушения нормальной функции нейроэндокринной и иммунной систем могут обуславливать возникновение хронического рецидивирующего ГК, а расстройства функционирования этих систем нередко возникают вследствие наличия хронической кандидозной инфекции.

Нарушения иммунной системы, развивающиеся вследствие кандидозной инфекции, не только могут обуславливать

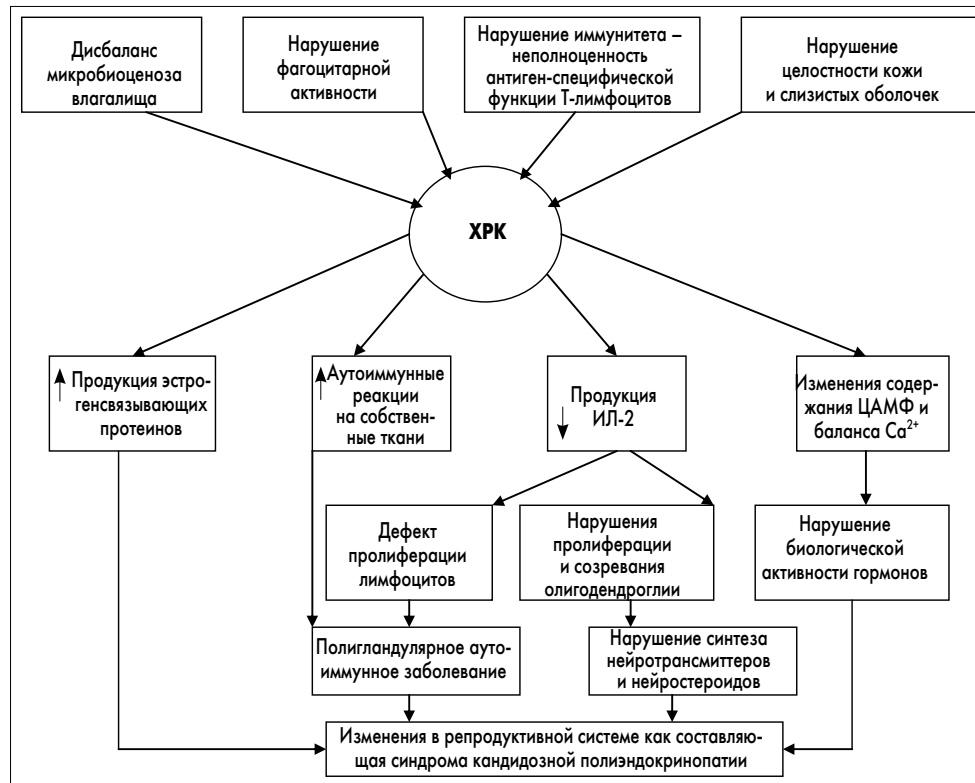


Рис. 1. Хронический рецидивирующий кандидоз (ХРК) и репродуктивная система (цит. по Т.Ф. Татарчук и соавт., 2003)

риск развития эндокринных аутоиммунных заболеваний, но и влиять на метаболизм гормонов, их биоактивность, синтез нейромедиаторов и нейротрансмиттеров в ЦНС (В.И. Заболотная и соавт., 2000; J.D. Sobel, 1994).

Таким образом, нарушения иммунного статуса являются основой, на которой развивается хронический кандидоз, который, в свою очередь, вызывает дальнейшие расстройства иммунной системы и нейроэндокринной регуляции, описанные К.А. Ginsburg (1995) как синдром кандидозной полиэндокринопатии (рис. 1).

Подтверждением неблагоприятного воздействия кандидозной инфекции на гормональный гомеостаз является выявление у 75% (!) женщин с хроническим рецидивирующим ГК патологических состояний, связанных с дисфункцией яичников. Исследованиями Т.Ф. Татарчук и соавт. (1999) показано, что, например, наличие хронического рецидивирующего ГК является фактором высокого риска развития предменструального синдрома (ПМС), а системное лечение кандидоза способствует положительной динамике клинических проявлений ПМС (И.Б. Венцковская и соавт., 2001).

По мнению А.М. Савичевой и соавт. (2016), ГК нередко осложняется развитием воспалительных заболеваний органов малого таза, возможно вовлечение в воспалительный процесс мочевыделительной системы. При ГК повышается частота осложненного течения беременности, а также увеличивается риск ante- или интранатального инфицирования.

Лечение

Лечение ГК является довольно сложной задачей ввиду отмечающегося в последнее время значительного снижения чувствительности кандид к большинству применяемых препаратов. Необходимо учитывать клиническую форму ГК, его распространенность и предрасполагающие факторы. Иногда лечение может быть назначено и без предварительного лабораторного обследования. Однако в случаях рецидивирования процесса или безуспешности проводимой терапии необходимо проведение лабораторного исследования с определением чувствительности к антимикотическим препаратам.

В течение многих лет для эффективного лечения ГК наиболее широко применяются производные азола, в частности, клотримазол. Механизм его антимикотического действия связан с угнетением синтеза эргостерола, что приводит к структурному и функциональному повреждению цитоплазматической мембраны; препарат имеет широкий спектр антимикотической активности *in vitro* и *in vivo* и действует на дерматофиты, дрожжевые и плесневые грибы. Механизм действия обусловлен фунгистатической или фунгицидной активностью в зависимости от концентрации клотримазола в месте инфекции. *In vitro* активность ограничена пролиферирующими элементами гриба; споры гриба имеют лишь незначительную чувствительность. Дополнительно к антимикотической активности клотримазол также действует на грамположительные (стрептококки, стафилококки, *Gardnerella vaginalis*) и грамотрицательные микроорганизмы (*Bacteroides*). *In vitro* клотримазол подавляет размножение *Corynebacteria* и грамположительных кокков (за исключением *Enterococci*); резистентные штаммы чувствительных видов грибов встречаются редко, угнетения микрофлоры гениталий не наблюдается.

Доклинические исследования, проводившиеся с участием добровольцев с применением одноразовой и повторной токсической дозы, не выявили повреждающего токсического, генотоксического воздействия и влияния на репродукцию. Исследования фармакокинетики после вагинального применения показали, что лишь незначительное количество клотримазола (3-10%) всасывается, абсорбированный клотримазол быстро метаболизируется в печени до неактивных

метаболитов, возникновение системных эффектов или побочного действия после интравагинального применения маловероятно.

Преимущества и особенности применения вагинальных форм

Весьма эффективным и надежным «представителем» семейства азолов в течение длительного времени является Канестен® (Bayer Consumer Care), выпускаемый в виде вагинальных таблеток с аппликатором, содержащих 100 мг (N6), 200 мг (N3) и 500 мг (N1) клотримазола. Канестен® нарушает продукцию эргостерола, что приводит к повреждению (функциональным и структурным) цитоплазматической мембраны грибов, он активен относительно большинства дрожжевых и плесневых грибов, а также дерматофитов. Помимо противогрибковой активности Канестен® также проявляет активность в отношении отдельных грамположительных микроорганизмов, трихомонад,

а также некоторых штаммов *Gardnerella vaginalis*.

Согласно современным практическим рекомендациям (Канада, 2015), одну вагинальную таблетку применяют вечером, при дозировке 100 мг курс лечения составляет 6 дней, 200 мг — 3 дня, 500 мг — 1 день, что обеспечивает высокий уровень комплаенса.

Необходимо иметь в виду следующие особенности местной терапии: введение вагинальных таблеток осуществляется без предшествующего спринцевания, не следует одновременно пользоваться тампонами, а также другими вагинальными средствами, например, спермицидами.

При рецидивирующих формах ГК целесообразно назначение препаратов системного действия (флуконазол, итраконазол), а также применение витаминов, эубиотиков, метаболической и иммунокорригирующей терапии (желательно, после оценки иммунного статуса пациентки).

Поддерживающая терапия при рецидивирующих формах ГК предусматривает интравагинальное введение препарата Канестен® в дозе 500 мг 1 р/мес в течение 6 мес.

Выводы

Правильная и своевременная диагностика, комплексное и рациональное лечение генитального кандидоза с учетом всего многообразного спектра особенностей этого не такого уж «простого» заболевания являются весьма актуальными и насущно необходимыми.

Успешное применение по-прежнему высокоэффективного (несмотря на многолетнюю историю) препарата Канестен® для местной терапии ГК и его рецидивов служит залогом результативной борьбы со столь «несносной молочницей».

Список литературы находится в редакции.



ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен®

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ¹
ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

- Докази ефективності та безпеки оприлюднені у понад 265 наукових публікаціях
- Рекомендований Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я²
- Більш ніж 40 років клінічного досвіду у всьому світі³

1. 2011 EUROPEAN (IUSTI/WHO) GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF VAGINAL DISCHARGE, AUTHORS: JACKIE SHERRISRD, GILBERT DONDERS, DAVID WHITE LEAD EDITOR: JORGEN SKOV JENSEN.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT FOR THE SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS. WWW.WHO.INT/PUB/STI/PUB6/EN/ACCESSED 9 APRIL 2013.
3. PHILLIS R, SAWYER, R.N. BROGDEN, R.M PINDER, T.M. SPEIGHT AND C.S. AVERY "CLOTTRIMAZOLE: A REVIEW OF ITS ANTIFUNGAL ACTIVITY AND THERAPEUTIC EFFICACY", DRUGS 9: 424-447(1975).
Інформація, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
Детальна інформація щодо препарату міститься в інструкції до застосування. Відпускається без рецепта.
Рестраційні посвідчення № UA/3588/03/01, UA/3588/03/03.
L.UK.MKT.CC.10.2016.0142

Сухий екстракт *Vitex agnus-castus* BNO 1095 (Циклодинон®) інгібує надмірні скорочення і запалення в експериментальних моделях первинної дисменореї

Первинна дисменорея (ПД) – менструальні болючі спазми за відсутності патології малого таза, які тісно пов'язані з іншими менструальними станами, що об'єднуються терміном «передменструальний синдром» (ПМС). Первинна дисменорея є частою гінекологічною скаргою, особливо у молодих жінок, у яких її поширеність становить 40-50%. Інтенсивність болю, асоційованого зі спазмами матки, може варіювати від помірної до тяжкої. Спазми часто супроводжуються болем у спині, нудотою, блюванням і діареєю. У деяких випадках ПД заважає жінкам навчатися, працювати або займатися звичайними повсякденними справами.

Біль має найбільшу інтенсивність у дні, що безпосередньо передують менструації, і, ймовірно, виникає внаслідок принаймні трьох залежних від часу біологічних процесів. По-перше, спазматичні скорочення матки у жінок з ПД є більш інтенсивними, мають більшу частоту і тривалість порівняно з жінками без ПД і часто описуються як переймоподібні. По-друге, ці скорочення матки можуть викликати вазоконстрикцію в ендометрії і таким чином обмежувати кровопостачання, що призводить до загибелі клітин, ішемії і продукції активних форм кисню (АФК). По-третє, навіть за відсутності інфекції безпосередньо перед менструацією відбувається імунітетний інфлюкс запальних клітин (мастоцитів, еозинофілів, нейтрофілів, макрофагів), які полегшують розпад ендометріальної тканини шляхом вивільнення протеаз, прозапальних простагландинів (PG), лейкотрієнів, цитокінів і хемокинів. Ці три процеси, ймовірно, мають одночасний вплив, посилюючи біль під час менструальних спазмів, проте точні молекулярні механізми описаного явища дотепер не встановлені.

Серед різних прозапальних цитокінів PGF2α і PGE2 належить провідна роль у модуляції скорочень матки і вазоконстрикції у невагітних і вагітних жінок відповідно. Внутрішньоматкове призначення PGF2 (але не PGE2) у секреторній фазі підвищує скоротливість матки, що свідчить про важливу участь PG у патогенезі ПД і болю. Крім того, відбуваються складні взаємодії між гормонами, медіаторами, базальною температурою тіла, патернами сну і центральною нервовою системою, які також є недостатньо вивченими.

Одними з можливих молекулярних механізмів ПД є зниження рівнів естрогенів і прогестерону, що ініціює прозапальний і проконтракційний каскади, і зниження рівнів ферменту супероксиддисмути (СОД), яка в нормі знешкоджує АФК і захищає клітини від індукованого окислювальним стресом пошкодження. Менструально-залежне збільшення продукції

АФК активує ядерний транскрипційний фактор каппа В (NFκB), що у свою чергу підвищує продукцію PG (особливо PGF2α), хемокинів і прозапальних цитокінів. PGF2α-індуковані скорочення матки та вазоконстрикція спричиняють гіпоксію і біль у міометрії. Разом з експресією прозапальних медіаторів, які притягують та активують лейкоцити, це призводить до запалення, деструкції тканини і виникнення характерної менструальної кровотечі, після якої інтенсивність болю зазвичай зменшується.

Для лікування ПМС і ПД широко використовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), наприклад ібупрофен і напроксен, які пригнічують продукцію PG шляхом інгібування циклооксигеназ (ЦОГ-1 і ЦОГ-2). Проте застосування більшості безрецептурних НПЗП асоціюється з розвитком гастроінтестинальних побічних ефектів (нудоти, виразок) і ниркової дисфункції. Також 10-30% жінок з ПД не відповідають на інгібітори ЦОГ, що свідчить про залучення інших медіаторів до патогенезу цього стану. Такими медіаторами можуть бути лейкотрієни, рівні яких є підвищеними у жінок з ПД. Утім, на сьогодні не зареєстровано жодного інгібітора 5-ліпоксигенази (ферменту, за допомогою якого з арахідонової кислоти утворюються лейкотрієни), схваленого для терапії ПМС.

Для корекції симптомів ПМС жінки дедалі частіше надають перевагу ефективним альтернативним засобам, перш за все рослинним препаратам, використання яких асоціюється з низькою частотою побічних ефектів. Плоди дерева *Vitex agnus-castus*, також відомого як прутняк звичайний або авраамове дерево, традиційно застосовують для лікування менструальних симптомів легкого ступеня тяжкості – болю, набряків і змін настрою. Стандартизований екстракт плодів *Vitex agnus-castus* (сухий екстракт VAC) визнаний і продається в Європі як рослинний препарат, ефективний у полегшенні симптомів ПМС з менш вираженими побічними ефектами порівняно з НПЗП. Ефективність і безпеку сухого

екстракту VAC у лікуванні симптомів ПМС, таких як нерегулярні менструації і біль у грудях (мастодинія), доведені в багатьох контрольованих клінічних дослідженнях.

Механізм дії екстракту VAC у лікуванні менструальних симптомів до кінця не з'ясовано, ймовірно, внаслідок великої кількості потенційно активних складових екстракту, у тому числі іридоїдів, флавоноїдів і дитерпенів. Наприклад, отримано достатньо доказів того, що екстракт VAC діє на дофамінові D2-рецептори гіпоталамо-гіпофізарної осі, пригнічуючи системне вивільнення пролактину гіпофізом, що зменшує симптоми ПМС. Проте здатність екстракту VAC чинити локальну протискоротливу і протизапальну дію при ПД дотепер не вивчалася.

Отже, метою цього дослідження було вивчити здатність стандартизованого екстракту VAC BNO 1095 (Циклодинон®, Bionorica AG) модулювати низку потенційних механізмів, відповідальних за розвиток дисменореї, з використанням *in vivo*, *in vitro* і ферментних аналізів, приділяючи особливу увагу скороченням матки, болю, а також продукції і вивільненню прозапальних молекул – PG, лейкотрієнів, цитокінів та АФК.

Методи

У моделі дисменореї шурам жіночої статі (лінія Sprague Dawley) один раз на добу вводили естрадіолу бензоат 10 мг/кг маси тіла з метою індукування гіперплазії ендометрію як передумови для подальшого індукування окситоцином дисменорея-подібних скорочень матки. Тварин розподілили на три групи для призначення BNO 1095, фізіологічного розчину (контроль) або карпрофену (НПЗП). На 12-й день вводили окситоцин (2000 мМО/кг; або 3,33 мкг/кг), після чого оцінювали ступінь стимуляції міометрію і больову реакцію.

Для аналізу антиконвульсивної дії *in vitro* використовували смужки ізольованої матки шури лінії Sprague Dawley. За 18 год до експерименту тваринам вводили діетилstilbestрол (0,25 мг/кг). Скорочення міометрію індукували шляхом додавання окситоцину, PGF2α або вазопресину. Після стабілізації скорочень реєстрували відповідь на BNO 1095, ритодрин (позитивний контроль) і 0,5%

водний розчин етанолу (звичайний контроль). Аналогічний експеримент з використанням зразків людської матки, отриманих від невагітних жінок пременопаузального віку, проводили з використанням окситоцину (індукування скорочень), ісрадіпіну (позитивний контроль) і 0,5% водного розчину етанолу (звичайний контроль). Також вивчали інгібування 5-ліпоксигенази і біосинтезу лейкотрієнів в ізольованих людських моноцитах, вивільнення цитокінів мононуклеарами периферичної крові людини і вивільнення АФК макрофагами людини у присутності BNO 1095.

Результати

На експериментальній моделі ПД встановлено, що BNO 1095 дозозалежно зменшував кількість окситоцин-індукованих скорочень матки й інтенсивність пов'язаного з ними болю, не викликаючи седатії або локомоторного дефіциту. Значне зниження частоти індукованих скорочень під дією BNO 1095 також спостерігалось під час дослідів з використанням ізольованої маткової тканини тварин і людини (рис. 1).

BNO 1095 суттєво не інгібував активність фосфолістерази (підтипи ФДЕ-4B2, 4D1 і 8A1), але виявив потужний інгібуючий ефект біосинтезу лейкотрієнів людськими моноцитами і значно пригнічував активність 5-ліпоксигенази.

ЦОГ-опосередкований синтез PGE2 і тромбоксану B2 людськими моноцитами, стимульованими ліпополісахаридом, у присутності BNO 1095 змінювався незначно. Проте BNO 1095 ефективно дозозалежно інгібував вивільнення прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, IL-8, фактора некрозу пухлини (TNF) і запального протеїну макрофагів 1α (MIP-1α) (рис. 2).

В ізольованих макрофагах і нейтрофілах людини та в безклітинному середовищі BNO 1095 продемонстрував потужний антиоксидантний ефект, знижуючи продукцію АФК (рис. 3).

Обговорення

Спазмолітична і знеболювальна дія BNO 1095

На людських і тваринних моделях скорочення матки можуть опосередковуватись окситоцином, вазопресинном або PGF2α, хоча фізіологічна значущість кожного ліганду значною мірою залежить від стану імплантації (тобто від того, чи є жінка вагітною) і часового періоду вагітності або менструального/естрального циклу. У модуляції та індуції менструації також беруть участь інші молекули, насамперед

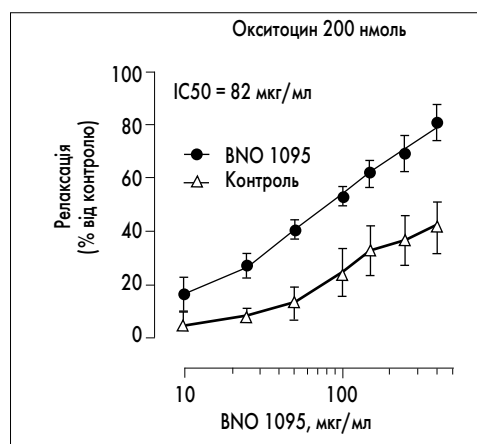


Рис. 1. Концентраційно-залежна антиконвульсивна дія BNO 1095 на маткову тканину людини: релаксація скорочень, індукованих окситоцином 200 нмоль (0,2 мкг/мл)

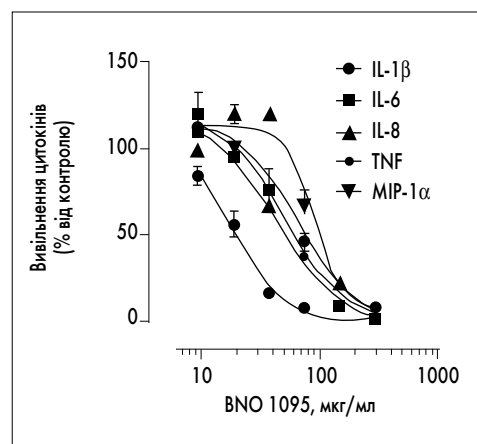


Рис. 2. Концентраційно-залежне інгібування ЛПС-індукованого вивільнення запальних цитокінів мононуклеарами периферичної крові людини

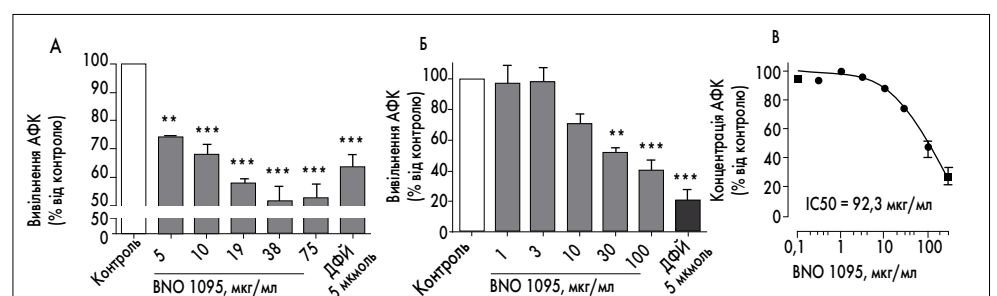


Рис. 3. Аналіз впливу BNO 1095 на продукцію АФК макрофагами (А), нейтрофілами (Б) і антиоксидантну активність щодо АФК у безклітинному середовищі (В)

ДФІ – дифеніл йодоніум; *p<0,05; **p<0,001; ***p<0,0001.

прогестерон, естрогени і PGE2. Єдиної моделі, яка б пояснювала патогенез ПД, дотепер не розроблено, проте клінічне застосування НПЗП та оральних контрацептивів для лікування менструального болю і ПМС свідчить про залучення цих молекул у виникнення зазначених симптомів.

У використаній моделі дисменореї BNO 1095 зменшував кількість окситоцин-індукованих скорочень матки та інтенсивність болю. Додаткові докази спазмолітичної дії екстракту отримано в експериментах із застосуванням маткової тканини тварин і людини, у яких BNO 1095 дозозалежно пригнічував скорочення, індуковані окситоцином, вазопресином і PGF2 α . Ці дані узгоджуються з результатами дослідження Afif і співавт. [22], згідно з якими ізоорієнтин (флавоноїд, що міститься в екстракті BNO 1095) дозозалежно інгібував скорочення матки щурів і морських свинок *in vitro*. Антиконвульсивний ефект BNO 1095 може пояснювати здатність цього екстракту зменшувати біль, пов'язаний із менструальними спазмами.

Отримані результати також доповнюють дані численних досліджень, проведених *in vitro*, які продемонстрували нейроендокринний механізм дії екстракту BNO 1095, а саме його зв'язування з дофаміновими D2-рецепторами, що інгібує вивільнення пролактину гіпофізом і пригнічує системний гормональний каскад, відповідальний за розвиток широкого спектра симптомів у жінок з ПМС. Таким чином, BNO 1095 проявляє не лише системну, а й локальну дію в матці, контролюючи біологічні процеси, які відбуваються під час менструації.

Зниження рівня прозапальних молекул під дією BNO 1095

На сьогодні важко визначити, які молекули і процеси пов'язані з ПД, а які — з нормальним менструальним циклом, оскільки дисменорея, імовірно, є «перебільшенням» здорових процесів організму. Проте з'являється дедалі більше доказів того, що прозапальні молекули і запальні клітини відіграють важливу роль у деструкції ендометрію, допомагаючи відторгненню функціонального шару ендометрію за відсутності вагітності. Цей процес не є хворобливим станом, проте запалення і рекрутинг лейкоцитів у пізній секреторній фазі, на жаль, можуть посилювати відчуття болю і/або скорочення матки у жінок з ПД.

У проведеному дослідженні для демонстрації здатності BNO 1095 пригнічувати прозапальні лейкотрієни, цитокіни/хемокіни і АФК використали клітинні та безклітинні аналізи. З урахуванням нових доказів участі запальних медіаторів, які впливають на імунну відповідь, полегшуючи відторгнення ендометрію під час менструації, здатність BNO 1095 потужно пригнічувати вивільнення цих медіаторів може пояснювати позитивні ефекти екстракту в лікуванні ПД.

На сьогодні доведено, що лейкотрієни посилюють відчуття болю в матці і можуть спричиняти її скорочення. Це підтверджується підвищенням рівнів LTC4 і LTD4 в менструальній крові жінок з ПД. Отже, зниження скорочень матки шляхом зниження рівня цих цистеїнілових лейкотрієнів є одним із можливих молекулярних механізмів дії BNO 1095, що також спостерігалось в експериментах на тваринах *in vivo*. Цікаво, що у проведеному дослідженні BNO 1095 не впливав на ЦОГ-1/ЦОГ-2-залежний метаболізм арахідонової кислоти, що свідчить про відсутність значного інгібування вивільнення PGE2, PGF2 α і тромбосану B2, асоційованого з підвищеною запальною відповіддю матки під час менструації.

Отримані результати також вказують на те, що антиоксидантні сполуки, які містяться у BNO 1095, можуть зменшувати біль шляхом знешкодження АФК, що,

як відомо, підвищують продукцію PGF2 α , хемокінів, прозапальних цитокінів під час менструації. Вважається, що АФК разом з мідно-цинковою супероксиддисмутазою і NF κ B є важливими передавачами сигналу між зниженням рівня естрогенів і прогестерону та деструкцією ендометрію опосередковано через стимуляцію експресії ЦОГ-2 і вивільнення PGF2 α .

Протизапальні та антиоксидантні ефекти екстракту VAC і його окремих компонентів спостерігали й інші дослідники. Наприклад, Choudary і співавт. продемонстрували, що кастицин інгібує ліпоксигеназу *in vitro*, а флавоноїд вітексин знижує продукцію прозапальних цитокінів і біль, індукований запаленням, на експериментальній моделі запалення. Ці протизапальні

та антиоксидантні властивості екстракту VAC і його складників можуть частково відповідати за позитивні ефекти BNO 1095 стосовно ПМС і менструального болю.

Висновки

Дані *in vivo*, отримані на експериментальній моделі ПД, а також дослідження *in vitro* з використанням ізолюваних тканин матки щурів і людини свідчать про значні спазмолітичні властивості BNO 1095, які реалізуються шляхом локальних ефектів і доповнюють раніше встановлену здатність екстракту до нейроендокринного інгібування вивільнення пролактину. Крім того, BNO 1095 продемонстрував потужну протизапальну активність *in vitro*, а саме пригнічував

біосинтез лейкотрієнів (але не простагландинів), вивільнення цитокінів і продукцію АФК ізолюваними лейкоцитами людини. Здатність BNO 1095 інгібувати вивільнення цих прозапальних молекул з мігруючих та запальних клітин доповнює спазмолітичну дію екстракту і підтримує його позитивні ефекти, які спостерігалися під час лікування менструальних розладів.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Rohrl J., Werz O., Ammendola A., Kunstle G. Vitex agnus-castus dry extract BNO 1095 (Agnucaston®) inhibits uterine hyper-contractions and inflammation in experimental models for primary dysmenorrhea. Clinical Phytoscience, 2016; 2: 20.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**



Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®



нормалізує менструальний цикл¹



відновлює гормональну рівновагу²



не містить гормонів³

Розкриваючи силу рослин

Циклодинон®. Показання. Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняку звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та ковтання.

- В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54
- W.Wuttke et al 1997. Geb Fra 57, 569-574
- Інструкція для медичного застосування препарату

Циклодинон®. Краплі оральні. Р.п. № UA/ 0267/01/01 від 23.12.13. **Циклодинон®. Таблетки,** вкриті оболонкою. Р.п. № UA/0267/02/01 від 23.12.13. **ТОВ «Біонорика»** Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Возраст менопаузы: значение для клинической практики

Продолжение. Начало в № 3 (23), октябрь 2016 г., с. 30.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных различным аспектам физиологического старения женщин, данная проблема остается актуальной и на сегодняшний день. С одной стороны, это обусловлено увеличением продолжительности жизни населения, возрастанием роли женщин в социальной, политической и культурной жизни общества, а с другой – повышением частоты атипичных форм климактерических расстройств, трудностями диагностики и лечения осложнений климактерического периода, высокой частотой встречаемости ожирения, артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2 типа [1-4].



И.И. Князькова

По данным Всемирной организации здравоохранения, в большинстве стран мира продолжительность жизни женщин после 50 лет колеблется в пределах 27-32 лет [5]. Причем на пременопаузальный период приходится около 7% жизни женщины, а на постменопаузальный – 33% [6]. Таким образом, более трети своей жизни женщина проводит в состоянии дефицита женских половых гормонов, ассоциирующимся со снижением адаптационных возможностей организма [7]. Число женщин, вступающих в период менопаузы, растет с каждым годом, и, по прогнозам, к 2030 году эта цифра достигнет 1,2 млрд [8].

Современная концепция репродуктивного старения женщины состоит в признании ведущей роли истощения фолликулярного аппарата яичников [9].

При нарушении процессов адаптации к эстрогендефицитному состоянию в перименопаузе может развиться характерный симптомокомплекс – **климактерический синдром**, характеризующийся не только приливами, гипергидрозом, сердцебиением, нарушением сна, но и различными психическими, поведенческими и эмоционально-аффективными расстройствами [9]. Клиническая картина климактерического синдрома крайне разнообразна. Это свидетельствует о вовлечении в патологический процесс большого числа различных структур диэнцефальной области, лимбико-ретикулярного комплекса и является результатом неадекватной адаптации стареющего женского организма к возрастному снижению функции яичников [10].

Климактерические расстройства подразделяются на:

- **ранние** (вазомоторные – приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипотония или гипертензия, учащенное сердцебиение и эмоционально-вегетативные – раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо) [9];

- **средневременные** (урогенитальные – сухость во влагалище, боль при половом сношении, зуд и жжение, цисталгии, недержание мочи, изменения кожи и придатков – сухость, ломкость ногтей, появление морщин, сухость и выпадение волос) [11];

- **поздние обменные нарушения** (сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), болезнь Альцгеймера, постменопаузальный остеопороз) [12].

По данным В.П. Сметник [9], частота климактерического синдрома колеблется на уровне 40-60% и по своим проявлениям может быть любой выраженности – от легкой до тяжелой [13]. О степени тяжести судят либо по количеству «приливов» (≤ 10 в сутки – легкий, ≤ 20 – средний, > 20 – тяжелый климактерический синдром) или по индексу Куппермана, где каждый симптом оценивается в баллах (≤ 20 баллов – легкий, ≤ 35 – средний, > 35 – тяжелый климактерический синдром) [14].

Самыми распространенными менопаузальными проявлениями являются вазомоторные симптомы, встречающиеся у 50-82% женщин [15]. Отмечается, что 10-40% женщин предъявляют жалобы, связанные с вагинальной атрофией [16]. Атрофические процессы в структурах уrogenитального тракта вызывают уrogenитальные расстройства: симптомы нижнего мочевого тракта, вагинальную атрофию, истинное недержание мочи при напряжении и смешанное недержание мочи, опущение стенок влагалища (пролапс гениталий). У каждой второй женщины отмечаются сухость и зуд во влагалище, диспареуния, недержание мочи [16]. Появление уrogenитальных расстройств усугубляет нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства в различные периоды перименопаузы. Предполагается, что выраженные приливы, особенно рано проявляющиеся, служат показателем повышения «чувствительности» женщины к эстрогенной недостаточности, повышения риска ССЗ [17] и серьезных метаболических расстройств [18].

В исследовании С.К. Кшнясевой [18], включавшем 216 женщин с климактерическим синдромом в ранней естественной (118 случаев) и хирургической постменопаузе (98 случаев), средняя продолжительность которой составляла $3,2 \pm 1,9$ года, было установлено, что у пациенток с климактерическим синдромом при естественной менопаузе преобладают нейровегетативные – 75,4% случаев, а при хирургической менопаузе – психоэмоциональные симптомы – 56,1% случаев ($p < 0,05$). При естественной менопаузе чаще встречаются среднетяжелые (67%), а при хирургической менопаузе – тяжелые формы климактерического синдрома (54%), при которых преобладает количество симптомов и их выраженность ($p < 0,05$). Степень тяжести климактерического синдрома отрицательно коррелирует с уровнем дегидроэпиандростерон-сульфата как при естественной менопаузе ($r = -0,45$; $p = 0,04$), так и при хирургической менопаузе ($r = -0,49$; $p = 0,04$).

Около 50% женщин страдают от тяжелого, а каждая третья – от среднетяжелого течения климактерического синдрома [8]. У практически здоровых женщин климактерический синдром чаще протекает легче и быстрее, в то время как у больных с хроническими соматическими заболеваниями и психосоматическими расстройствами – атипично, имеет тенденцию к продолжительному течению [19]. Отмечено, что острые проявления климактерических симптомов подвергаются самостоятельному обратному развитию в течение 1 года с момента их возникновения только у 18% женщин, у 82% этот период составляет ≥ 5 лет, при этом в 51% случаев отмечается тяжелое течение заболевания [20].

Установлено, что 16-31% женщин в перименопаузе отмечают ухудшение настроения [21]. В перименопаузальном периоде отмечаются существенные и непредсказуемые колебания уровня половых гормонов, поэтому ухудшение настроения может быть связано как с гипоестрогенемией, так и со способностью эстрогенов изменять биодоступность нейротрансмиттерных агентов (в частности, серотонина). Установлено, что клиническая картина климактерических, психических расстройств непсихотического профиля находится в тесной взаимосвязи с уровнем гормонального профиля пациенток, а именно гормонами фолликулостимулирующим, лютеинизирующим и эпифизарным гормоном мелатонином [22]. Следует отметить и то обстоятельство, что в возникновении в этот период у женщин депрессивных расстройств, наряду с физиологическими, важное значение имеют и социальные факторы [23]. С наступлением менопаузы начинается вторая половина жизни женщины с характерными для нее процессами инволюции, изменениями ее социальной роли, возникновением новых, вынужденных альтернативных функций, которым часто сопутствуют состояния подавленности и колебания настроения. Депрессивные реакции становятся более частыми, чем в первой половине жизни (табл. 1) [24].

Психопатологическая симптоматика в основном обусловлена средовыми стрессорными факторами (социально-экономическими – выход на пенсию со снижением финансовой обеспеченности; угроза сокращения на работе из-за пред- и пенсионного возраста; необходимость долговременной оплаты кредитов, несмотря на снижение доходов; изменившееся семейное положение из-за развода, вдовства; возросшие эмоциональные нагрузки; вредные привычки в виде переедания, курения; несоблюдение рекомендуемого правильного образа жизни, особенно в ходе перестройки организма женщины в климактерическом возрасте).

По данным исследования [22], клиническая картина психопатологических расстройств в климаксе укладывается в четыре клинических варианта:

- тревожно-депрессивный (38,3%);
- астено-депрессивный (29,2%);
- сенесто-ипохондрический (23,3%);
- диссоциативный (9,2% всех пациенток).

Наиболее часто встречался тревожно-депрессивный синдром. Ведущим в состоянии больных было чувство тревоги, причем первые симптомы заболевания зачастую опережали нарушения менструального цикла; часто регистрировались симпатоадреналовые кризы. Постепенно снижался фон настроения, отмечалось формирование фобических расстройств с преобладанием навязчивых мыслей и страхов за свою жизнь.

Для клинической картины астено-депрессивного синдрома наряду с множественными вегетативными жалобами характерным было наличие признаков астении. Как правило, наблюдалось сочетание астенических симптомов с депрессивными высказываниями. Отмечались приливы жара к верхней части

Таблица 1. Этиопатогенетические факторы депрессии у женщин в перименопаузе [25]

Генетические факторы	Гормональные факторы	Психосоциальные и культуральные факторы
Полиморфизм повтора цитозин-аденина гена эстрогенового рецептора типа β	Эстрадиол Фолликулостимулирующий гормон Лютеинизирующий гормон Дегидроэпиандростерон	Тип личности Культуральное значение менопаузы Наличие негативных событий в жизни

Продолжение на стр. 37.

И.И. Князькова, д. мед. н., профессор кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Возраст менопаузы: значение для клинической практики

Продолжение. Начало на стр. 32.

туловища, сопровождавшиеся урежением пульса, покраснением кожи, иногда снижением АД.

Сенесто-ипохондрический вариант климактерических расстройств был представлен в начале развития заболевания симптомами астении с последующим присоединением сенестопатических ощущений. Кроме того, регистрировались вегетативные кризы. Отмечалась специфичная устойчивая ипохондрическая симптоматика, отличавшая пациенток с сенесто-ипохондрическим синдромом от женщин с астеническим вариантом климактерических нарушений.

Показано, что женщины с диссоциативным синдромом относились с особой заботой к своей внешности, имели часто необоснованно высокое о себе мнение и соответственно предъявляли завышенные требования к окружающим. Сам по себе факт приближения менопаузы был для них психотравмирующим моментом. У пациенток нарушался ночной сон, постоянно беспокоила тревога за свое «будущее», во всем поведении отмечалась демонстративность. Критичность к своему состоянию, как правило, была сниженной [22].

В другом исследовании [26] отмечено, что ведущими формами аффективной патологии у женщин в перименопаузе являются следующие состояния: смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации, – 27,6%; пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации, – 7,6%; смешанное тревожное и депрессивное расстройство – 22,9%; дистимия – 17,1%; депрессивный эпизод средней степени тяжести с соматическими симптомами – 18,1%; депрессивный эпизод легкой степени тяжести с соматическими симптомами – 6,7%. Выявленные нарушения проводят к снижению уровня социальной адаптации больных.

В ходе исследования А.А. Антоновой [27] было установлено, что на жизненную активность работающих женщин влияют следующие семейные психогении: болезнь или смерть близких, проблемы с детьми или между супругами, а у неработающих женщин – развод или измена супруга. У женщин с преобладанием тревожно-депрессивного варианта климактерического синдрома протекает тяжелее. Показано, что выраженность тревоги и климактерического синдрома взаимосвязаны ($p<0,05$). Кроме того, выявлена взаимосвязь, описывающая модели преодоления стрессогенной ситуации в зависимости от типа личности женщины. Женщины с астено-невротическим типом личности в стрессогенной ситуации ориентированы на получение эмоциональной и действенной поддержки. Женщины с паранойяльными особенностями личности проявляют импульсивность в поведении, враждебность, при этом стратегии поведения теряют свою целенаправленность. У женщин с тревожно-мнительным типом характера в стрессогенной ситуации в качестве модели преодоления

используются агрессивные действия (давление, конфронтация, соперничество, отказ от поиска альтернативных решений), которые служат компенсацией выраженной тревоги, пониженной самооценки и страха. Результаты исследования продемонстрировали, что качество жизни женщин в периоде перименопаузы с непсихотическими психическими расстройствами отличается от качества жизни женщин с физиологическим течением климактерия и без психической патологии. У женщин с непсихотическими психическими расстройствами в перименопаузе качество жизни снижается вследствие появления психотравмирующих событий и потери работы [27].

С наступлением менопаузы и увеличением возраста наблюдается возрастание частоты развития АГ и ее осложнений, что может быть обусловлено снижением уровня эстрогенов в крови. Воздействие дефицита эстрогенов на уровень АД и частоту сердечно-сосудистых осложнений [28] осуществляется с участием множества механизмов (табл. 2). Помимо гипозестрогении существуют другие объяснения повышения АД в климактерическом периоде. Изменения соотношения между альдостероном и прогестероном в пользу преобладания первого может быть причиной нарушений натриевого обмена, тем самым способствуя предрасположенности к задержке жидкости и развитию более высокого общего периферического сосудистого сопротивления у женщин в постменопаузе.

В исследовании И.С. Гомовой [30] было установлено, что у 94% женщин в период перименопаузы с гипертонической болезнью I-II стадии 1-2 степени и длительностью заболевания 2 года выявляются модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска: избыточная масса тела или ожирение I-III степени (94%), гиперхолестеринемия и дислипидемия (90%) и немодифицируемые факторы: отягощенный анамнез по ССЗ (64%). Отмечено, что у пациенток с гипертонической болезнью I-II стадии независимо от степени повышения АД наблюдается дисфункция эндотелия, проявляющаяся повышением уровня эндотелина-1 (100%) и асимметричного диметиларгинина (91%), снижением оксида азота (86%) и нарушением эндотелий-зависимой и/или эндотелий-независимой вазодилатации плечевой артерии (50%).

Установлено, что эстрогены участвуют в эндотелийзависимых [32] и эндотелийнезависимых [33] механизмах вазодилатации, влияют на симпатическую нервную систему [23], обладают антиатерогенными свойствами [34], оказывают антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов, подавляют секрецию коллагена, уменьшают инсулинорезистентность (табл. 3) [35].

Заключение

На протяжении последнего полуторавекового периода времени существенно изменилась продолжительность жизни женщины после наступления менопаузы. В конце XX века большинство женщин проводят

Таблица 3. Изменения гормонального статуса в период перименопаузы, обуславливающие изменения сердечно-сосудистой системы [28]	
Изменения гормонального статуса	Изменения сердечно-сосудистой системы
Снижение уровня эстрогенов	↑ Вазоконстрикции, ↓ NO ↑ Эндотелина-1, ↑ тромбоксана ↑ Входа Ca^{2+} через клеточные мембраны ↑ Пролиферации гладкомышечных клеток, нарушение функции эндотелия Усиление и ускорение развития атеросклероза сосудов
Снижение уровня прогестерона	↑ Пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов и клеток мезангия ↑ Тока Ca^{2+} через клеточные мембраны ↑ Тонуса сосудов ↑ Реабсорбции натрия, ↓ натрийуреза ↓ Эндотелийзависимой вазодилатации
Сохранение высокого уровня тестостерона	↑ Пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов и клеток мезангия ↑ Тока Ca^{2+} через клеточные мембраны ↑ Тонуса сосудов ↑ Реабсорбции натрия, ↓ натрийуреза ↓ Эндотелийзависимой вазодилатации ↑ Активности РААС и САС
Примечание: САС – симпатoadренальная система.	

около трети своей жизни в состоянии эстрогенного дефицита. Климактерический период и сопряженные с ним проблемы относятся к пограничным состояниям клинической медицины, поэтому женщины в пре- и постменопаузе нуждаются в комплексном обследовании и наблюдении врачами ряда смежных специальностей. Перименопаузальный период является критическим для развития неблагоприятных изменений со стороны ряда органов и систем и формирования патологических состояний. Поэтому изучение факторов, способствующих развитию патологии в данном периоде у женщин, а также определение возможностей их терапевтической коррекции с учетом особенностей данного возраста являются, несомненно, важной задачей. Особое значение имеет разработка терапевтических и реабилитационных программ для женщин климактерического возраста с опорой на патогенетически обоснованное комплексное лечение, особенно в связи с тем, что запоздалая диагностика и неадекватное лечение приводят к затяжным формам заболевания, увеличению принимаемых пациентками лекарственных средств и значительному удорожанию лечения.

Литература

- Коваленко В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу / В.М. Коваленко. – Київ, 2013. – 240 с.
- Сиренко Ю.Н. Эналаприл в кардиологии и терапии: стандарт эффективности и безопасности среди ингибиторов АПФ / Ю.Н. Сиренко //Новости медицины и фармации. –2011. – № 13-14. – С. 6-8.
- Горбась І.М. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії / І.М. Горбась // Артеріальна гіпертензія у підлітків: проблеми та перспективи: збірник доповідей наукового симпозиуму. – Х., 2011. – С. 11-19.
- Нетяженко В.З. Артеріальна гіпертензія як фактор кардіоваскулярного ризику / В.З. Нетяженко, О.Г. Пузанова // Внутренняя медицина. – 2009. – № 1-2 (13-14).
- World Health Organization Здоровье девочек и женщин. Информационный бюллетень. – № 334. – Сентябрь. – 2013 г.
- McKinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J.G. The role normal menopause transition // American journal of human biology. – 1992. – № 4. – P. 37-46.
- Гамидова А.Г. Постменопаузальный период у женщин в регионе зобной эндемии // Автореф. ... канд. мед. н., Москва, 2012.
- Archer D., Thorneycroft I., Foege M. et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial // Menopause. – 2005. – Vol. 12 (6): 716-27.
- Сметник В.П., Ильина Л.М. Коррекция климактерического синдрома (индивидуализация терапии). В кн.: Медицина климактерия. Под. ред. В.П. Сметник. – М.: Литера, 2006. – С. 50-67.
- Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А., Москаленко Н.П. Климактерический синдром. – Москва: Медицина, 1988. – 288 с.
- Балан В.Е., Сметник В.П., Анкирская А.С. Урогенитальные расстройства в климактерии. В кн.: Медицина климактерия. Под. ред. В.П. Сметник. – М.: Литера, 2006. – 217-74.
- Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmeno-pausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33.
- Freeman E.W., Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. Climacteric, 2007, 10: 197-214.

Полный список литературы, состоящий из 35 пунктов, находится в редакции.

Продолжение читайте в следующем номере.



Почему фолиевой кислоты недостаточно для предупреждения врожденных пороков развития?

Актуальной проблемой современной медицины является эффективная профилактика преждевременных родов и формирования у плода различных аномалий внутриутробного развития, включая пороки сердца и дефекты нервной системы. Согласно данным государственной статистики в 2009 г. врожденные пороки развития (ВПР) занимали первое место среди причин инвалидности детей в Украине, значительно опережая другие заболевания. Распространенность врожденных аномалий у детей в возрасте до 17 лет в нашей стране характеризуется тенденцией к повышению: 19,49% в 1999 г. против 26,7% в 2009 г. (Л.Г. Кирилова и соавт., 2010). Медицинская и социальная значимость этой патологии крайне высока: в Украине ВПР занимают второе место в структуре смертности детей первого года жизни (О.И. Тимченко и соавт., 2010).

Частота врожденных пороков сердца в Украине составляет 6-8 случаев на 1000 родов (Г.С. Сенаторова и соавт., 2013), что приблизительно в 3 раза превышает европейские показатели. Второе место после пороков сердца занимают дефекты нервной трубки (ДНТ): ежегодно в мире рождается 300-400 тыс. детей с подобными аномалиями (А.М. Cordero et al., 2015). Распространенность ДНТ варьирует в зависимости от географической локализации, например, во Франции частота *spina bifida* составляет 0,7 на 10 тыс. новорожденных (J.E. Tolmie et al., 1996). По данным О.И. Тимченко и соавт. (2010), частота ДНТ в Украине составляет $1,73 \pm 0,02\%$, что значительно превышает этот показатель в странах Евросоюза. Распространенность ДНТ в США — около 0,1%, а в странах СНГ — приблизительно в 4,5 раза выше (В.О. Бицадзе и соавт., 2007).

Врожденный порок развития — это классический пример мультифакторного заболевания, так как возникают в результате комбинированного воздействия генетических факторов и влияния окружающей среды, в том числе нехватки фолиевой кислоты (ФК). Эта кислота является кофактором фермента, задействованного в биосинтезе ДНК и РНК, а также поставщиком метиловых групп в циклах метилирования (J.M. Scott et al., 1994).

С целью исследования влияния ФК на риск преждевременных родов и рождения малого для гестационного возраста плода (МГВП) Q. Zhang и соавт. (2016) проанализировали базы данных MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, CINAHL, CBM и выявили достоверную связь применения ФК на ранних сроках беременности и снижения частоты преждевременных родов (относительный риск — ОР 0,68, 95% доверительный интервал — ДИ 0,52-0,90). ФК также показала выраженный протективный эффект касательно рождения МГВП как при начале применения до зачатия (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57-0,85), так и после него (ОР 0,84; 95% ДИ 0,81-0,89).

Незаращение верхней губы и твердого неба также тесно связаны с недостатком ФК. А. Paulos и соавт. (2016) установили, что обогащение муки ФК в Чили за 10 лет привело к уменьшению подобных дефектов на 9%. Это можно объяснить тем, что ткани эмбриона нуждаются в интенсивной выработке ДНК, а угнетение этого процесса при нехватке ФК способно привести к рото-лицевым расщелинам (A. Aydogdu et al., 2014).

Несмотря на широкую доступность природных источников ФК (зеленые листовые овощи, бананы, бобовые), фолиеводефицитные состояния широко распространены среди женщин репродуктивного возраста во всем мире (J. Hajdar et al., 2010; G.E.A. Elsheikh, 2004).

Не вызывает сомнений тот факт, что периконцепционная профилактика с помощью ФК снижает риск развития врожденных пороков, таких как ДНТ, на 50-70% (А.Е. Czeizel et al., 1992; L. Altic et al., 2016; A. Milunsky et al., 1991). Исследования свидетельствуют о том, что достаточное прекоцепционное употребление ФК также способно предупредить до 50% врожденных аномалий сердца и черепно-лицевой области, мочевыделительной системы (M.L. Watkins, 1998; R.H. Finnell et al., 2004; M.B. Forrester et al., 2000).

В целом ряде стран (США, Центральной Америки, Канаде, Чили, некоторых странах СНГ, таких как Казахстан и Узбекистан) на государственном уровне принята программа обогащения ФК продуктов питания (PanAmerican Health Organization, 2004; Д. Сулейманова, 2009; Л.Р. Кулмурзаева, 2006). Подобное обогащение, проводящееся в США с 1996 г., позволило сократить распространенность ДНТ с 10,7 (1995-1996 гг.) до 7,0 (2009-2011 гг.) случаев на 10 тыс. рожденных живыми детей (J. Williams et al., 2015). Вопрос о такой стратегии неоднократно поднимался и в Украине, но до сегодняшнего дня по-прежнему остается нерешенным. Однако имеются данные о неблагоприятном влиянии массового назначения ФК. В частности, это вещество способно стимулировать рост злокачественных клеток или клеток с преканцерогенными повреждениями (J.L. Mills et al., 2009). О.И. Тимченко и соавт. (2010) отмечают, что в отечественных условиях (чрезмерная доля мучных изделий в рационе, высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями, значительная часть населения старше 60 лет) фортификация муки ФК нецелесообразна.

Открытие благотворного влияния ФК на формирование плода привело к внедрению во всем мире рекомендаций по приему фолатных добавок для женщин, планирующих зачатие, а также беременных. Недавнее популяционное исследование Z. Li и соавт. (2014) подтвердило, что прекоцепционный прием ФК в дозе 400 мкг/сут существенно уменьшает риск спонтанных преждевременных родов.

Большинством европейских и американских рекомендаций (U.S. Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, USA Food and Drug Administration (FDA), Reino Unido Junta de Sanidad y Consumo de Espana, Belgian Superior Health Council и др.) установлена необходимая профилактическая доза в размере 400 мкг ФК минимум за месяц до зачатия и на протяжении первого триместра беременности. Подобные рекомендации существуют и в Украине (Приказ МОЗ Украины от 15.07.2011 № 417).

Многие исследования указывают на важность применения фолатов в более широкий период: за три месяца до зачатия и на протяжении всей беременности и периода лактации (L. Leemans, 2012).

Однако синтетическая ФК и пищевые фолаты являются биологически неактивными соединениями. Физиологически соразмерные дозы ФК подлежат биотрансформации во всасывающих клетках верхних отделов тонкого кишечника, превращаясь в 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту (5-МТГФК), или L-метилфолат — единственную форму витамина B₉, обладающую биологической активностью и способную принимать участие в синтезе ДНК, репликации клеток и метилировании (A.J. Wright et al., 2007).

Превращение неактивных форм ФК в активные обеспечивается действием фермента метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Однако при превышении рекомендованных доз ФК нормальный механизм всасывания дополняют другие механизмы транспорта, например пассивная

диффузия, в результате чего в кровь попадает неизмененная ФК. В исследовании P. Kelly и соавт. (1997) было обнаружено, что назначение ФК в дозе более 800 мкг/сут способно приводить к накоплению неметаболизированной кислоты в сыворотке крови, а R. Obeid и соавт. (2013) указывают на появление этого вещества в циркуляции при назначении доз >200 мкг. Неметаболизированная и, соответственно, биологически неактивная ФК способна блокировать рецепторы, взаимодействующие с активными формами фолатов (В.Е. Радзинский, 2014). Таким образом прием препаратов ФК парадоксально приводит к нарастанию фолатного дефицита.

Обсервационные исследования показали, что прием стандартных препаратов ФК в повышенных дозах ассоциируется с увеличенным риском возникновения ожирения, атопии, аллергии и бронхиальной астмы у детей, а также негативным влиянием на психомоторное развитие (L. Yang et al., 2015; D. Valera-Gran et al., 2014).

В ходе клинических испытаний было установлено, что у части беременных прием ФК не приводил к улучшению фолатного статуса вследствие носительства определенных вариантов гена, локализованного на коротком плече 1-й хромосомы и кодирующего активность фермента МТГФР (A. Ebadifar, 2016). В случае носительства C677T и A1298C полиморфизмов гена МТГФР синтезируется низкоактивная термолабильная форма фермента, что приводит к нарушению метаболизма ФК (S.S. Kang et al., 1991). Низкие концентрации фолатов крови в совокупности со сниженной активностью МТГФР приводят к возрастанию уровня токсичного гомоцистеина и снижению уровня метионина плазмы, в результате чего угнетается ДНК-метилтрансфераза и возникает гипометилирование ДНК, приводящее к ВПР (S. Melnyk et al., 2000; Y.J. Menezo et al., 2016). Гипергомоцистеинемия является крайне неблагоприятным состоянием, поскольку ассоциируется со снижением когнитивных способностей, увеличением частоты спонтанного прерывания беременности, преждевременных родов, рождения МГВП, преэклампсии (A.D. Smith, 2016; N. Shahbazian et al., 2016; N.E. Bergen et al., 2012; Y.J. Acilmis et al., 2011).

Мутация гена, кодирующего выработку МТГФР, присутствует приблизительно у половины населения европейских стран. Эти данные могут быть экстраполированы и на украинское население (L. Leemans, 2012). Установлено, например, что частота нормального 677CC-генотипа среди жителей Харьковской области составляет только 52,26%, а нормального 1298AA-генотипа — 52% (Е.Я. Гречанина и соавт., 2008). Женщины с подобным генным полиморфизмом характеризуются большим риском спонтанного прерывания беременности или рождения детей с ВПР сердца, нервной и мочевыделительной системы (L. Leemans, 2012).

Вышеуказанные факты стали причиной поиска альтернативной формы ФК, которой оказался Метафолин® — стабильная кальциевая соль 5-МТГФК. Это вещество является аналогом 5-МТГФ — конечным продуктом преобразований синтетической ФК и других природных фолатов в слизистой оболочке кишечника. После приема внутрь Метафолин® распадается на 5-МТГФ и ионы кальция, практически полностью всасывается, поступает в плазму крови и накапливается в эритроцитах, а затем непосредственно вступает в обмен фолатов, избегая многоэтапного процесса восстановления. Метафолин® способен полностью метаболизироваться без участия МТГФР. Вследствие этого его

биодоступность выше, чем биодоступность эквивалентной дозы ФК и достигает 100% (A. Seremak-Mrozikiewicz, 2013). Метафолин® после приема способен обеспечить повышение уровня фолатов немедленно, поскольку не требует дополнительных химических преобразований, накапливается в эритроцитах в более высоких концентрациях и сохраняется дольше, чем синтетическая ФК (K. Pietrzik, 2006; R. Prinz-Langenohl, 2009). Кроме того, недостаточная активность ферментов, участвующих в каскаде преобразования фолатных соединений (дигидрофолатредуктазы и МТГФР), вследствие полиморфизма генов не влияет на активность Метафолина. Также было отмечено, что Метафолин® сильнее снижает уровень гомоцистеина в плазме крови, чем ФК. Побочных эффектов или токсичности этого метаболита ФК отмечено не было. Таким образом, Метафолин® — это эффективная и безопасная альтернатива ФК, способная предупреждать осложнения беременности и развитие ВПР у плода и новорожденных (A. Seremak-Mrozikiewicz, 2013). Метафолин® защищен патентом, владельцем свидетельства является Merck KGaA & Co (Германия), выступая гарантом качества.

Метафолин — новое поколение ФК

Преимущества применения Метафолина по сравнению с ФК также включают меньший риск лекарственных взаимодействий и отсутствие маскировки дефицита витамина В₁₂, то есть пернициозной анемии (L. Leemans, 2012; K. Pietrzik et al., 2010).

Для носителей генетических полиморфизмов, связанных с нарушением метаболизма или всасывания фолатов, Метафолин® является более эффективным способом коррекции фолатного статуса, чем ФК. Кроме того, для Метафолина не существует ограничения по переносимости вещества. R. Obeid и соавт. (2013) указывают на то, что эффективность Метафолина превышает эффективность ФК в отношении ликвидации фолиедефицита, особенно в странах, где не производится обогащение ФК пищевых продуктов.

Среди представленных на рынке Украины комплексов для беременных особый интерес представляет Фемибион® Наталкер I и II — оригинальный фолатный комплекс из Германии для женщин, планирующих беременность, беременных и кормящих. Фемибион® — собственная разработка и зарегистрированная торговая марка компании Merck KGaA & Co (Германия).

Фемибион® Наталкер I содержит соединения, крайне необходимые организму женщины в прекоцепционный период, на протяжении беременности и в период лактации (400 мкг фолатов: ФК — 200 мкг, L-метилфолат (Метафолин®) — 208 мкг, витамины группы В, С, Е, а также йод — 150 мкг. Наличие в этом комплексе сразу двух форм фолатов обеспечивает эффективное поддержание нормального уровня витамина В₉ у женщин как с нормальной, так и со сниженной активностью МТГФР вследствие генетического полиморфизма. Компоненты комплекса Фемибион® Наталкер способствуют снижению риска развития не только ДНТ, мочевыделительной системы, но и врожденных пороков сердца новорожденных.

Эффективность Метафолина превышает эффективность ФК касательно ликвидации фолиедефицита, особенно в странах, где не производится обогащение ФК пищевых продуктов.

Комплекс витаминов В₂, В₆, В₁₂, ФК и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) обладает более выраженным протективным эффектом относительно ДНТ, чем только ФК (K. Li et al., 2016). Одна из основных ПНЖК — докозагексаеновая кислота (ДГК), задействованная в формировании и функционировании нервной системы и зрительного анализатора,

а также являющаяся нейротрансммитером (S.L. Elias et al., 2001; E.E. Birch et al., 2007). На протяжении последнего триместра плод накапливает ДГК около 50–70 мг/сут (S.M. Innis, 2005), а поскольку ДГК является незаменимой ПНЖК, единственным способом поступления этого вещества в кровеносную систему плода является употребление ДГК матерью (S.M. Innis et al., 2008). Важность приема ДГК нельзя переоценить, потому что основным природным источником этой кислоты является морская рыба, редко входящая в стандартный рацион жителей Украины. Дети накапливают ДГК в центральной нервной системе приблизительно до 18 мес, что свидетельствует о важности продолжения приема кормящей матерью соответствующих добавок (J. Denomme et al., 2005; S. Szaeewska et al., 2007). Именно с этой целью был разработан Фемибион® Наталкер II, который содержит ДГК в дозе 200 мг, являющейся оптимальной (E. Oken et al., 2009). Эта доза рекомендована для применения и Международным обществом изучения жирных кислот и липидов (ISSFAL, 2006).

Сбалансированность комплексного состава Фемибион® Наталкер I и Фемибион® Наталкер II

и доказанная эффективность его компонентов — ФК, Метафолина, йода и ДГК — обеспечила обоим продуктам популярность во многих странах мира. По данным независимых исследований, Фемибион® Наталкер — это комплекс №1 для беременных в 20 европейских странах (IMS data MAT 12.2015). Безопасность и эффективность фолатного комплекса Фемибион® Наталкер была неоднократно подтверждена в ходе исследований, в том числе проведенных в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (GCP).

Метафолин®, ФК, йод, ДГК и другие компоненты продукта Фемибион® Наталкер способствуют нормальному течению беременности и рождению здорового ребенка. С момента планирования беременности и до 12-й недели гестации целесообразным является использование комплекса Фемибион® Наталкер I для создания и поддержания адекватного фолатного статуса и защиты плода от ВПР, а далее, с 13-й недели и до конца периода лактации — Фемибион® Наталкер II для оптимального формирования и развития нервной системы. Фемибион® — сначала защитить, затем развить!

Подготовила Лариса Стрильчук



Благодійний проект «Лелеки»: якісна медична допомога новонародженим — правильний шлях розвитку держави

8 грудня 2016 р. у ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук України» за підтримки міжнародного фонду Smart Heart Charity Foundation відбулось офіційне відкриття палати післяінтенсивної терапії для новонароджених у рамках благодійного проекту «Лелеки». Ця подія увійшла в історію інституту, як великий крок до поліпшення медичної допомоги недоношеним дітям та немовлятам із вродженими вадами розвитку. Сьогодні в Україні виходжують дітей навіть з критично низькою масою тіла. Але цього недостатньо, щоб запобігти розвитку тяжких ускладнень, забезпечити повноцінне життя в майбутньому. Це стало поштовхом до реалізації проекту «Лелеки» у стінах цієї установи, де малюки проводять свої перші дні життя.

Діти — це майбутнє кожної країни, і, без перебільшення, від якості надання їм медичної допомоги в перші хвилини життя залежить майбутнє держави. Адекватне фінансування медичної сфери, зокрема педіатрії, є правильним напрямом для інвестування ресурсів. Від здоров'я громадян залежить потенціал держави. Зрозуміло, що профілактика розвитку ускладнень того чи іншого захворювання спрямована на зниження рівня інвалідизації суспільства. Яка ж ситуація в Україні? Статистичні дані малюють невітшну картину.

Рівень народжуваності з кожним роком знижується, і вже у 2015 р. цей показник становив 9,6 на 1000 осіб порівняно з 11,4 у 2012 р. За 1990-2015 рр. чисельність дитячого населення України зменшилась на 43%. Про регресивний тип приросту населення свідчить і той факт, що, станом на 01.01.2016, кількість дітей віком до 18 років в Україні становила 7 614 006, що відповідає 17,8% загальної чисельності населення країни. Стратегічним показником для нашої держави також є рівень дитячої смертності, який перевищує середні світові показники удвічі (7,9 в Україні відносно 4,5 в інших країнах). У структурі основних причин смерті немовлят провідні позиції посідають вроджені вади розвитку (16,9%). Тільки у 2015 р. із вродженою патологією народилося 43 694 дитини, тобто кожний 11 новонароджений через ненадання належного обсягу медичної допомоги потенційно може стати інвалідом дитинства. Протягом останніх 5 років зросла і кількість хронічних захворювань у дітей. За даними на січень 2016 р., діти-інваліди становлять майже 2% дитячого населення — 153 547 зареєстрованих випадків (Т.К. Знаменська, 2016).

«Лелеки» — наймолодший проект благодійного фонду Smart Heart у сфері медицини, спрямований на оснащення клінічних закладів сучасною апаратурою. Метою діяльності цього проекту є не тільки поліпшення динаміки народжуваності в Україні, а й забезпечення якісного та повноцінного життя дітей у майбутньому. Назва проекту влучно відображає напрям його діяльності. Лелека, згідно зі старослов'янськими віруваннями, була чарівною птицею, яка оберегала дім від нещастя, а найголовніше — дарувала безцінне здоров'я його мешканцям. Так і учасники благодійного фонду роблять вагомий внесок у справу поліпшення медичної допомоги немовлятам. Дебютом

цього проекту стало відкриття післяреанімаційної палати, яка в перспективі покликана розвантажити відділення інтенсивної терапії. Вибір ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» для реалізації першого кроку проекту не був випадковим. Це єдиний науково-практичний центр в Україні, де надають висококваліфіковану допомогу вагітним жінкам із тяжкою екстрагенітальною патологією, немовлятам із вкрай низькою масою тіла та вродженими вадами розвитку, коли інші заклади не можуть її забезпечити. Проте велике навантаження на реанімаційне відділення стало перешкодою для надання якісної допомоги дітям у повному обсязі. Саме тому проект «Лелеки» поставив собі за мету відкрити палату з максимально комфортними умовами для надання якісних реабілітаційних заходів немовлятам та їх матерям. Цей день став знаменною подією для колективу інституту, оскільки вона ще на один крок наблизилася вітчизняну медицину до тієї моделі, до якої вона рухається протягом останніх десятиліть.

Для урочистого відкриття палати були запрошені: академік НАМН України, президент Асоціації педіатрів України, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Геннадійович Антипкін; президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація неонатологів України», науковий керівник відділу неонатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», заслужений лікар України, професор Тетяна Костянтинівна Знаменська; головний лікар ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», заслужений лікар України Любомир Федорівна Слепова; власник групи компаній SMARTLINE, благодійник Станіслав Ткаченко; виконавчий директор групи компаній SMARTLINE, директор фонду Smart Heart Charity Foundation Наталія Нищенко.

Кожен учасник урочистого дійства висловив подяку благодійникам, які зробили вагомий внесок у реалізацію проекту «Лелеки».

Академік Юрій Геннадійович Антипкін, зокрема, зазначив:

— Сьогодні в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», яким пишаються не тільки в Україні, але й за кордоном, велике свято.



Урочисте відкриття палати післяінтенсивної терапії для новонароджених

Воно стало можливим завдяки благодійному проекту «Лелеки», який втілює ідею порятунку життя новонароджених у стінах цієї установи. Колектив інституту працює з найскладнішим контингентом серед пацієнтів: дітьми та вагітними жінками, які, потрапивши до нас, повинні отримати висококваліфіковану медичну допомогу. Десятки років наш заклад спрямовував свою діяльність на лікування вагітних з тяжкою екстрагенітальною патологією: захворюваннями печінки, нирок, серця, екто- та ендокринних залоз, які становлять небезпеку не тільки для матері, але й для плода. А таких зараз дуже багато: кожного року в нас народжують близько 1500 жінок, а всіх пацієнок, включаючи й тих, що лікуються в амбулаторних умовах, — 30 000. Також до компетенції інституту належить і профілактична робота. Основним завданням для лікаря повинно бути запобігання виникненню захворювання та розвитку ускладнень. З цією метою зусиллями інституту відкриті катамнестичні кабінети спостереження за недоношеними дітьми та дітьми з перинатальною патологією. Створення обладнаної сучасною апаратурою палати на 4 ліжка є великим щастям для працівників інституту, батьків і наших маленьких пацієнтів. Ми неодноразово звертаємося до благодійних фондів, оскільки держава, на жаль, не виділяє достатньо коштів на розвиток медичної ланки. Але ми сподіваємося, що реформування системи охорони здоров'я в Україні дасть у майбутньому свої позитивні результати.



Станіслав Ткаченко та Наталія Нищенко



Академік Ю.Г. Антипкін виступає перед представниками ЗМІ



Нове обладнання для палати післяінтенсивної терапії для новонароджених

Професор Тетяна Костянтинівна Знаменська обґрунтувала важливість надання адекватної медичної допомоги новонародженим із вродженою патологією, базуючись на статистичних даних щодо здоров'я дитячого населення України:

— Недоношені немовлята — це та категорія дітей, яка посідає одне з перших місць у структурі дитячої смертності та інвалідності. І для ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» важливо не тільки врятувати їх від загибелі, але й забезпечити повноцінне життя в майбутньому. Цей робочий процес потребує сучасного обладнання та великих зусиль медичних працівників і батьків. Найважливішою умовою повної реабілітації таких дітей є тривале перебування їх у стаціонарі протягом кількох місяців навіть після того, як загроза їхньому життю минула. Тому ця палата призначена для тих дітей, які пройшли найкритичніший період і потребують тривалої реабілітації в стаціонарі. Цей етап інтенсивного нагляду включає забезпечення пацієнта умовами для адекватного харчування та набору маси тіла, нормального перебігу транзиторних станів, а також навчання батьків догляду за новонародженими дітьми.

Статистичні дані в Україні щодо здоров'я дитячого населення ще раз підкреслюють важливість цієї палати. За 2015 р. в Україні народилося близько 400 тис. дітей, з яких 43 тис. — немовлята із вродженими вадами розвитку. Значна їх частина проходить лікування



Інкубатор для новонароджених

в нашому закладі. За минулий рік в інституті було прийнято близько 1500 пологів, серед яких більшість ускладнених. Наявність мультидисциплінарного колективу — це суттєва перевага в таких випадках. Але, попри всі зусилля медиків, 2% дітей залишаються інвалідами. Тому для ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» дуже важливою є підтримка благодійних фондів, які дають кожній дитині шанс на повноцінне життя, за що ми їм дуже вдячні.



Професор Т.К. Знаменська, Л.Ф. Слепова, академік Ю.Г. Антипкін під час церемонії відкриття

Головний лікар ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» Любов Федорівна Слепова як ніхто інший розуміє важливість відкриття палати післяінтенсивного догляду за новонародженими, оскільки неодноразово стикалася з проблемою нестачі ліжок для пацієнтів:

— Зараз в Україні дуже складна ситуація із забезпеченням медичною допомогою, що змушує лікарів працювати в екстремальних умовах. І кошти благодійних фондів є дуже доречними, оскільки державне фінансування медичних установ не передбачає відкриття нових палат і реконструкції вже наявних. Проект «Лелеки» для нас став тією допомогою, якої відділення інтенсивної терапії новонароджених потребувало вже протягом багатьох років, оскільки не могло впоратися із великим навантаженням. Наразі на 9 ліжко-місць припадає 13-14 пацієнтів. Хоча, згідно з європейськими стандартами, їх має бути не більше 8. Тобто одне ліжко завжди повинно перебувати в резерві для адекватного забезпечення медичною допомогою та дотримання санітарно-гігієнічних норм. Близько 30% дітей народжуються недоношеними й потребують довготривалого догляду в стаціонарних умовах. Після відновлення функцій життєво-важливих органів у відділенні інтенсивної терапії таку дитину ще протягом кількох місяців слід годувати через зонд та активно моніторити гемодинаміку. В Україні виходжування новонароджених із вкрай низькою масою тіла вже не є таким проблематичним завданням, яким було раніше. У цих умовах для лікарів постає нова проблема — забезпечення таким дітям адекватного реабілітаційного періоду. Тому створення палати для постреанімаційного догляду значно підвищить якість медичної допомоги і дасть можливість матерям постійно перебувати біля своїх немовлят у значно більш комфортних умовах. Діти — це майбутнє нашої держави. Тому для лікарів догляд за цим контингентом населення є пріоритетним завданням. І фінансова допомога з боку благодійних фондів у медичній сфері рятує не одне життя, за що ми дякуємо.



Станіслав Ткаченко та Наталія Нищенко під час інтерв'ю

Виконавчий директор групи компаній SMARTLINE, директор фонду Smart Heart Charity Foundation Наталія Нищенко та власник групи компаній SMARTLINE, благодійник Станіслав Ткаченко дуже глибоко перейняли питання недостатнього матеріального забезпечення державних медичних установ та висловили своє бачення щодо вирішення цієї проблеми.

Наталія Нищенко:

— Благодійність як суспільний рух в Україні почала потроху занепадати. І незважаючи на те, що це слово є дуже популярним серед багатьох організацій, їхня діяльність далеко не завжди відповідає його тлумаченню. Але не потрібно забувати про тих благодійників — людей із великим та щирим серцем, — які дійсно хочуть допомогти людям робити значущі справи для українського суспільства. Тому ми вирішили запустити власний проект «Лелеки», результати якого порадували всіх його учасників. Ми сподіваємось, що відкриття палати післяреанімаційної допомоги врятує життя багатьом немовлятам. Ідея допомогти недоношеним та діткам із вадами розвитку виникла вже давно. І це наш перший крок у рамках благодійного фонду Smart Heart, який ми створили і змогли втілити в життя. Рухатись у напрямі розв'язання проблеми недостатнього забезпечення обладнанням — це те завдання, яке ми намагаємось вирішити. 100% коштів, затрачених на відкриття цієї палати, ми отримали з благодійного фонду. Надалі ми пропонуємо небайдужим фізичним та юридичним особам співпрацю для продовження цієї справи. Ми дуже глибоко відчували ту проблему, яка наразі існує в медичній галузі, що змушує нас не зупинятися на досягнутому й реалізовувати проект «Лелеки» в інших областях України.

Станіслав Ткаченко:

— Насамперед дякую колективу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», спільно з яким ми змогли реалізувати проект «Лелеки», та співробітникам компанії SMARTLINE, які підтримали ініціативу його створення. Мені довелося побачити відділення інтенсивної терапії для недоношених дітей у приватній лікарні. Я зрозумів, що далеко не кожний пологовий будинок оснащений таким сучасним обладнанням, яке значно підвищує рівень діагностичних можливостей лікаря і, як наслідок, дає можливість вибрати більш раціональну лікувальну тактику. Це стало поштовхом до проведення дослідження забезпеченості медичних установ необхідною апаратурою та ліжко-місцями. Проаналізувавши отримані дані, ми вирішили розпочати реалізацію проекту з Києва, а в подальшому поширити його й на інші обласні центри.

Зараз в Україні дуже складний період. Українська система охорони здоров'я потребує матеріальної допомоги, причому не стільки лікарям, скільки пацієнтам. Державне фінансування медичної сфери не в змозі покрити всі необхідні витрати. У безцінного здоров'я є своя ціна. Завдяки внескам небайдужих людей рятується не одне життя, тому що для надання кваліфікованої медичної допомоги далеко не завжди достатньо знань лікаря. Високоякісна апаратура та лікарські препарати є важливими компонентами комплексної допомоги пацієнтам. У сучасних реаліях значну роль відіграє підтримка благодійних фондів. Проект «Лелеки» — приклад тієї благодійності, якої в Україні не вистачає. Добрі справи мають стати звичними для кожного українця, і тоді ми побачимо позитивні зміни в нашій державі.

Підготувала Ілона Цюпа

III Международный конгресс по инфузионной терапии: современные достижения и перспективы

6-7 октября в Киеве состоялось одно из наиболее масштабных и ожидаемых в медицинском сообществе Украины событие – III Международный конгресс по инфузионной терапии. Организаторами мероприятия выступили Министерство здравоохранения (МЗ) Украины, Национальная академия медицинских наук (НАМН) Украины, ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины», Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого и Львовский областной фонд развития гематологии.

В этом году в мероприятии приняло участие рекордное количество специалистов здравоохранения – около 3 тыс. врачей и более 500 медицинских сестер. Научная программа конгресса была представлена информативно насыщенными докладами, дискуссиями, практическими мастер-классами, презентациями новых продуктов; выступили представители Польши, Германии, Азербайджана, Грузии, Беларуси, Казахстана, Молдовы, президент НАМН Украины В.И. Цымбалюк, президент Ассоциации анестезиологов Украины Ф.С. Глумчер, президент Ассоциации медицинских сестер Украины В.А. Заболотнов и другие ведущие специалисты.

Инфузионная терапия в настоящее время является одним из важнейших лечебных мероприятий, призванных решать широкий круг медицинских задач. Ни одна из современных методик интенсивной терапии и реанимации не обходится без применения инфузии. Потому неудивительно, что конгресс объединил в своей работе специалистов более чем из 30 различных областей медицины. За два дня плодотворной работы было заслушано около 60 докладов, научная тематика которых охватывала широкий спектр вопросов применения инфузионной терапии.

Первая сессия конгресса была посвящена общим принципам инфузионной терапии. О перспективах развития трансфузиологии рассказал доктор медицинских наук, профессор В.Л. Новак. Большой резонанс вызвал доклад кандидата медицинских наук А.А. Галушко, в котором был представлен проект давно ожидаемого национального протокола по инфузионной терапии. Доклад академика НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора В.Г. Майданника был посвящен особенностям применения инфузионной терапии в педиатрии.

Рассматривались актуальные вопросы использования инфузионной терапии в различных областях медицины: на этапах медицинской эвакуации раненых; в терапии боли, интоксикационного синдрома; при коррекции нарушений микроциркуляции, сепсисе и критических состояниях.

Несколько выступлений затронули проблемы инфузионной антибиотикотерапии. В частности, профессор З. Рыбицкий (клиника анестезиологии и инфузионной терапии Военно-медицинского института Варшавы, Польша) представил современные рекомендации по использованию антибиотиков в условиях глобального снижения эффективности антибактериальных средств и роста резистентности микроорганизмов к ним.

Заведующий отделением анестезиологии, интенсивной терапии и лечения боли Университетского госпиталя г. Франкфурта, профессор К. Захаровский (Германия) рассмотрел новую концепцию ведения крови пациента (Patient Blood Management) – разработанный на основе принципов доказательной медицины междисциплинарный подход к оптимизации лечения пациентов, нуждающихся в переливании крови.

Крайне актуальный вопрос безопасности инфузионной терапии стал темой доклада генерального директора Государственного экспертного центра МЗ Украины, кандидата медицинских наук О.В. Матвеевой.



Современные данные об основах водно-электролитного баланса изложил доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидат медицинских наук М.В. Бондарь.

– В организме человека вода выполняет фундаментальные функции, являясь как средой для осуществления обмена веществ, так и непосредственным его участником. Электролиты организма (калий, натрий, магний, кальций, хлор, фосфор) определяют мембранный потенциал клеток, отвечая таким образом за функциональную активность клеток, тканей и органов.



В разделе, посвященном производственной и клинической трансфузиологии, были рассмотрены особенности выбора инфузионных препаратов с точки зрения патофизиологии, их возможные побочные действия, влияние на систему гемостаза и микроциркуляцию.

Большой интерес вызвал ряд докладов на тему: «Использование цельной крови: за и против». По их окончании в ходе обмена мнениями участники достигли консенсуса в том, что, несмотря на новые подходы к решению проблемы выбора кровезаменителей, вопрос об использовании прямого переливания крови остается дискуссионным и требует междисциплинарного обсуждения трансфузиологами, анестезиологами и другими специалистами.

Особенностям коррекции метаболических нарушений у беременных женщин с гипоксическими расстройствами (ГР) был посвящен доклад кандидата медицинских наук А.Ю. Лиманской (родильное отделение для беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев).

– ГР во время беременности могут развиваться на фоне целого ряда состояний, среди которых – врожденные и приобретенные пороки сердца с сердечной недостаточностью (СН) и анемией, системная красная волчанка, артериальная гипертензия (АГ) и др.

Реакциями плода на гипоксию могут стать антенатальная гибель, задержка внутриутробного развития, низкая масса тела при рождении. Существует ряд исследований, указывающих, что у таких детей в дальнейшем наблюдается повышенный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), АГ, СН, раннего атеросклероза, ожирения, метаболического синдрома.

Эндотелиальная дисфункция сопряжена с нарушениями здоровья матери (преэклампсия, преждевременные роды, повышенный риск развития ИБС, АГ, сахарного диабета) и плода (рождение маловесного, недоношенного ребенка, опасность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни). В группе беременных высокого риска ГР вследствие наличия патологии основными патогенетически обоснованными профилактическими мероприятиями являются профилактика эндотелиальной дисфункции и устранение анемии.

Коррекцию ГР у беременной женщины целесообразно начинать с лечения основного заболевания, которое должно дополняться терапией сопровождения (препараты аргинина) и взвешенной коррекцией железодефицитной анемии – ЖДА (комбинация перорального железа (III) гидроксид полимальтозата и внутривенных форм железа). Применение терапии сопровождения позволяет благоприятно влиять на продукцию предшественников эндотелиоцитов, что на сегодня является надежным маркером эффективности коррекции эндотелиальной дисфункции. Быстрый эффект в коррекции ЖДА при беременности может быть получен только при внутривенном применении сахарата железа. В группах беременных высокого риска преимущество должно отдаваться неионным препаратам железа, как не вызывающим и не усугубляющим оксидативный стресс, имеющий место у беременных с заболеваниями сердца и сосудов, эндотелиальной дисфункцией.





Применение представленного подхода позволяет минимизировать перинатальные и акушерские осложнения, а также снизить отдаленные негативные последствия реализации фетального программирования при внутриутробной гипоксии.

Большое внимание на конгрессе было уделено современным техническим достижениям в области инфузионной терапии. В докладах **кандидатов медицинских наук Е.В. Грижимальского и Л. Лурье** были представлены инновационные устройства для доставки инфузионных препаратов, а также современные информационные технологии, применяемые в практике.

Впервые в рамках конгресса по инфузионной терапии проходила секция для медицинских сестер, которую посетили около 800 участников. Доклады, представленные вниманию слушателей, содержали как теоретические сведения о водно-электролитном балансе, видах инфузионных препаратов, так и практические рекомендации относительно тактики поведения медицинской сестры при гемотрансфузиях, реанимационных мероприятиях. Особое внимание уделили важным аспектам безопасности медсестер и пациентов при проведении инфузионной терапии, контролю успешности и результативности проводимой инфузии.

После теоретической части секции были проведены три уникальных мастер-класса, на которых участники получили практические навыки, имели возможность ознакомиться и поработать с тренажерами для установки инфузионных канюль, инфузионными насосами, куклами-моделями для проведения реанимационных мероприятий и другими инструментами. Современные инфузионные системы обеспечивают автоматическое растворение препаратов и их дальнейшую инфузию, что значительно упрощает работу медсестры. В настоящее время эти системы используются достаточно редко в связи с их высокой стоимостью, однако полученные практические навыки, несомненно, важны. На посетивших секцию медицинских сестер участников произвели впечатление масштабность, техническое оснащение и объем полезной в практическом плане информации.

Доклады, мастер-классы, лонч-события, дискуссии — вот далеко не полный перечень мероприятий в рамках конгресса. Также вниманию слушателей были представлены стендовые доклады. В частности, результаты скрининга донорской крови и ее компонентов в разрезе вирусной безопасности гемотрансфузий были представлены **коллективом авторов из ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины» (В.Л. Новак, Н.О. Шурко, А.М. Мыськив).**

Плазму для фракционирования заготавливают лицензированные государственные учреждения — центры крови (ЦК) и станции переливания крови (СПК). Сегодня классический метод фракционирования по Кону комбинируют с хроматографическим. Однако если еще недавно основное внимание уделялось методам очистки и сохранения активности препаратов крови, то сегодня на передний план выходит вопрос вирусной безопасности.

Нами были использованы данные областных ЦК и СПК за 2015 г., касающиеся отбора доноров и результатов их обследования на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций.

В теории современные препараты крови обладают высокой удельной активностью, не вызывают аллергических

реакций и появления ингибиторных антител, обеспечивают высокий уровень вирусной безопасности. Однако анализ карт доноров показал, что ВИЧ-инфекция обнаруживается в 0,01% донаций от кадровых доноров и в 0,08% от резервных. Аналогичные цифры для гепатита В — 0,2 и 0,8%; гепатита С — 0,2 и 0,8%, сифилиса — 0,2 и 0,7%. Эти данные убедительно демонстрируют важность проведения скрининга донорской крови и ее компонентов.

Внедрение 6-месячной карантинизации донорской плазмы требует значительных материальных и финансовых затрат. В подавляющем большинстве ЦК и СПК скрининг донорской крови проводится исключительно методом иммуноферментного анализа, позволяющим определять только антитела к инфекциям при достаточной их концентрации. Только несколько ЦК в Украине имеют возможность проводить обследование иммунохемилюминесцентным методом, лишь в 2 ЦК доступен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Важно отметить, что эти диагностические методики позволяют получить прямой результат — идентифицировать антиген, а не только антитело, что, безусловно, является важнейшим преимуществом.

Хотелось бы отметить, что без повсеместного внедрения в ЦК и СПК методик иммунохемилюминесценции и ПЦР гарантировать инфекционную безопасность компонентов донорской крови и препаратов плазмы практически невозможно.



Возможностям оптимизации медикаментозной терапии нестабильной ИБС с использованием препаратов метаболического действия посвятила свой доклад **доцент кафедры кардиологии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук И.В. Давыдова.** В ходе этого выступления был сделан акцент на терапию эндотелиальной дисфункции как одной из ключевых причин развития ИБС. Коррекция эндотелиальной дисфункции может быть достигнута с помощью донаторов оксида азота (NO) — универсального фактора вазодилатации. Единственным субстратом для синтеза NO клетками эндотелия является левовращающий изомер аминокислоты аргинина — L-аргинин. Первая попытка применения L-аргинина при остром инфаркте миокарда (ОИМ) показала хорошую переносимость и статистически достоверную, но положительную тенденцию к снижению

частоты повторных сердечно-сосудистых событий в этой группе пациентов. На сегодняшний день накоплена убедительная доказательная база в пользу того, что уровень L-аргинина у лиц с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями снижается, а его введение извне улучшает функцию эндотелия как у здоровых лиц, так и у пациентов с ИБС. Метаанализ 13 контролируемых исследований с участием 3629 пациентов показал, что раннее применение L-карнитина при ОИМ ассоциируется со снижением уровня смертности от любых причин на 27% ($p=0,05$), риска желудочковых аритмий на 65% ($p<0,0001$) и частоты приступов стенокардии на 40% ($p<0,0001$) по сравнению с группами плацебо или контроля (J.J. Di Nicolantonio et al., 2013). В Украине зарегистрирован препарат отечественного производителя «Юрия-Фарм» Тиворель, являющийся донатором NO с усиленным комплексным действием на патогенез ИБС. В 1 мл инфузионного раствора содержится 42 мг аргинина гидрохлорида и 20 мг L-карнитина. Таким образом, Тиворель объединяет положительные эффекты двух аминокислот, которые имеют значение как при хронической ИБС, так и при остром коронарном синдроме. Показания к назначению препарата Тиворель включают ОИМ, состояние после перенесенного ИМ, стенокардию.

Хочется отметить не только научную ценность III Международного конгресса по инфузионной терапии. На мероприятии царила дружественная праздничная атмосфера. Говоря об общем впечатлении о событии, участники отмечали хорошую организацию, интересный формат подачи материала, большое количество познавательной информации для практических врачей. Важно также, что, по мнению зарубежных коллег, по техническому уровню проведения, научной и практической ценности конгресс не уступал аналогичным зарубежным мероприятиям. Отвечая на вопросы журналистов, профессор К. Захаровский подчеркнул, что приятно наблюдать за новым поколением врачей, стремящихся путем тяжелой и упорной работы восполнить существующий пробел между Украиной и Европой и вывести научную базу и техническую оснащенность оказания медицинской помощи на международный уровень.

По словам Главы оргкомитета мероприятия, доктора медицинских наук Б.А. Кондрацкого, организаторы конгресса приложили немало усилий, чтобы сделать мероприятие максимально интересным, познавательным, наполненным информацией, необходимой в практической работе. И огромное количество участников, которое удалось собрать, говорит о том, что поставленная цель достигнута. Такие события не только несут новые знания, но и вдохновляют участников на самообразование, развитие, подтверждают необходимость идти в ногу со временем и соответствовать международным научно-практическим стандартам.

Обширная тематика докладов и материалов, представленных в ходе конгресса, лишний раз свидетельствует о том, что инфузионная терапия — многогранная наука, применение которой находит в своей клинической практике врач абсолютно любой специальности. Активность участников мероприятия, разгоревшиеся дискуссии и живой интерес аудитории — еще одно тому подтверждение.

Подготовила **Александра Меркулова**



Грандазол®: рациональная этиотропная антибиотикотерапия в акушерской практике

17-18 ноября 2016 года в г. Киеве в рамках Европейского дня рационального использования антибиотиков состоялась Международная научно-практическая конференция «Инфекционный контроль и антимикробная резистентность», в ходе которой обсуждались пути решения актуальных проблем инфекционного контроля и антимикробной резистентности, а также вопросы, связанные с реализацией Соглашения об ассоциации Украина – ЕС и подготовкой Стратегического плана действий Украины по антимикробной резистентности в медицине.

В рамках мероприятия было рассмотрено множество актуальных тем, касающихся современной антибиотикотерапии. Наше внимание привлек доклад **главного специалиста Городского управления здравоохранения г. Киева по вопросам акушерской реанимации, заведующего курсом акушерской анестезиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Руслана Афанасьевича Ткаченко**, посвященный рациональной антибактериальной терапии в практике акушера-гинеколога.

— Вопрос рациональной антибактериальной терапии в акушерской практике в течение уже многих десятилетий не теряет своей актуальности. Если еще до первой половины XX века — в период до пенициллиновой эры — эта проблема касалась создания препаратов, которые могли бы защитить человеческий организм от жизнеугрожающего влияния агрессивных микроорганизмов, то сегодня вопрос открылся нам с другой стороны. Бактерии «научились» противостоять действию этих веществ, в связи с чем появился новый термин — «антибиотикорезистентность». Возникшая ситуация послужила стимулом для активизации исследований в сфере антибиотикорезистентности штаммов микроорганизмов.

Акушерство является разделом медицины, где от врача зависит жизнь сразу двух пациентов — матери и ребенка. Двойная ответственность обязывает медицинского работника выполнять все манипуляции предельно осторожно, а лечебную тактику обдумывать более тщательно. Однако знаний врача далеко не всегда было достаточно для спасения жизни пациентки. До открытия Александром Флемингом пенициллина в 1929 г. во всем мире была распространена родильная горячка, или родильная лихорадка (собирательный термин, обозначающий заболевания инфекционного генеза, при которых заражение происходило во время родов). Первые упоминания об этом осложнении встречаются еще в работах Гиппократов. Из-за несоблюдения акушерами элементарных правил асептики и антисептики от инфекционных заболеваний умирало большое количество женщин. Только после 1880-х годов, когда начали широко использоваться антисептические средства, частота родильной горячки значительно уменьшилась, но регистрировались случаи развития гнойных послеродовых осложнений: кольпита, эндометрита, параметрита, периметрита и в конечном итоге — сепсиса.

Отойдём от исторических данных и проанализируем современную ситуацию. Материнская смертность в мире остается на очень высоком уровне. И даже при наличии антибиотиков и современной аппаратуры не удалось выполнить задачу Всемирной организации

здравоохранения (ВОЗ) — снизить уровень материнской смертности к 2000 г. в два раза (относительно показателя 1970 г. — 500 тыс. случаев). Даже в 2010 г. материнская смертность составила 287 тыс. случаев, что гораздо выше предполагаемого уровня.

Ситуация в Украине складывается не лучшим образом. Согласно данным ГУ «Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины», в 2014 г. частота материнской смертности увеличилась до 14 случаев на 100 тыс. населения по сравнению с 11,5 — в 2013 г. В ходе оперативного мониторинга отмечена отрицательная динамика этого показателя, который в 2015 г. составил уже 16,53 случая на 100 тыс. населения. Относительно структуры причин материнской смертности в последнее десятилетие картина несколько изменилась. Если септические осложнения в 2014 г. занимали третье место после экстрагенитальной патологии и кровотечений, то сегодня они находятся на второй позиции. По данным ВОЗ, в мире регистрируются около 6 млн 900 тыс. случаев развития сепсиса у матерей в год. Летальность в акушерской практике вследствие тяжелого сепсиса составляет 7-17%, по причине септического шока — 28-33%.

Динамика материнской смертности вследствие возникновения гнойных осложнений основательно изучалась в США. Результаты исследования шокируют: из 2758 родов в 30,8% случаев зарегистрировано развитие тяжелого сепсиса, в 3,2% — летальный исход. Если за период 1998-2000 гг. частота сепсиса составляла 6,5 случая на 100 тыс. родов, то в 2007-2008 гг. — 13,8 на 100 тыс. Наиболее распространенными акушерскими инфекциями являются (D.S. Yoko et al., 2001):

- инфекции мочевых путей;
- внутриамниотическая инфекция;
- послеродовый эндометрит;
- послеоперационные раневые инфекции, связанные с эндогенной флорой желудочно-кишечного тракта, влажной или кожи.

В новом тысячелетии наблюдается рост устойчивости бактерий к имеющимся в арсенале врачей антибиотикам, в том числе и в акушерской практике.

Бактериальные инфекции преимущественно имеют полимикробную этиологию и представляют собой смешанные аэробно-анаэробные штаммы. Наиболее часто встречаются: грамположительные кокки (стрептококки, энтерококки и стафилококки), грамотрицательные аэробы (*Escherichia coli*), грамотрицательные анаэробы (*Bacteroides bivius*), анаэробные кокки (*Peptococcus* и *Peptostreptococcus*), а также наиболее распространенный изолят из хирургического локуса — *Ureaplasma urealyticum* и из локуса инфекций кожи и мягких тканей — *Staphylococcus spp.*, *Enterococci spp.* (W. Dale et al., 2013).

Возбудители инфекционных заболеваний в акушерстве имеют свои особенности: стрептококк и кишечная палочка к 2013 г. у беременных стали менее чувствительными ко многим используемым противомикробным препаратам, а стрептококки — к клиндамицину и эритромицину (до 49,51%). Клиническая практика также демонстрирует, что в последнее время значительно уменьшилась чувствительность кишечной палочки к цефалоспорином и фторхинолонам.

В то же время *Staphylococcus aureus*, в зависимости от штамма, также нечувствителен ко многим широко применяемым антибактериальным препаратам:

- штамм метициллин-чувствительный (MSSA) — пенициллин-резистентный, что связано с выработкой фермента пенициллиназы;
- штамм метициллин-резистентный (MRSA) — устойчивый к полусинтетическим пенициллинам, в том числе к метициллину, цефалоспорином, карбапенемам;
- гликопептид-резистентные (GISA) и ванкомицин-резистентные штаммы (VRSA) — гетерорезистентные к ванкомицину.

Очень важно учитывать эти данные при проведении эмпирической антибактериальной терапии. В США были выполнены исследования с целью изучения носительства MRSA у беременных. Среди 5732 матерей, родивших 5804 детей, у 14,5% был выделен *S. aureus*, из них у 24,3% — штамм MRSA.

К сожалению, в настоящее время в Украине в 50% случаев антибактериальные средства назначают необоснованно. В результате в XXI веке — в эру антибиотиков — инфекционные заболевания являются причиной большого количества летальных исходов. Резистентные микроорганизмы распространяются значительно быстрее, чем ученые успевают синтезировать новые эффективные антибиотики.

Что же можно порекомендовать врачу в экстремальной ситуации, когда важна каждая минута? Рациональный подход к назначению антибиотикотерапии предполагает максимально раннее начало интенсивного эмпирического лечения антибиотиками широкого спектра действия. Мониторинг эффективности терапии необходимо проводить ежедневно в течение 3-5 сут. Своевременность назначения этиотропного лечения у пациенток с сепсисом, перитонитом, менингитом или другими тяжелыми септическими заболеваниями достоверно снижает риск летального исхода.

В комплекс эмпирической терапии можно включать гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин), эффективные при MRSA-инфекции, однако их применение ограничено. Использование данных препаратов ассоциируется с высокой нефротоксичностью, поскольку они аккумулируются в просимильных каналах



Р.А. Ткаченко

почек и приводят к некрозу клеток (в 42,7% случаев). Ванкомицин выпускается только в форме раствора для парентерального введения, что значительно снижает удобство его применения.

Линезолид — антимикробный препарат класса оксазолидинонов, зарекомендовавший себя как более эффективный в сравнении с ванкомицином в отношении штаммов MRSA и MSSA (на 33-39%). В Украине линезолид представлен препаратом Линелид® (ТОВ «Юрия-Фарм»), который широко используют для эмпирической антибиотикотерапии госпитальных инфекций (пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей, включая диабетическую стопу и остеомиелит, бактериемии) и целенаправленно — для лечения заболеваний, вызванных *S. aureus* (включая MRSA), энтерококками, в том числе *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, проявляющими устойчивость к ванкомицину.

Преимущества лекарственного средства Линелид® по сравнению с ванкомицином:

- эффективность с целью элиминации метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*;
- более низкие показатели смертности и более успешная эрадикация возбудителей у больных с бактериемией при эмпирической терапии;
- редкие случаи резистентности (только у энтерококков).

Для лечения тяжелых заболеваний, вызванных грамотрицательными микроорганизмами (легочная и внутрибрюшная инфекция, сепсис), в качестве этиотропной терапии применяют меропенем, имипенем, цефепим. Однако следует учитывать, что у бактерий, образующих биопленки, чувствительность к этим лекарственным средствам значительно ниже. Инновационным препаратом данного класса является дорипенем, который оказался более эффективным по сравнению со своими предшественниками.

В таких случаях наиболее целесообразным считается применение фторхинолона в сочетании с метронидазолом. На эффективность данной комбинации при лечении тяжелых заболеваний инфекционного генеза в стационарной терапии указывается в большинстве известных рекомендаций: UK National Guideline for the PID Management (Великобритания, 2003, 2009), CDC PID Management Guide (США, 2010), Российских национальных рекомендаций по диагностике воспалительных заболеваний органов малого таза (2011) и European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease (2012).

Среди комбинированных лекарственных средств на фармацевтическом рынке особого внимания заслуживает

отечественный препарат Грандазол® производства ТОВ «Юрія-Фарм», в состав которого входят 5 мг орнидазола и 2,5 мг левофлоксацина гемигидрата.

Левофлоксацина гемигидрат – синтетическое антибактериальное средство группы фторхинолонов III поколения. Фармакологическое действие связано с ингибированием фермента ДНК-гиразы (топоизомеразы II и IV), что приводит к нарушению сшивания нити ДНК и делению клеток, а в дальнейшем – к гибели самой бактерии. Левофлоксацин – вещество быстрого действия, его биодоступность составляет 100%, а максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 ч после применения. Кроме того, он обладает широким спектром действия: на грамположительные, грамотрицательные, неферментирующие, анаэробные бактерии, а также атипичные микроорганизмы, такие как *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma spp.*

Орнидазол – антимикробное и антипротозойное средство, действие которого подобно таковому метронидазола и других 5-нитроимидазолов (за счет проникновения препарата в микробную клетку происходит дегидратация ДНК, нарушаются процессы репликации и транскрипции). Орнидазол эффективен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а также некоторых анаэробных бактерий, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* и *Clostridium spp.*, *Fusobacterium*, и анаэробных кокков. Оказывает антипротозойное действие в отношении *Balantidium coli*, *Blastocystis hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas foetus*, *Giardia intestinalis* и *Entamoeba histolytica*. Особенностью орнидазола является то, что к нему достаточно редко развивается резистентность (П.Д. Фомин, 2012). Еще одно преимущество орнидазола – высокий показатель биодоступности (90%) и достижения максимальной концентрации в плазме крови (в течение 3 ч).

Комбинация указанных действующих веществ перекрывает практически весь спектр патогенных для человека микроорганизмов, что подтверждает оптимальность выбора препарата Грандазол® в качестве средства первой линии при проведении рациональной эмпирической антибиотикотерапии в условиях дефицита времени для ожидания результатов бактериального посева.

Эффективность применения комбинированного средства Грандазол® в сравнении с раздельным введением действующих веществ (орнидазола и левофлоксацина) с целью профилактики гнойно-септических осложнений после перенесенных абдоминальных хирургических вмешательств была изучена в клиническом исследовании А.И. Пойды, И.А. Яремчука, Н.Д. Кучера, В.А. Дубовой (2016).

Пациентов отбирали путем прямой слепой рандомизации. В исследовании приняли участие 122 больных, которые были разделены на две группы. Каждая из групп состояла из основной и контрольной подгрупп; последней назначали левофлоксацин и орнидазол раздельно в эквивалентной дозировке. Пациенты первой основной подгруппы получали в качестве антибактериальной терапии раствор Грандазол® 1 раз в сутки на протяжении 3-7 дней (в зависимости от тяжести патологии). Во второй основной

подгруппе также назначали Грандазол®, но с дополнительным введением левофлоксацина (для достижения суточной дозы препарата) в течение 5-7 дней. Клинический эффект оценивали по критериям стабилизации лабораторных показателей, общего состояния больных и послеоперационной раны, частоте развития гнойно-септических осложнений.

В первой основной подгруппе положительный клинический эффект в виде очищения послеоперационной раны от гнойного содержимого, исчезновения симптомов интоксикации, нормализации температуры тела и лабораторных показателей в течение первых 3 суток отмечен в 28 (90,3%) случаях, в первой

контрольной группе – в 28 (87,5%). Во второй группе эти показатели были ниже: в основной подгруппе положительная динамика достигнута у 23 (76,7%), в контрольной – у 21 (72,4%) пациента.

Полученные данные позволяют утверждать, что одновременное введение левофлоксацина и орнидазола в составе комбинированного раствора для инфузий Грандазол® является более рациональным, чем их раздельное применение. Благодаря выбору такой схемы терапии появляется возможность не только произвести элиминацию возбудителя, но и минимизировать риск развития аллергических реакций и побочных

эффектов, особенно со стороны печени и почек, что достигается путем снижения суточной дозы препарата.

Таким образом, в случае возникновения бактериально-ассоциированной патологии необходимо действовать быстро и четко, чтобы избежать неблагоприятных последствий. Комбинированный препарат Грандазол® целесообразно использовать в качестве стартовой антимикробной терапии, поскольку широкий спектр его действия обеспечивает высокую антибактериальную эффективность, что подтверждается результатами клинических исследований.

Подготовила **Илона Цюпа**



Мистецтво ефективних антибіотиків

Левофлоксацин — 500 мг
Орнідазол — 1000 мг



• Найширший спектр дії

• 1 введення на добу

• Універсальний для лікування і профілактики

• Ефективний при мікст-інфекції в якості монотерапії

• Вирішує «проблему вибору» при емпіричному призначенні АБ терапії

ЮРІЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013





Екстрагенітальна патологія та вагітність: ПРАКТИКУМ

А.Ю. Лиманська, к. мед. н., ведучий научный сотрудник,
Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор,
руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии,
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Головная боль при беременности

Головная боль напряжения и мигрень являются самыми распространенными видами головной боли (30-78% и 15% соответственно). По данным ВОЗ, первичная головная боль находится в целом на 10-м месте среди всех состояний, приводящих к утрате работоспособности, а у женщин – на 5-м. У 16% пациентов эпизодическая головная боль напряжения переходит в хроническую форму. Экономический ущерб в странах Западной Европы и Северной Америки из-за потери трудоспособности, связанной с головной болью, исчисляется суммой в 17-20 млрд долларов в год. На сегодняшний день наблюдается тенденция к росту заболеваемости головной болью у лиц молодого возраста.

Международное общество головной боли (International Headache Society) определяет мигрень как пульсирующую головную боль одностороннего характера, ассоциирующуюся с тошнотой, чувствительностью к свету, звукам и поворотам головы.

В более широком смысле эту патологию можно рассматривать как наследственное заболевание, в котором физиологические изменения (как внешние, такие как изменение погодных условий, или внутренние, такие как изменения в структуре сна) часто вызывают стереотипные приступы с признаками мигрени, определенными выше. Мигрень выявляется в три раза чаще у женщин, чем у мужчин, при этом самые высокие показатели ее распространенности у женщин приходятся на активный фертильный возраст, достигая максимума (27%) в возрасте 41 года. На сегодняшний день нет доказательств, что мигрень сама по себе влияет на фертильность или течение беременности, но качество жизни у беременных с мигренью существенно ухудшается.

По данным некоторых исследователей, мигрень и головная боль напряжения у беременных являются факторами риска развития артериальной гипертензии и преждевременных родов (F. Facchinetti и соавт., 2009). Беременность может спровоцировать возникновение заболеваний, сопровождающихся головной болью (преэклампсия, тромбоз мозговых артерий, компрессия головного мозга в результате наличия опухолей). Актуальными сегодня является быстрая диагностика патологии и адекватный выбор лечебной и акушерской тактики лечения головной боли у беременных ввиду большой медицинской и социальной значимости проблемы.

Антифосфолипидный синдром (АФС) определяется наличием антифосфолипидных антител (АФЛА), связанных с повышенным риском тромбоза или рецидивирующих спонтанных аборт. Наиболее серьезные осложнения могут быть при вторичном АФС на фоне воспалительных системных аутоиммунных заболеваний. В исследованиях, проводимых в неврологических клиниках, обнаружено, что именно мигрень, а не головная боль всех видов, в значительной степени связана с АФЛА у пациентов с системной аутоиммунной патологией. При этом, у пациенток с системной красной волчанкой (СКВ) головная боль в значительной степени связана с положительными титрами АФЛА. Также в этой группе значительно чаще отмечались церебральные ишемические поражения.

Во время беременности женщина может испытывать много проблем со здоровьем. Например, головная боль во время беременности возникает достаточно часто, в разное время суток и по разным причинам. Как ни странно, но участвующая головная боль у женщины может быть признаком беременности, о которой она еще не знает.

Более 80% женщин рано или поздно жалуются на головную боль во время беременности. Если даже до беременности женщина была абсолютно здорова, то во время вынашивания ребенка у нее появляется головная боль. Иногда она становится настолько сильной, что ее сложно терпеть. Головная боль может возникнуть в любой момент во время беременности, но она, как правило, наиболее часто отмечается в течение I и III триместров.

Существуют факторы, способные провоцировать головную боль в период беременности.

1. Гормональные изменения: состояние нервной системы зависит от гормонального статуса женщины, то есть от количества и качества продуцируемых гормонов.

2. Гипотония во время беременности связана с преобладанием прогестерона над другими гормонами; вазодилатирующее действие прогестерона приводит к снижению артериального давления, гипоксии головного мозга и, как следствие, к головной боли.

3. Артериальная гипертензия и преэклампсия вызывают головную боль в результате генерализованного спазма сосудов и нарушения кровообращения в центральной нервной системе.

4. Пищевые факторы – холодная еда или употребление в пищу продуктов, содержащих тирамин и фениламин (азотистые соединения, способные влиять на состояние сосудов), могут вызывать приступы головной боли; беременным, имеющим склонность к проявлению мигренозной головной боли, следует проявить осторожность в потреблении следующих продуктов: шоколада, орехов, йогуртов, куриной печени, авокадо, цитрусовых, бананов, консервированных и маринованных продуктов, блюд японской кухни, чая, кофе, колы, соевых, красного вина, сыра.

5. Голодная головная боль возникает в результате снижения уровня глюкозы в крови и нарушения поступления питательных веществ в головной мозг.

6. Избыточный вес.

7. Зрительное напряжение или длительное вынужденное нахождение в одном и том же неудобном положении.

8. Аллергические реакции.

9. Обезвоживание организма.

10. Обострение хронических заболеваний – позвоночника, особенно остеохондроза, в связи с увеличением

нагрузки во время беременности, статические и динамические нагрузки нередко вызывают головную боль; нейроциркуляторная астенция как причина вазоспазма и как следствие появления ощущения тяжести в голове, лабильности настроения и головной боли.

11. Возникновение инфекционных и иных заболеваний, таких как: менингит, энцефалит, синусит, пиелонефрит, гломерулонефрит и некоторая офтальмологическая патология; характерными проявлениями этой головной боли являются ее интенсивность и отсутствие эффекта от обезболивающих препаратов.

12. Стрессовый фактор. Лабильность нервной системы, спады и подъемы настроения, волнение, психоэмоциональное напряжение, депрессивное состояние – все это может стать причиной головной боли.

13. Изменение погодных условий. При беременности колебания атмосферного давления могут привести к появлению головной боли.

14. Физические раздражители – мерцающий свет, шум, резкие запахи.

15. Головная боль выходного дня. При более продолжительном, чем обычно, дневном сне причиной головной боли может стать, например, венозный застой.

16. Микроклимат в помещении: слишком сухой или теплый воздух, много табачного дыма.

Самой распространенной формой головной боли при беременности является мигрень, которая сопровождается нарушением зрения, желудочно-кишечными расстройствами, тошнотой, рвотой, фотореакцией, различными вестибулярными нарушениями.

В США 28 млн человек в возрасте от 12 лет страдают мигренью,



А.Ю. Лиманская



Ю.В. Давыдова

из них 21 млн — женщины 25-55 лет. Примерно в 25% семей один из ее членов страдает мигренью.

Особенностью мигренозной боли, как известно, является сильная, пульсирующая боль, преимущественно гемикrania, часто с предшествующей аурой и выраженной фотореакцией.

Примечательно, что около 15% женщин, никогда раньше не испытывающих приступов мигрени, впервые сталкиваются с ней именно с наступлением беременности. С другой стороны, наблюдаются случаи, когда во время беременности у женщины полностью прекращаются приступы мигрени. В таком случае это связано с изменениями гормонального статуса и отсутствием овуляции и месячных.

Возникновение мигрени у женщин под влиянием гормональных изменений возможно на протяжении всего менструального цикла. Положительное влияние беременности на мигрень наблюдается у 55-90% женщин в период гестации, независимо от типа мигрени. Облегчение симптомов головной боли при беременности и их возможное ухудшение после родов,

Американская академия неврологии рекомендует выполнять сканирование головного мозга в следующих случаях (при беременности рекомендовано выполнение только магнитно-резонансной томографии)

- если при наличии головной боли возник неврологический дефицит или любые, даже кратковременные, изменения в неврологическом статусе;
- если головная боль имеет атипичные проявления и не укладывается в строгие рамки установления диагноза мигрени;
- если есть доказанный иммунодефицит;
- впервые возникшая внезапная сильная головная боль у женщин.

вероятно, связаны с равномерно высокими и стабильными уровнями эстрогенов во время беременности и быстрого их спада после родов.

Еще одна разновидность головной боли у беременных — это головная боль напряжения. Как правило, она отличается средней интенсивностью, в отличие от мигрени чаще

охватывает всю голову. Боль напряжения сжимает голову, как обруч, или вызывает тянущие ощущения; возникает преимущественно в результате стресса или перенапряжения.

надо обратиться к неврологу для конкретного обследования.

Первоочередная терапия при беременности — немедикаментозная (релаксация, сон, массаж). Для лечения острых приступов мигрени препаратом выбора считается парацетамол (1000 мг) предпочтительно в виде суппозиториев. В таблице приведены данные о возможности применения ряда препаратов для лечения головной боли при беременности.

Риски, связанные с использованием аспирина (ацетилсалициловой кислоты) и ибупрофена считаются относительно низкими, если препараты принимаются эпизодически и их прием исключен в последнем триместре.

Информация о безопасности лечения триптанами при беременности имеется только для нескольких препаратов этой группы (суматриптан, наратриптан и ризатриптан). По данным информационных баз, содержащих сведения об исходах беременности у женщин, получавших данные препараты, не выявлено фактов, свидетельствующих о серьезных рисках для матери и плода. При применении некоторых триптанов (суматриптан, золмитриптан, наратриптан) на сегодняшний день имеется вероятность небольшого увеличения частоты преждевременных родов, поэтому при тяжелой мигрени в исключительных случаях триптаны допустимы. Тем не менее данные об использовании триптанов продолжают накапливаться и еще нет достаточных доказательств безопасности использования триптанов во время беременности.

Дигидроэрготамин и эрготамина тартрат противопоказаны беременным женщинам.

Головную боль однозначно нельзя терпеть, ее надо грамотно диагностировать, дифференцировать и лечить.

Таблица. Профиль безопасности препаратов для лечения головной боли во время беременности и в период грудного вскармливания			
Препарат	Риск для плода		Грудное вскармливание
	FDA	TERIS	
Парацетамол	B	Нет	Осторожность
Дигидроэрготамин	X	Минимальный	Противопоказан
Эрготамин	X	Не определен	Противопоказан
агонисты 5-HT _{1A} -рецепторов	C	Не определен	Можно сочетать
Аспирин	C	Минимальный	Сочетается
Кофеин	B	Нет	Сочетается
Ибупрофен	B	Минимальный	Сочетается
Напроксен	B	Не определен	Сочетается
Кодеин	C	Вряд ли возможен	Сочетается
Петидин	B	Вряд ли возможен	Сочетается
Морфин	B	Вряд ли возможен	Сочетается
Преднизолон	C	Нет или минимальный	Сочетается
Прохлорперазин	C	Нет	Сомнения

Примечание:
FDA – Food and Drug Administration; (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США)
TERIS – Teratogen Information System (консенсус мнения эксперта и литературных данных об оценке тератогенного риска при использовании лекарственного препарата).

Важно!

- ❖ Если у женщины до беременности наблюдаются частые головные боли – риск развития преэклампсии возрастает в 2,4 раза
- ❖ Если у женщины до беременности диагностируют мигрень – риск развития преэклампсии возрастает в 3,5 раза
- ❖ Если у беременных на ранних сроках наблюдаются приступы мигрени – риск развития преэклампсии возрастает в 4 раза

Лечение головной боли при беременности

Беременной необходима консультация врача в случаях, когда:

- головная боль стала почти постоянной, и за последнее время изменился ее характер;
- голова болит с утра и в течение всего дня;
- боль постоянно локализована в определенном участке головы;
- головная боль сопровождается другими симптомами — нарушением зрения, слуха, речи, двигательных функций, чувствительности и др.;
- боль сопровождает повышенное или пониженное артериальное давление.

Назначения врача зависят от основной причины головной боли. Иногда оказывают влияние сразу несколько факторов, поэтому поставить точный диагноз сложно. Если головная боль беспокоит регулярно,

Д.Г. Коньков, д. мед. н., доцент, завідувач курсу підвищення кваліфікації лікарів за спеціальністю «Акушерство і гінекологія» факультету післядипломної освіти, А.В. Старовєр, к. мед. н., доцент, Н.Г. Буртяк, к. мед. н., доцент, кафедра акушерства і гінекології № 1, навчально-тренінговий центр практичної підготовки лікарів, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Сучасні аспекти раціональної терапії загрозливого викидня

Загрозливий викидень є відносно поширеним ускладненням вагітності й спостерігається майже у 20% вагітних. Вагінальна кровотеча в першому триместрі вагітності асоціюється з ризиком подальшого повного викидня у 5,5-42,7% випадків [12]. Жінки, які відзначали кров'яні виділення у першому триместрі, за умови подальшої пролонгації вагітності мають підвищений ризик розвитку інших несприятливих перинатальних наслідків, таких як допологова кровотеча, передчасні пологи, преєклампсія, низька вага плода при народженні, та можуть потребувати допоміжних заходів під час пологів [16, 17]. До того ж жінки з одним чи повторними викиднями в анамнезі мають підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця в майбутньому.

На відміну від пізнього викидня, частота втрати вагітності в першому триместрі з плином часу майже не змінилася. Значна частина субклінічних ембріональних втрат виникає внаслідок хромосомних аномалій, хоча близько 50% абортів мають нормальний каріотип [12]. Серед чинників, які впливають на раннє невиношування вагітності, мають значення наведені нижче.

Фактори, асоційовані з викиднем та іншими ранніми втратами вагітності:

- вік матері (з віком підвищується ризик викидня);
- спорадичні хромосомні аномалії (переважно трисомії);
- вживання алкоголю (3-5 разів на тиждень);
- вживання кофеїну (дозозалежний ефект — зростання ризику при вживанні більш ніж трьох філіжанок кави на добу);
- куріння сигарет (більше 10 на добу);
- вживання кокаїну;
- материнські хронічні захворювання: антифосфоліпідний синдром, синдром полікістозних яєчників, можливо, целіакія;
- гормональні та метаболічні фактори: хвороби щитоподібної залози, неконтрольований цукровий діабет, ожиріння, гіперпролактинемія, недостатність лютеїнової фази;

— материнські інфекції: хламідії та вагінальні *Ureaplasma* або *Mycoplasma* (суперечливі дані), *Listeria*, сифіліс, токсоплазмоз;

— застосування лікарських препаратів під час вагітності: ітраконазол, метотрексат, нестероїдні протизапальні препарати, пароксетин, ретиноїди, венлафаксин;

— попередня рання втрата вагітності;

— аномалії статевих шляхів: вроджені аномалії матки, лейоміома, вкорочена шийка матки, внутрішньоматковий спайковий процес;

— токсини та професійні шкідливі чинники: іонізуюче випромінювання, пестициди, газоподібні анестетики;

— психологічні фактори (при звичному викидні);

— чоловічі фактори (анеуплоїдія сперми, аномальна фрагментація ДНК);

— алоїмунні фактори (ембріотоксичні фактори, децидуальні цитокіни, HLA-G поліморфізм та ін.);

— лихоманка під час вагітності (підвищення температури тіла вище 37,7 °C);

— інвазивні методи пренатальної діагностики.

Фактори, які помилково пов'язують із викиднем та іншими ранніми втратами вагітності:

- повітряна подорож;
- тупа травма живота;



Д.Г. Коньков



А.В. Старовєр

— використання контрацептивів до вагітності (у тому числі оральних контрацептивів, внутрішньоматкових засобів, імплантів, сперміцидів);

— фізичні вправи (жінки продовжують вправи, що виконували до вагітності);

— вакцинація проти папіломавірусу людини (бівалентна 16/18);

— аборт у першому триместрі в анамнезі;

— сексуальна активність;

— стрес.

Початкова оцінка стану жінки з вагінальною кровотечею в ранні строки вагітності має включати визначення насамперед гемодинамічної стабільності, ступеня болю або кровотечі. Транспортування у відділення невідкладної допомоги необхідне для гемодинамічно нестабільних хворих. Важливо відзначити, що молоді жінки можуть зазнати значних втрат крові, перш ніж будь-які ознаки гемодинамічної нестабільності будуть очевидні. Найбільш імовірними варіантами діагнозу в гемодинамічно нестабільних хворих із кровотечею в ранньому періоді гестації є: перервана позаматкова вагітність, неповний викидень із «шийковим шоком» (парасимпатична стимуляція цервікального каналу аномальними продуктами може призвести до гіпотонії та брадикардії) або масивна кровотеча внаслідок викидня [6].

Алгоритм дій, якщо жінка гемодинамічно стабільна

Збір мінімальної інформації:

- перший день останньої менструації;
- тривалість і регулярність менструального циклу;
- дата першого позитивного тесту на вагітність;
- симптоми, які виникли при цій вагітності (біль/кровотеча), їхній початок;
- методи контрацепції, якими користувалася жінка;
- акушерський анамнез (особливо перебіг попередніх викиднів, які ліки використовували при цьому);
- гінекологічний анамнез (наявність безпліддя та методи його лікування, запальні захворювання статевих органів, оперативні втручання на органах малого таза).

Після отримання цих даних лікар, по-перше, має визначити час, що минув після останніх нормальних місячних, для оцінки строку гестації, по-друге, час початку кровотечі та/або болю і ступінь крововтрати. Потрібно інформувати жінок про те, що дата останньої менструації не може дати точного уявлення про гестаційний вік через мінливість менструального циклу [2].

Медичний огляд має включати наведене нижче.

Загальний огляд з оцінкою гемодинамічного статусу. Гінекологічне обстеження (огляд із застосуванням дзеркал) допомагає оцінити характер кровотечі, можливу причину її виникнення, визначити стан шийки матки і наявність або відсутність фетальної тканини у цервікальному каналі.

Використання ультразвукового дослідження (УЗД) — добре відомий і важливий метод діагностики ранніх ускладнень вагітності. Широко застосовується метод трансвагінального УЗД завдяки його високій роздільній здатності.

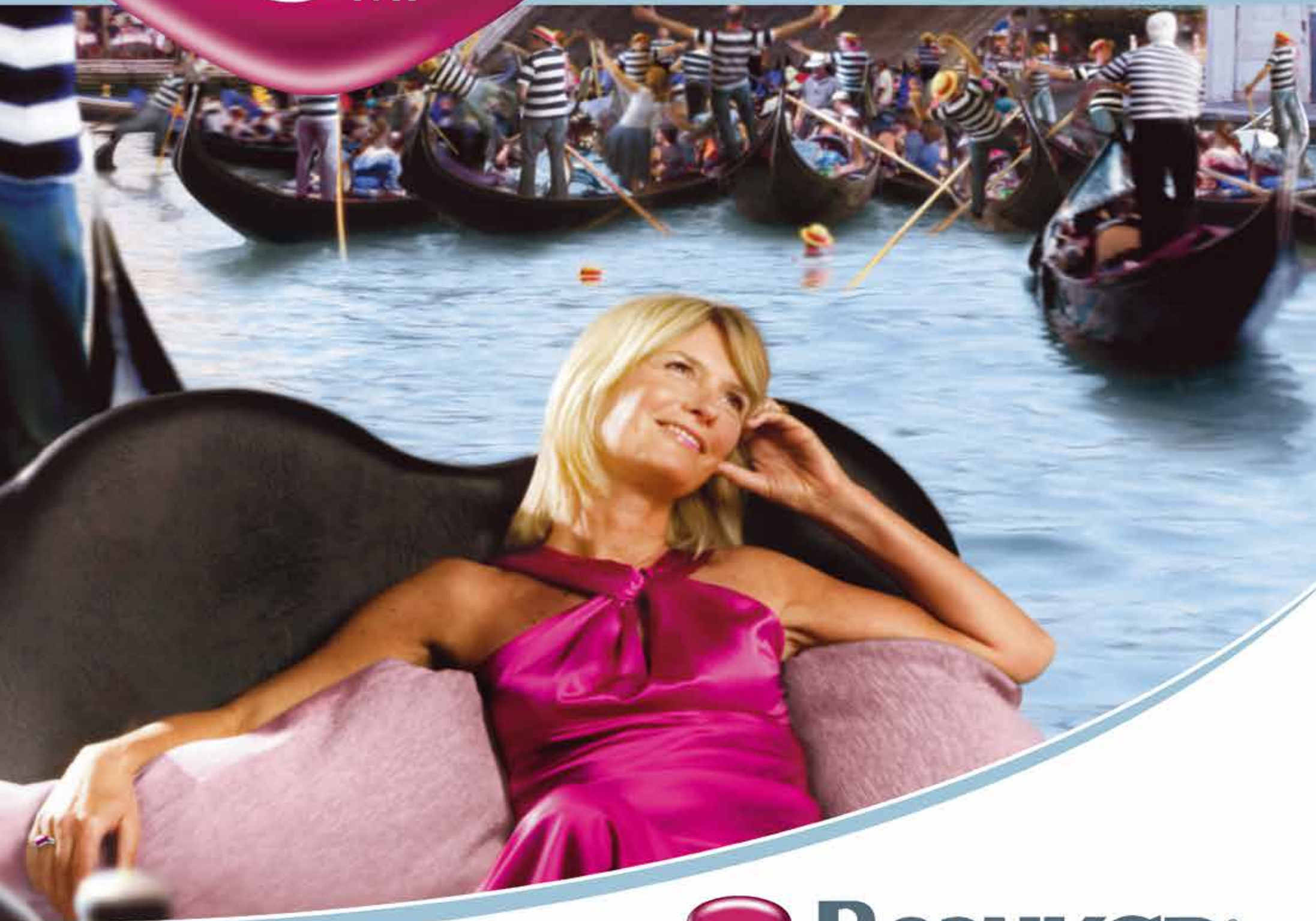
До порівняно недавнього часу, згідно з настановою Американського коледжу радіології, для діагностики викидня використовували такі УЗ-критерії: середній діаметр плодового яйця ≥ 16 мм для порожнього плодового яйця або візуалізація ембріона з довжиною ≥ 5 мм (куприково-тім'яний розмір — КТР) без ознак серцевої діяльності. На відміну від цього, Королівський коледж акушерів і гінекологів для діагностики викидня використовує інші УЗ-критерії: середній діаметр плодового яйця ≥ 20 мм або ембріон з КТР ≥ 6 мм без ознак серцевої діяльності. При отриманні результатів нижче цих порогових значень рекомендується повторне УЗ-сканування через 7 або більше днів [12].

Продовження на стор. 52.

Термінологія ранньої втрати вагітності [2]		
Попередня термінологія	Рекомендована термінологія	Визначення
Спонтанний аборт	Викидень	Втрата вагітності, яка мала місце до 22 повних тижнів вагітності, або вага плода менше 500 г, якщо строк вагітності невідомий
Загрозливий аборт	Загрозливий викидень	Будь-яка вагінальна кровотеча до 22 повних тижнів вагітності
Неминучий аборт	Неминучий викидень	Вагітність у процесі переривання з відкритим цервікальним зівом та/або розрив плідних оболонок
Неповний аборт	Неповний викидень	Викидень, коли деякі частки плода або плаценти не можуть бути вигнані природним чином і залишаються в матці
Повний аборт	Повний викидень	Викидень, що не потребує медичних або хірургічних втручань. Продукти зачаття вигнані природним чином; УЗД не показує жодних видимих продуктів; кровотеча переважно відсутня
Аборт, що не відбувся	Викидень, що не відбувся, німий викидень	Доведена нежиттєздатна вагітність на УЗД без кровотечі. Відсутні клінічні ознаки вагітності, відсутність серцебиття плода на УЗД
Анембріонія	Рання загибель плода, сповільнений викидень	Запліднена яйцеклітина імплантована в стінку матки, але розвиток плода не починається. Часто є плодове яйце з жовточним мішком або без такого, відсутність ознак ембріональних тканин
Септичний аборт	Інфікований викидень	Викидень, який ускладнився інфекцією органів малого таза
Звичний аборт	Звичний викидень	2 або більше послідовних викиднів
	Біохімічна вагітність	Вагітність не була підтверджена на УЗД, відзначено лише підвищений рівень ХГЛ
Підозра на ектопічну вагітність	Вагітність незрозумілої локалізації	Неідентифікована вагітність на УЗД із позитивним β -ХГЛ
	Життєздатна вагітність	Життєздатна вагітність з чітко візуалізованими ембріональними структурами
	Вагітність невизначеної життєздатності	Внутрішньоматкова локалізація плодового яйця (< 25 мм середній діаметр) без очевидного жовточного мішка або плода або КТР < 7 мм без візуалізації серцевої діяльності плода. Для того щоб підтвердити або спростувати життєздатність, необхідно повторне УЗ-сканування з мінімальним інтервалом в 1 тиждень
Позаматкова вагітність	Позаматкова вагітність	Плід перебуває поза маткою, зазвичай у маткових трубах, але можуть бути оваріальний або перитонеальний варіанти
Міхуровий занесок	Міхуровий занесок	У результаті генетичної помилки в процесі запліднення сталося розростання аномальної тканини в матці Міхуровий занесок рідко пов'язаний із розвитком ембріона, але часто обумовлює найбільш поширені симптоми вагітності: затримку місячних, позитивний тест на вагітність і сильну нудоту
Гетеротопічна вагітність	Гетеротопічна вагітність	Паралельне/одночасне існування внутрішньоматкової та позаматкової вагітності

5 МГ

Відпочинь, ургентність не квапить!



Везикар®

соліфенацин

Показаний для пацієнтів з синдромом гіперактивного сечевого міхура¹

- з ургентним (імперативним) нетриманням сечі,
- з частим сечовипусканням,
- з ургентними (імперативними) позивами до сечовипускання

Рекомендований EAU²

Найменша кількість побічних ефектів^{*,3-6}

*серед інших м-холінолітиків



1. Інструкція для медичного застосування препарату Везикар. 2. EAU Guidelines 2015 <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2015-Edn.pdf>. 3. Chapple et al. Int J Clin Pract 2008; 60: 959-66. 4. Barkin et al. Clin Ther 2004; 26: 1028-1036. 5. Swift S et al. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2003; 14: 50-4. 6. Zinner et al. J Urol 2004; 171: 2311-2315.

Коротка інформація про лікарський засіб ВЕЗИКАР® Склад: діюча речовина: solifenacin succinate; 1 таблетка містить соліфенацину сукцинату 5 мг або 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в урології. Засоби для лікування частого сечовипускання та нетримання сечі. Код АТХ G04B D08. **Показання.** Симптоматичне лікування ургентного (імперативного) нетримання сечі та/або частого сечовипускання, а також ургентних (імперативних) позивів до сечовипускання, характерних для пацієнтів із синдромом гіперактивного сечевого міхура. **Протипоказання.** Препарат протипоказаний пацієнтам із підвищеною чутливістю до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин; пацієнтам із затримкою сечовипускання, із тяжкими шлунково-кишковими захворюваннями (включаючи токсичний мегаколон), із міастеною гравіс чи із закритим кутовим глаукомом та пацієнтам із ризиком розвитку цих станів; при проведенні гомодіалізу; із тяжкою печінковою недостатністю; пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю або печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості, які перебувають на лікуванні сильними інгібіторами цитохрому CYP3A4, наприклад, кетоназолом. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі, виключно осіб літнього віку: рекомендована доза – 5 мг препарату 1 раз на добу. Якщо необхідно, дозу можна підвищити до 10 мг 1 раз на добу. Пацієнти з нирковою недостатністю: не потрібна корекція дози для пацієнтів з помірною та середньою тяжкістю ниркової недостатності (кліренс креатиніну > 30 мл/хв). Пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) слід з обережністю застосовувати препарат і застосовувати не більше ніж 5 мг 1 раз на добу. Пацієнти з печінковою недостатністю: не потрібна корекція дози для пацієнтів з помірною печінковою недостатністю. Пацієнтам з помірною печінковою недостатністю (показник Чайлд-Пью 7-9) слід приймати препарат з обережністю і не перевищувати дозування 5 мг 1 раз на добу. При застосуванні потужних інгібіторів цитохрому P450 3A4: максимальна доза препарату Везикар® має бути обмежена 5 мг при одночасному прийомі з кетоназолом або терапевтичними дозами інших сильних інгібіторів ізоформи цитохрому CYP3A4, наприклад, ритонавіру, нефінавіру, ітраконазолу. **Побічні реакції.** Інфекції та інвазії: інфекції сечовивідних шляхів, цистит. Розлади імунної системи: анафілактична реакція*. **Порушення метаболізму та тривалістю:** зниження апетиту*, гіперкаліємія*. **Порушення розладів:** галюцинації*, стан сплутаності свідомості*, м'ярація*. **З боку нервової системи:** сонливість, порушення смаку, запаморочення*, головний біль*. **З боку органів зору:** нечіткість зору, сухість очей, плузмма*. **З боку серця:** torsades de pointes*, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі*, фібриляція передсердь*, відсутність терпимості*, тахікардія*. **З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:** сухість слизової оболонки носової порожнини, дисфонія*. **З боку шлунково-кишкового тракту:** сухість у роті, запор, нудота, диспепсія, біль у животі, гастроезофагеальний рефлюкс, сухість у глотці, непрохідність товстого кишечника, копростаз, блювання*, кишкова непрохідність*, абдомінальний дискомфорт*. **Печінково-білірubin розлади:** порушення функцій печінки*, порушення в даних лабораторних досліджень печінкових проб*. **З боку шкіри і підшкірних тканин:** сухість шкіри, свербіж*, висипання*, мультиформна еритема*, кропив'янка*, набряк Квінке*, екзема, дерматит*. **Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини:** м'язова слабкість*. **З боку м'язів та сечовивідної системи:** утруднене сечовипускання, затримка сечовипускання, ниркова недостатність*. **Загальні розлади і порушення у місці введення:** підвищена втомлюваність, периферичний набряк. *Постреєстраційні спостереження. Існують протипоказання.

Інформація для фахівців охорони здоров'я, що розповсюджується на спеціалізованих заходах. Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.drugs.kiev.ua/>

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

astellas
Світло, що веде до життя

VCE/2016/0002/UA

Д.Г. Коньков, д. мед. н., доцент, завідувач курсу підвищення кваліфікації лікарів за спеціальністю «Акушерство і гінекологія» факультету післядипломної освіти, **А.В. Старовер**, к. мед. н., доцент, **Н.Г. Буртяк**, к. мед. н., доцент, кафедра акушерства і гінекології № 1, навчально-тренінговий центр практичної підготовки лікарів, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Сучасні аспекти раціональної терапії загрозливого викидня

Продовження. Початок на стор. 50.

Згідно з мультицентровим дослідженням J. Preisler (2015), сонографічні ознаки викидня при первинному УЗ-скануванні такі: середній діаметр плодового яйця ≥ 25 мм із порожнім міхуром, ембріон із КТР ≥ 7 мм без візуалізації серцевої діяльності; середній діаметр плодового яйця ≥ 18 мм без ембріона за вагітності строком > 70 днів, ембріон із КТР ≥ 3 мм без візуалізації серцевої діяльності за вагітності строком > 70 днів [5].

Також для визначення життєздатності вагітності можуть бути використані тести:

- α -фетопротейн (АФП) — при загибелі плода його рівень зростає в 1,5-4 рази, досягаючи максимального показника через 3-4 доби;

- трофобластичний $\beta 1$ -глікопротеїн — рівень зменшується в 6-18 разів;

- концентрація плацентоспецифічного $\alpha 1$ -мікроглобуліну при викидні, що не відбувся, у 2,5 рази вища за норму;

- вміст прогестерону при викидні, що не відбувся, може зберегатися на відносно високому рівні, а рівень естрадіолу різко знижується.

Жінкам із вагінальною кровотечею у першому триместрі гестації з життєздатною внутрішньоматковою вагітністю (загрозливий викидень) може бути рекомендована **вичікувальна тактика** в амбулаторних умовах.

Якщо жінка обирає вичікувальну тактику, їй має бути надано інформацію про небезпечні симптоми, при появі яких вагітна повинна повторно звернутися за подальшою медичною допомогою. Через 2-3 дні лікар у телефонному режимі або особисто, залежно від обставин, має дізнатися про стан жінки [12].

Постільний режим

Попри відсутність переконливих доказів на користь того, що постільний режим може вплинути на перебіг вагітності, утримання від активного способу життя протягом декількох днів може допомогти жінкам почуватися безпечніше, а отже, відчувати емоційне полегшення [12].

Медикаментозна терапія

Не доведений клінічний вплив на збереження вагітності седативних препаратів, вітамінів та їх комплексів, препаратів магнію [19]. У російському клінічному протоколі (2016) зазначена можливість застосування дротаверину гідрохлориду в дозі 40-80 мг (2-4 мл) внутрішньовенно або внутрішньом'язово [1]. Хоча спазмолітики не включені до доказової бази, даних щодо їх ефективності при загрозливому викидні немає, а також не визначена категорія безпеки їх застосування під час вагітності [10].

Немає ніяких контрольованих досліджень у вагітних жінок стосовно прийому інгібіторів фібринолізу. Проте транексамова кислота, як відомо, проходить через плаценту та з'являється в пуповинній крові в концентрації, що орієнтовно дорівнює відповідному показнику в материнській крові. При виражених кров'яних виділеннях зі статевих шляхів з гемостатичною метою використовують транексамову кислоту в добовій дозі 750-1500 мг. У разі сильної кровотечі можливе внутрішньовенне краплинне введення транексамової кислоти по 500-1000 мг на добу протягом 3 днів; при помірних кров'яних виділеннях препарат застосовують внутрішньо по 250-500 мг 3 рази на день протягом 5-7 днів [1].

Прогестерон є одним із найважливіших гормонів, який забезпечує ранню підтримку вагітності. Історично склалося так, що низький рівень прогестерону був пов'язаний із загрозою викидня та, відповідно, з вагінальною кровотечею. Висловлювалося припущення про те, що дефіцит прогестерону є причиною викидня, а не вторинним сигналом про вже скомпрометовану вагітність [3, 20].

В одному метааналізі, який включав п'ять досліджень, було встановлено зниження частоти викиднів у жінок, які отримували пероральне лікування прогестагенами (дидрогестерон) порівняно з жінками, які не отримували ніякого лікування.

М.Н. Омар і співавт. (2005) виявили, що у значно більшій кількості жінок, які отримували дидрогестерон разом зі стандартною медичною тактикою (постільний режим і прийом фолієвої кислоти), вагітність пролонгувалася за 20 тижнів порівняно з жінками, яким був призначений

тільки постільний режим і прийом фолієвої кислоти ($p=0,037$) [13]. Аналогічні результати спостерігали El-Zibdeh і співавт. (2009). Згідно з їхніми висновками, лікування дидрогестероном було пов'язано зі статистично значущим зниженням частоти викиднів порівняно з контрольною групою (17,5 проти 25% відповідно, $p=0,05$) [7]. Однак частота передчасних пологів, прееклампсії, затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР), а також вроджених аномалій достовірно не відрізнялася між цими двома групами.

R.U. Pandian (2009) провів велике оглядове порівняльне дослідження терапії дидрогестероном із застосуванням тільки постільного режиму. Було встановлено, що у значно більшій кількості жінок, які отримували дидрогестерон, вагітність продовжувалася за 20 тижнів порівняно з жінками, яким був запропонований тільки постільний режим; частка викидня у цьому дослідженні склала 12,5 і 28,4% відповідно ($p=0,05$) [15]. Не було зареєстровано жодної вродженої аномалії.

Метааналіз Н. Сагр (2012) підтвердив, що використання дидрогестерону було пов'язано зі статистично значущим зниженням (на 53%) випадків викидня (відносний ризик — ВР — 0,47; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,31-0,7).

Дидрогестерон порівнювали з вагінальними формами прогестерону в комплексі лікування загрозливого викидня ще в двох дослідженнях. Czajkowski і співавт. [8] досліджували вплив обох препаратів на матково-плацентарний кровоток, оскільки судинні зміни, що відбуваються при загрозливому викидні в першому триместрі, можуть призводити до несприятливих наслідків у третьому триместрі вагітності, у тому числі ЗВУР та гестаційної гіпертензії. Слід зазначити, що в цьому дослідженні у 8,3 та 13,8% жінок, які отримували пероральний дидрогестерон і вагінальний прогестерон відповідно, стався викидень, однак ці відмінності не були статистично значущими. У другому дослідженні, проведеному Vincze і співавт. [8], 8,1 і 7,9% жінок, які приймали дидрогестерон і вагінальний мікронізований прогестерон відповідно, реєструвалися викиднем, однак і ці відмінності не були статистично значущими.

Аналіз матеріальних витрат свідчить про те, що застосування прогестагену при загрозливому викидні було економічно більш вигідним порівняно з відсутністю лікування. У базовому варіанті аналізу прогестаген мав перевагу в підвищенні інкрементної якості життя за поправкою на рік (QALY) і економію витрат у розмірі £49. Використання прогестагену зменшувало витрати, оскільки економія від викидня, якому вдалося запобігти, перевищувала компенсацію витрат на лікування. Аналіз чутливості показав, що прогестаген був економічно вигідним у 99,93% імітацій Монте-Карло. При аналізі чутливості, коли досліджувалася набагато більш висока вартість лікування в розмірі £200, прогестаген мав економічну ефективність з імовірністю 83% при готовності платити поріг £20 000 за QALY [12].

Були проаналізовані дані щодо вроджених дефектів після використання дидрогестерону під час вагітності за період з 1977 по 2005 рік [8]. За різними оцінками, у цей період майже 10 млн вагітностей перебігло на тлі прийому дидрогестерону. Зроблено висновок про те, що не було ніяких доказів підвищеного ризику вроджених дефектів при використанні дидрогестерону. Повідомлялося про низьке число випадків (28) потенційних зв'язків між впливом дидрогестерону під час вагітності і вродженими дефектами [8].

У 2008 р. британське агентство з регулювання медикаментів і медичних виробів (MHRA) заявило, що ніякої істотної небезпеки, пов'язаної з дидрогестероном, для матері або плода виявлено не було [8].

Метааналіз двох досліджень (Gerhard et al., 1987; Palagiano et al., 2004) не виявив статистично значущих відмінностей у частоті викиднів у жінок, які отримували вагінальний прогестаген для лікування загрозливого викидня, порівняно з жінками, які не отримували жодного лікування [9, 14]. Докази цього факту були низької якості. Дослідження F. Yassaee (2014) показало, що частота викиднів була знижена у жінок, які отримували вагінальний прогестаген (400 мг на добу, препарат Cyclogest), незалежно від їх гестаційного віку. Проте його вплив на попередження викиднів не був статистично значущим [17]. Інших досліджень стосовно використання вагінальних прогестагенів при загрозливому викидні ми не знайшли.

Метааналіз щодо використання препаратів хоріонічного гонадотропіну при загрозливому викидні показав, що не було виявлено статистично значущих відмінностей у частоті викиднів між групами жінок, що отримували як лікування ХГЛ і «без ХГЛ» (плацебо або відсутність лікування; ВР 0,66; 95% ДІ 0,42-1,05). При порівнянні групи, якій призначено препарати ХГЛ, і групи постільного режиму спостерігалось значне зниження ризику викидня в першій групі (ВР 0,47; 95% ДІ 0,27-0,82). Цей результат слід інтерпретувати з обережністю, оскільки одне з двох досліджень мало недостатню якість проведення. Не було ніяких повідомлень про побічні ефекти ХГЛ на організм матері або дитини [11].

Китайська медицина в сучасному світі стає найбільш поширеним лікувальним підходом до терапії загрозливого викидня. Найбільш часто для запобігання викидню прописують пігулки *Shou Tai*, що містять кореневище *Largehead Atractylodes*. Китайські лікарські засоби при загрозливому викидні використовуються переважно один раз на добу, але діапазон дози, показаний у дослідженнях, був досить великим. Загальний показник ефективності китайських лікарських засобів для терапії загрозливого викидня склав $> 90\%$. Тим не менш не існує прямої кореляції між ефективністю та частотою використання препаратів, а також між ефективністю та дозою. На основі обмежених клінічних випробувань дійшли висновку про те, що поєднання китайської медицини та традиційних ліків було ефективнішим за китайські ліки окремо. Про конкретні проблеми, що були пов'язані з порушенням профілю безпеки, не повідомлялося, але були виявлені потенційні токсичні ефекти від деяких препаратів [4].

Таким чином, не доведена клінічна ефективність використання спазмолітиків, седативних препаратів, вітамінів та їх комплексів, препаратів хоріонічного гонадотропіну, магнію в терапії загрозливого викидня на результат вагітності. Достатніх доказів переваги різних прогестагенів у лікуванні загрозливого викидня на цей час також немає. Потрібні додаткові високоякісні дослідження на підтвердження клінічної ефективності вказаних препаратів. Проте терапія прогестагенами в цілому й дидрогестероном зокрема є емпіричною. Результати систематичних оглядів показали, що використання дидрогестерону було пов'язано зі зниженням частоти випадків викидня на 47% порівняно з контрольними групами й абсолютним зниженням частоти викидня на 11%. Не було жодного повідомлення про доведені побічні ефекти дидрогестерону на організм матері або дитини.

Література

1. Выходыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации. Протокол лечения / Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Т.В. Белокриницкая с соавт. — М., 2016. — 33 с.
2. ACOG Practice Bulletin Number 150: Early pregnancy loss. May 2015. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2015.
3. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. Gynecol Endocrinol 2012; 28: 983-90.
4. Chinese herbal medicines for threatened miscarriage / Li L., Dou L., Leung P.C., Wang C.C. // Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16; (5): CD008510. doi: 10.1002/14651858.CD008510.pub2.
5. Defining safe criteria to diagnose miscarriage: prospective observational multicentre study / J. Preisler, J. Kopeika, L. Ismail et al. // BMJ. — 2015; 351. — P. 1-10 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h4579.
6. Druckmann R. et al. European progestin club guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progesterone. Gynecol Endocrinol 2015; 31: 447-9.
7. El-Zibdeh M.Y., Yousef L.T. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. 2009. Maturitas; p: S43-S46.
8. Fadi Ghazi Mirza, Ameet Patki & Claire Pexman-Fieth (2016): Dydrogesterone use in early pregnancy, Gynecological Endocrinology, DOI: 10.3109/09513590.2015.1121982).
9. Gerhard I., Gwinner B., Eggert-Kruse W., Runnebaum B. Double-blind controlled trial of progesterone substitution in threatened abortion. Biological Research in Pregnancy and Perinatology; 1987. 1(1ST Half): 26-34.
10. Lede R.L., Duley L. Uterine muscle relaxant drugs for threatened miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD002857. DOI: 10.1002/14651858.CD002857.pub2.
11. Morley L.C., Simpson N., Tang T. Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD008611. DOI: 10.1002/14651858.CD008611.pub2.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guidelines. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management, 2012. Retrieved (2015) Available from: http://guidance.nice.org.uk/cg154.
13. Omar M.H., Mashita M.K., Lim P.S., Jamil M.A. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology; 5: 421-425.
14. Palagiano A., Bulletti C., Pace M.C. et al. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. Ann NY Acad Sci 2004; 1034: 200-10.
15. Pandian R.U. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. Maturitas 2009; 65: S47-50.
16. Saudi Society of Obstetrics and Gynecology Guidelines (SOGS). National Guidelines for prevention and treatment of miscarriages. Saudi J Obstet Gynecol 2014; 15: 40-63.
17. The effect of progesterone suppositories on threatened abortion: a randomized clinical trial / Yassaee F., Shekarriz-Foumani R., Afari S., Fallahian M. // J Reprod Infertil. 2014 Jul; 15(3): 147-51.
18. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Progesterone support of the luteal phase and in the first trimester. 13 A.D. Jul. Available from: http://www.ranzcog.edu.au/doc/progesterone-support-of-the-luteal-phase-and-earlypregnancy.html [last accessed 24 Aug 2015].
19. Vitamin supplementation for preventing miscarriage / The Cochrane Collaboration. 2016. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
20. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmail S.A., Al Zeidan R.A. Progestogen for treating threatened miscarriage / Cochrane Database Syst Rev 2011; 12: CD005943.

Международная
научно-практическая
конференция

«РАЗВИТИЕ НЕОНАТОЛОГИИ
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ»

7-9 ноября 2016 года

Фонд Виктора Пинчука откроет в Виннице 33-й центр помощи новорожденным «Колыбели надежды»

В 2017 г. Фонд Виктора Пинчука откроет в Виннице 33-й центр помощи новорожденным «Колыбели надежды». Центр будет создан на базе Винницкой областной клинической больницы им. Н.И. Пирогова. Для отделения интенсивной терапии новорожденных будет приобретено современное неонатальное оборудование на сумму 4,5 млн грн.

Об этом сообщил Глава правления Фонда Виктора Пинчука Томас Вайе во время открытия 8-й научно-практической конференции для врачей-неонатологов «Развитие неонатологии на современном этапе», состоявшейся 7-9 ноября 2016 года в г. Киеве, организованной программой «Колыбели надежды» с целью ознакомления украинских специалистов с новыми мировыми тенденциями выхаживания недоношенных детей.

Глава правления Фонда Пинчука Томас Вайе: «Проект «Колыбели надежды» — один из масштабных и долгосрочных проектов, в которые Фонд Виктора Пинчука инвестирует уже более 10 лет с целью модернизации и трансформации страны. Фонд помогает Украине создавать условия, в которых врачи могут спасти самых маленьких и беззащитных благодаря новейшему оборудованию, которое мы устанавливаем в центрах помощи новорожденным. Фонд хочет, чтобы каждый ребенок, который появляется на свет, выжил, рос здоровым и имел шанс участвовать в строительстве новой страны».

Винницкая областная клиническая больница принимает до 50% всех преждевременных родов области. Около 400 детей ежегодно нуждаются в интенсивной терапии и респираторной поддержке. В настоящий момент отделение интенсивной терапии новорожденных насчитывает 5 коек, которых критически не хватает для оказания помощи в полном объеме, особенно категории новорожденных с массой тела 500-999 г.

Заведующая отделением интенсивной терапии новорожденных Винницкой областной клинической больницы им. Н.И. Пирогова Татьяна Налижита: «Все женщины Винницкой области с серьезными патологиями рожают в нашем отделении. То есть, именно мы

выхаживаем глубоко недоношенных детей и малышей с врожденными пороками развития. Мы надеемся, что с помощью Фонда Виктора Пинчука нам удастся оборудовать новые места в отделении интенсивной терапии и модернизировать существующие».

Медицинское оборудование высокого класса, которое установит Фонд, позволит внедрить современные технологии выхаживания новорожденных, предоставит более широкие профессиональные возможности специалистам для оказания неотложной помощи малышам, приблизит ее уровень к международным стандартам, а также улучшит выживаемость глубоко недоношенных новорожденных и качество их дальнейшей жизни.

Начиная с июня 2006 г., Фонд Виктора Пинчука открыл 32 центра «Колыбели надежды», которые работают в Чернигове, Владимирце (Ровенская область), Ровно, Луцке, Полтаве (2 центра), Днепропетровске (2 центра), Киеве (3 центра), Черновцах, Бахчисарае, Измаиле, Одессе, Симферополе (2 центра), Донецке, Хмельницком (2 центра), Черкассах, Кировограде, Ивано-Франковске, Житомире, Харькове, Херсоне, Николаеве, Тернополе, Сумах, Ужгороде, Луганске и Запорожье.

За 10 лет существования программы в партнерских медицинских учреждениях **родилось более 400 тыс. малышей**, из которых пациентами отделений интенсивной терапии и реанимации «Колыбели надежды» стали **более 60 тыс. новорожденных**. По данным врачей, **35 500 младенцев были спасены**, в том числе и благодаря оборудованию, установленному Фондом Виктора Пинчука. Общие инвестиции Фонда в программу «Колыбели надежды» за все время ее существования составляют почти **90 млн грн**.

Программа «Колыбели надежды» — главная программа Фонда Виктора Пинчука в сфере здравоохранения. Ее стратегической целью является сохранение жизни и здоровья каждого ребенка, родившегося в Украине. Фонд начал реализацию программы в июне 2006 г. С момента ее создания Фонд открыл **32 центра «Колыбели надежды»** в медицинских



учреждениях в 23 регионах Украины, которые были оснащены современным медицинским оборудованием для спасения и выхаживания новорожденных. Благодаря оборудованию центров «Колыбели надежды» было спасено более **35 500 детей**. Фонд провел **28 образовательных мероприятий** с участием более **1163 украинских врачей и медицинских сестер**.

Программа «Колыбели надежды» предусматривает:

- создание общенациональной сети Центров помощи новорожденным, оснащенных самым новым и высококачественным оборудованием;
- соответствующую профессиональную подготовку персонала Центров. В рамках программы регулярно проводятся тренинги, семинары, выездные конференции с участием лучших специалистов Украины, ближнего и дальнего зарубежья;
- работу по созданию профессионального сообщества, специализирующегося на вопросах оказания помощи новорожденным.

Особенностью программы «Колыбели надежды» является обязательное соблюдение высоких стандартов работы центров, которые задаются благодаря привлечению к консультационной и экспертной помощи лучших специалистов в данной области и постоянному мониторингу учреждений-участников программы.



Болезни печени и беременность: клинические рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов

Для гастроэнтеролога консультирование беременных по поводу болезней печени является обычным, однако зачастую сложным процессом. Сложность заключается в принятии клинического решения по поводу лечения с учетом безопасности и для матери, и для плода. Эти практические рекомендации (табл.) созданы на основе существующей доказательной базы для определения диагностической и лечебной тактики при болезнях печени у беременных (поиск в базе Medline с 1946 г., EMBASE с 1988 г., SCOPUS с 1980 г. до настоящего времени).

Обследование беременных с изменением печеночных проб

Частота изменения уровня печеночных ферментов у беременных составляет 3-5%, однако некоторые результаты, позволяющие предположить у небеременных дисфункцию печени или желчной системы, для этого контингента могут находиться в границах условной нормы. Тем не менее изменения результатов лабораторных исследований нуждаются в соответствующей оценке, так как некоторые болезни могут требовать неотложных вмешательств у матери или новорожденного. При обследовании беременных с изменением печеночных проб следует учесть нормальные физиологические изменения, наблюдаемые во время беременности. У беременных большинство печеночных проб остается в границах нормы, кроме веществ, вырабатываемых плацентой (щелочная

фосфатаза, α -фетопротеин), или показателей, меняющихся под влиянием гемодилуции (альбумин, гемоглобин). Любые изменения в уровнях трансаминаз и билирубина требуют дальнейшего рассмотрения (рис.).

Первый шаг в обследовании женщины с измененными печеночными пробами на любом сроке беременности совпадает с аналогичным шагом в обследовании небеременных пациенток и включает детальный анамнез, физикальное обследование, стандартные серологические тесты. Таких пациенток следует условно делить на 2 группы: 1 — беременные с изменением печеночных проб, наблюдаемым ранее и не связанным с беременностью, и 2 — беременные с изменением печеночных проб, вызванным гестацией.

Во время беременности может возникнуть клиническая необходимость в визуализационных исследованиях

печени, печеночных сосудов или желчной системы. Любая беременная с повышением уровня аминотрансфераз или желтухой должна подвергаться УЗИ брюшной полости. УЗИ (как с доплерографией, так и без нее) использует звуковые волны, а не ионизирующее излучение, поэтому не вызывает никаких побочных эффектов у плода (M.R. Torloni et al., 2009; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009).

Высокие дозы облучения (>100 рад) являются тератогенными, вызывая в том числе угнетение роста плода и микроцефалию. Наиболее выраженным риском является в периоде 8-15 недель гестации. Риск развития аномалий и угнетения роста плода, вероятно, не увеличивается при дозе <5 рад. Доза облучения при обычном гастроэнтерологическом исследовании составляет 100 мрад (один снимок), при клизме с барием или проведении

серии снимков тонкого кишечника — 2-4 рад, при КТ органов брюшной полости — 3,5 рад (F.G. Cunningham et al., 2001; Y. Patenaude et al., 2014). Если результат УЗИ является сомнительным и существует необходимость в дальнейшей визуализации, можно использовать КТ или МРТ без гадолиния. Оральные и внутрисосудистые контрастные вещества для КТ на основе производных йода не показали тератогенного действия в исследованиях на животных. Однако существуют данные о связи применения таких веществ во время беременности с гипотиреозом новорожденных (P.S. Mehta et al., 1983). Применение гадолиния не рекомендуется, поскольку он проникает через плаценту и выделяется почками плода в амниотическую жидкость, вызывая повреждение его дыхательной и пищеварительной систем. В исследованиях на животных также были выявлены спонтанные аборт, аномалии скелета и внутренних органов при контакте с высокими дозами гадолиния (M.R. Torloni et al., 2009).

Потребность в биопсии печени при беременности возникает редко, так как большинство диагнозов у этой категории пациенток может быть поставлено с помощью клинических, биохимических и серологических показателей. Тем не менее при необходимости может быть проведена чрескожная биопсия печени. Трансвенозная биопсия печени также возможна, однако сопровождается облучением в дозе 0,05-0,1 рад (T. Mammen et al., 2008; S.N. Keshava et al., 2008).

Эндоскопия при беременности

Эндоскопия является эффективной и безопасной в условиях тщательной оценки рисков, преимуществ и их соотношения. Один из наиболее важных вопросов при проведении эндоскопии у беременных — обеспечение гемодинамической стабильности и достаточной оксигенации. Чрезмерная седация, ведущая к гипотензии или гипоксии, или позиция, ведущая к сдавливанию нижней полой вены, может привести к уменьшению маточного кровотока и гипоксии плода. Поэтому во время процедуры пациенток следует располагать на левом боку (N.H. Gilinsky et al., 2006). Что касается медикаментов, на данный момент не существует применяемых при эндоскопии седативных препаратов категории А (по классификации Управления по контролю над качеством продуктов питания и лекарственных средств США — FDA). Применения бензодиазепинов (категория D) следует избегать в связи с тем, что они вызывают врожденные пороки развития (B. Glosten et al., 2008; M.A. Qadeer, 2005). Наиболее часто используются опиатный анальгетик меperидин (категория C) и анестетик короткого действия пропofол (категория B). Меperидин проходит через гематоплацентарный барьер и превращается в нормеперидин — вещество продолжительного действия, поэтому на поздних стадиях беременности следует избегать частого или длительного введения этого препарата (K. Jiraki, 1992; M.S. Cappel, 2011). При использовании пропofола

Таблица. Практические рекомендации	
Условие	Рекомендация
Первичная оценка беременных	Беременные с повышением печеночных ферментов должны подлежать стандартному обследованию, как и любые небеременные больные
Визуализационные методы исследования во время беременности	Ультразвуковое исследование (УЗИ) является безопасным методом, которому следует отдавать предпочтение при обследовании пациенток с повышенным уровнем печеночных ферментов, позволяющим заподозрить заболевание желчевыводящей системы. Во время II и III триместра беременности можно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) без гадолиния. Компьютерная томография (КТ) сопряжена с риском тератогенеза и гематологических злокачественных процессов в детском возрасте, но может быть использована в условиях необходимости при минимизированном уровне облучения (2-5 рад)
Эндоскопия при беременности	Эндоскопия при беременности является безопасной, однако по возможности должна быть отложена до II триместра. Для седации во время процедуры можно использовать меperидин и пропofол
Лечение заболеваний желчевыводящей системы при беременности	Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография при необходимости может быть проведена у беременных с патологией, требующей вмешательства: билиарным панкреатитом, симптоматическим холедохолитиазом, холангитом. Обязательной является минимизация времени рентгеноскопии. Симптоматический холецистит следует лечить с помощью раннего хирургического вмешательства (лапароскопической холецистэктомии)
Объемные процессы в печени при беременности	Асимптоматическая гемангиома и фокальная нодулярная гиперплазия не нуждаются в рутинных визуализационных исследованиях или наблюдении во время беременности. Аденомы печени должны находиться под наблюдением с помощью УЗИ на предмет контроля их роста. Пациентки с крупными аденомами (>5 см) должны быть направлены на их резекцию до наступления беременности
Гепатит В (HBV) при беременности	Активно-пассивная иммунопрофилактика с помощью иммуноглобулина и серии вакцинаций должны быть назначены всем новорожденным, матери которых инфицированы HBV, для предупреждения перинатальной передачи вируса. Женщинам с хронической инфекцией и высокой вирусной нагрузкой (>10 ⁶ копий/мл, или 200 000 МЕ/мл) следует предложить антивирусное лечение тенофовиром или телбивудином в III триместре для уменьшения риска перинатальной передачи вируса. У матерей, инфицированных HBV, для предотвращения инфицирования плода не должно проводиться плановое кесарево сечение (КС). Женщинам с хроническим HBV следует разрешать кормление грудью
Вирусный гепатит С (HCV) при беременности	Все беременные с факторами риска HCV должны пройти скрининг на антитела к HCV (анти-HCV). Количество инвазивных процедур (амниоцентез, инвазивный мониторинг плода) у инфицированных беременных должно быть минимизировано, чтобы предотвратить вертикальную передачу HCV. У матерей, инфицированных HCV, для предотвращения инфицирования плода не должно проводиться плановое КС. Женщинам с хроническим HCV следует разрешать кормление грудью. Терапия HCV не должна использоваться у беременных ни для лечения, ни для снижения риска вертикальной передачи инфекции
Болезни печени, встречающиеся только у беременных	Рвота беременных требует поддерживающего лечения и, возможно, госпитализации. При внутрипеченочном холестазе у беременных рекомендуется раннее родоразрешение на сроке 37 недель. Для симптоматического улучшения состояния применяется урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 10-15 мг/кг массы тела. Беременные с тяжелой преэклампсией подлежат родоразрешению после 36 недель гестации для уменьшения возможного риска развития осложнений у матери и плода. При HELLP-синдроме применяется родоразрешение, особенно после 34 недель гестации. Следует рассмотреть необходимость трансфузии тромбоцитарной массы (40 000-50 000 клеток/мкл), особенно если вероятно КС. Острый жировой гепатоз беременных требует родоразрешения, выжидательная тактика недопустима
Вирусные гепатиты А и Е; гепатит, вызванный вирусом простого герпеса	Беременные с острым гепатитом должны пройти обследование на типичные причины острого поражения печени. Беременные с подозрением на острый гепатит, вызванный вирусом простого герпеса, должны начать терапию ацикловиром
Другие хронические болезни печени	Беременные с аутоиммунным гепатитом должны продолжать лечение кортикостероидами и/или азатиоприном. Беременные с первичным билиарным циррозом должны продолжать лечение УДХК. Беременные с болезнью Коновалова-Вильсона должны продолжать, по возможности уменьшив дозу, лечение пеницилламином, триентином или цинком. Беременные с подозрением на портальную гипертензию подлежат скрининговой эндоскопии для выявления варикозного расширения вен пищевода во II триместре. При наличии значительного расширения следует применить β -блокаторы и/или перевязку вен. Беременные с трансплантацией печени в анамнезе должны продолжать иммуносупрессивную терапию (кроме микофеноловой кислоты)

анестезиологу следует особенно внимательно следить за дыхательной функцией. По возможности следует отложить эндоскопию до II триместра.

Объемные образования печени при беременности

Объемные образования печени редко обнаруживаются во время беременности и являются преимущественно доброкачественными. Гемангиомы, фокальная нодулярная гиперплазия и аденома печени могут быть выявлены при рутинном УЗИ. Крупные гемангиомы могут протекать асимптоматически или сопровождаться болью и дискомфортом в животе. Тактика выбора в этом случае — наблюдение и обычные вагинальные роды. Аденомы печени характеризуются высоким риском роста во время беременности вследствие гормональной стимуляции, поэтому следует регулярно проводить ультразвуковой мониторинг.

Болезни печени, характерные только для беременных

Рвота беременных (РБ) — ранний токсикоз, сопровождающийся постоянной рвотой, потерей $\geq 5\%$ веса до беременности, дегидратацией и кетозом. Встречается в 0,3–2% беременностей, возникает в начале I триместра и самостоятельно проходит около 20 недель гестации. Факторы риска возникновения РБ включают пузырный занос, трофобластическую болезнь, многоплодную беременность, РБ в анамнезе и аномалии плода: триплоидию, трисомию 21, водянку плода (Т.К. Einarsen et al., 2013). У 50–60% госпитализированных женщин с РБ наблюдается умеренное повышение аминотрансфераз (J.M. Conchillo et al., 2002), однако желтуха и нарушения синтетической функции печени являются нетипичными. Лечение РБ предполагает поддерживающую терапию.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХБ) является наиболее типичным заболеванием печени у беременных, частота его составляет 0,3–5,6% (Н. Reyes et al., 1978; Н.Н. Marschall et al., 2013; R.H. Lee et al., 2006). ВПХБ возникает во II или III триместре и сопровождается постоянным зудом (наиболее часто — ладоней и стоп), а также повышением уровня желчных кислот. Желтуха возникает у $<25\%$ пациенток с ВПХБ всегда после начала зуда. Факторы риска развития ВПХБ включают старший

возраст беременных, холестаз в результате приема оральных контрацептивов в анамнезе и ВПХБ в семейном анамнезе. При ВПХБ возрастают уровни аминотрансфераз, холевой кислоты и уменьшается уровень хенодезоксихолевой кислоты. Повышенный уровень желчных кислот коррелирует с дистрессом плода, а большинство осложнений возникает при уровне желчных кислот >40 мкмоль/л (J. Garcia-Flores et al., 2015). При ВПХБ существует риск возникновения дистресса плода, преждевременных родов и внутриматочной смерти плода (J. Garcia-Flores et al., 2015; V. Geenes et al., 2014; K. Turunen et al., 2010). Среди беременных с ВПХБ поощряется родоразрешение в 37 недель, поскольку внутриматочная смерть плода наиболее часто возникает после этого срока (С. Williamson et al., 2004). Терапией первой линии является УДХК в дозе 10–15 мг/кг массы тела матери. При необходимости для стимуляции созревания легких плода можно использовать дексаметазон.

Преэклампсия и эклампсия. Тяжелое течение преэклампсии может сопровождаться гепатомегалией и поражением клеток печени, возникающим вследствие вазоконстрикции и преципитации фибрина в печени; симптомы обычно являются неспецифическими. Может иметь место значительное повышение аминотрансфераз. Для принятия клинического решения недостаточно результатов печеночных проб, поскольку нормальный уровень ферментов печени не исключает заболевания (J.R. Kozic et al., 2001; S. Thangaratinam et al., 2011). До 34-й недели гестации рекомендуется выжидательная тактика (D. Churchill et al., 2013), однако единственным эффективным методом лечения являются роды, и после 36–37 недель продолжение беременности нецелесообразно (С.М. Koortmans et al., 2009).

Синдром HELLP (гемолитическая анемия, повышение уровня ферментов печени, низкий уровень тромбоцитов) обычно проявляется между 28 и 36 неделями гестации, однако в 30% случаев может выявляться на 1-й неделе после родов (B.M. Sibai et al., 2004). Факторы риска включают старший возраст женщины, первую беременность и многоплодную беременность (К.Е. Fitzpatrick et al., 2014). Типичными жалобами

являются боль в правом верхнем квадранте живота или эпигастрии, тошнота, рвота, слабость, головная боль, отеки и увеличение массы тела. В 80% случаев возникает гипертензия и протеинурия, в 5% — желтуха. Доля материнской смертности при синдроме HELLP составляет 1–3% (J.N. Martin et al., 2006; B.M. Sibai et al., 1993). Лабораторные показатели обычно нормализуются через 48 ч после родов (B.M. Sibai et al., 1993). Наиболее часто применяемыми препаратами для лечения HELLP-синдрома являются кортикостероиды, особенно при сроке беременности <34 недель, так как они ускоряют созревание легких плода. В условиях выраженной тромбоцитопении и ожидаемых инвазивных процедур рекомендовано переливание тромбоцитарной массы до $>40\,000$ клеток/мкл (T. Gernsheimer et al., 2013).

Острый жировой гепатоз беременных является редким, угрожающим жизни патологическим состоянием, которое характеризуется микровезикулярной жировой инфильтрацией печени, ведущей к печеночной недостаточности. Факторы риска включают многоплодную беременность и низкий индекс массы тела (M. Knight et al., 2008). Для улучшения прогноза для матери и плода важную роль играют ранняя диагностика, своевременное родоразрешение и поддерживающее лечение. Симптомы являются неспецифическими: тошнота, рвота, абдоминальная боль. Типичными являются резкий подъем аминотрансфераз и гипербилирубинемия. Для диагностики используются критерии Swansea (A. Goel et al., 2011).

Хронические заболевания печени

Гепатит В

Стандартная активно-пассивная иммунопрофилактика с помощью соответствующих иммуноглобулина и вакцины, проведенная у детей HBsAg-позитивных матерей сразу после рождения (в пределах 12 ч) с последующими двумя дополнительными дозами вакцины на протяжении 6–12 мес, предупреждает передачу вируса в $\sim 95\%$ случаев. Однако недавний обзор демонстрирует, что активно-пассивная иммунопрофилактика не способна предотвратить передачу вируса у 8–30% детей, рожденных у матерей с высоким уровнем виремии (С.С. Рэн и соавт., 2012). Кроме этого, возможные причины неудачи иммунопрофилактики включают внутриматочную инфекцию и мутации поверхностного белка вируса гепатита В (С.Е. Stevens et al., 1975; S.L. Ngui et al., 1997). Существуют некоторые разногласия относительно способа родоразрешения при HBV. Некоторые авторы поддерживают плановое КС как метод уменьшения передачи вируса от матери к ребенку. Например, в метаанализе S.D. Lee и соавт. (1988) отмечено снижение абсолютного риска передачи при КС на 17,5% по сравнению с вагинальными родами. В исследовании Y. Hu и соавт. (2013; n=1409, всем детям была проведена соответствующая иммунопрофилактика при рождении) уровень передачи вируса от матери к ребенку составил 1,4% при плановом КС, 3,4% — при вагинальных родах и 4,2% — при экстренном КС ($p<0,05$). В этом же исследовании было выявлено, что у матерей с низким уровнем ДНК HBV ($<1\,000\,000$ копий/мл, или 2×10^5 МЕ/мл) способ родоразрешения не влиял на процент передачи вируса. Однако

этих результатов недостаточно, чтобы предоставить окончательные рекомендации.

Существуют доказательства в пользу безопасности и эффективности начала противовирусной терапии на поздних сроках беременности для снижения риска передачи инфекции у женщин с наивысшим риском неудачи иммунопрофилактики. В проспективном исследовании G.R. Nan и соавт. (2011) оценивался риск передачи вируса у женщин, принимавших 600 мг телбивудина 1 р/сут, и контрольной группы, где не применялась противовирусная терапия. Процент передачи вируса равнялся нулю в группе телбивудина и составил 8% в группе без противовирусной терапии. Подобные результаты — 0% в группе телбивудина и 8,6% в контрольной группе на фоне отсутствия существенного различия в частоте побочных эффектов — были обнаружены С.С. Рэн и соавт. (2012).

Хотя некоторые авторы отмечают благоприятный профиль безопасности противовирусной терапии даже в I и II триместрах беременности, подобную терапию исключительно для уменьшения риска передачи вируса следует начинать в III триместре, таким образом минимизируя риск для плода. У женщин, планирующих грудное вскармливание (ГВ), противовирусную терапию, назначенную для снижения риска передачи вируса, следует немедленно прекратить после родов. Исключением являются случаи, когда продолжение лечения показано для улучшения состояния матери. Прекращение лечения в любой момент во время или после беременности требует внимательного наблюдения в связи с возможностью возникновения вспышек HBV при отмене противовирусной терапии.

Передача вируса гепатита В при ГВ у детей, получивших соответствующую иммунопрофилактику, маловероятна.

Гепатит С

HCV несет минимальный риск для матери и ребенка, однако у беременных с этой разновидностью гепатита существует большая вероятность преждевременного разрыва плодных оболочек и гестационного диабета (S.A. Pergam et al., 2008; K.L. Reddick et al., 2011). В отличие от гепатита В послеродовые вспышки этого заболевания не описаны.

Скрининг на HCV не является частью рутинного перинатального обследования в связи с сочетанием низкого уровня перинатальной передачи вируса (3–10%) и низкой заболеваемости HCV среди беременных. Этот контингент больных должен подвергаться скринингу в соответствии с теми же рекомендациями, что и общая популяция (V.A. Moyer, 2013). Риск вертикальной передачи вируса наибольший у беременных, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека, для его уменьшения следует избегать инвазивных процедур (Е.В. Cottrell et al., 2013). Хотя длительный безводный период может увеличивать риск передачи HCV, вагинальные роды сами по себе не увеличивают риск вертикальной передачи HCV по сравнению с КС (Е.В. Cottrell et al., 2013; P.G. McIntyre et al., 2006).

Доказательств ассоциации ГВ с вертикальной передачей вируса не существует (Е.В. Cottrell et al., 2013), тем не менее следует избегать ГВ в условиях

Продолжение на стр. 58.

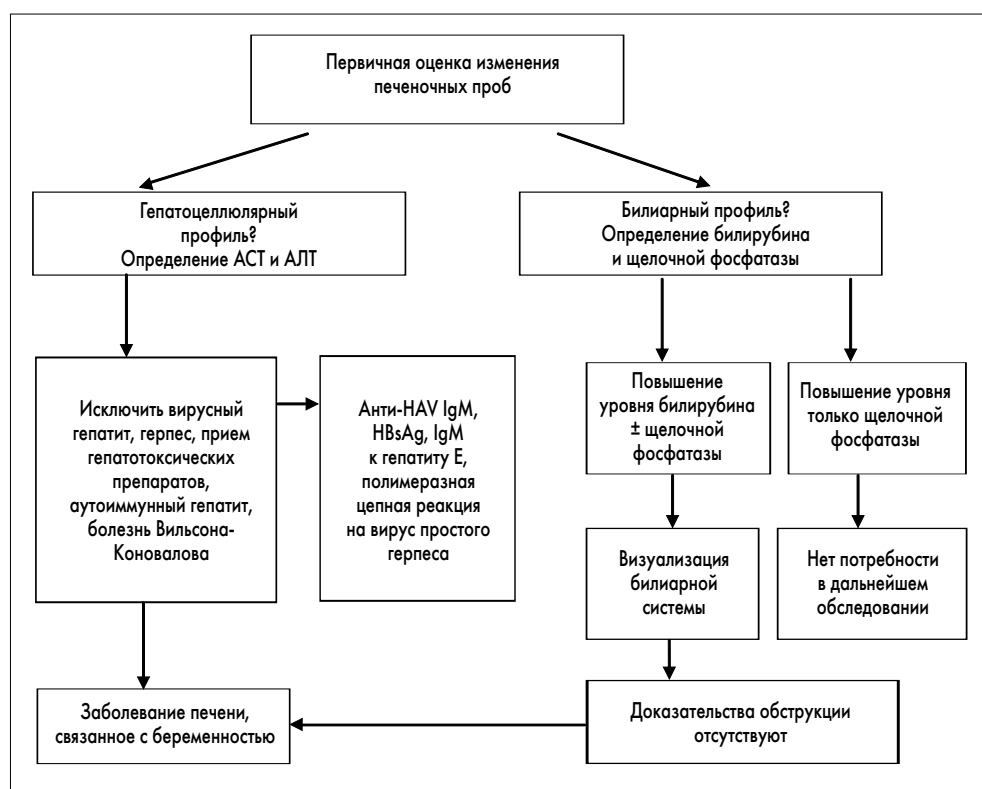


Рис. Алгоритм первичной оценки изменений печеночных проб у беременных

Болезни печени и беременность: клинические рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов

Продолжение. Начало на стр. 56.

повышенного риска, например при наличии трещин сосков или других повреждений кожи.

HCV редко требует неотложного лечения, что делает приемлемым откладывание принятия решения относительно противовирусной терапии до послеродового периода. Кроме того, применяемые при лечении HCV интерферон и рибавирин строго противопоказаны во время беременности.

Аутоиммунный гепатит (АИГ)

АИГ ассоциируется с возрастанием риска преждевременных родов и мертворождения, особенно при неадекватном контроле активности процесса (R.H. Westbrook et al., 2012). Лечение АИГ основывается на иммуносупрессии с помощью кортикостероидов и/или азатиоприна. M.P. Manns и соавт. (2010) рекомендуют применять у беременных монотерапию преднизолоном. Монотерапия кортикостероидами традиционно используется для лечения вспышек АИГ во время беременности, поскольку азатиоприн является препаратом категории D, что ограничивает его применение (M.M. Lamers et al., 2010). Следует отметить, что тератогенность азатиоприна была установлена в результате проведения исследований на животных, при которых применялись сверхфармакологические дозы и нетипичные способы введения (интраперитонеальный, подкожный). В данное время появляются сообщения о безопасности применения азатиоприна для лечения АИГ при беременности (A. Nviid et al., 2011; R.H. Westbrook et al., 2012; C. Efe et al., 2011). По результатам исследования этого препарата при других аутоиммунных заболеваниях отмечено некоторое количество сообщений о преждевременных родах, но не выявлено увеличения риска развития врожденных аномалий или спонтанных аборт (B.J. Cleary et al., 2009; M. Ostensen et al., 2013; M.J. Casanova et al., 2013; J.R. Hutson et al., 2013).

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)

Поскольку ПБЦ в основном проявляется позже обычного детородного возраста и в прошлом женщин с ПБЦ предоставляли от сохранения беременности, количество соответствующих исследований крайне ограничено. Однако недавние научные работы дают хороший прогноз для матери и плода (P.J. Trivedi et al., 2014). Для ПБЦ характерны вспышки болезни после родов (S.K. Goh et al., 2001). В лечении преимущественно применяется УДХК, хотя она является препаратом категории В (K.D. Lindor et al., 2009).

Цирроз печени (ЦП)

и портальная гипертензия (ПГ)

Беременность у женщин с ЦП ассоциируется с увеличением частоты преждевременных родов, спонтанных абортов, а также смертности матери и плода (A.A. Shaheen et al., 2009; S.M. Rasheed et al., 2013). Кровотечение из варикозно расширенных вен (КВРВ) является наиболее частым и угрожающим осложнением

ПГ во время беременности; риск развития подобных состояний увеличивается во II триместре и во время родов вследствие увеличения внутрисосудистого объема крови, сдавливания сосудов маткой и повторения приемов Вальсальвы (S.M. Rasheed et al., 2013). До 30% беременных с ЦП страдают варикозным расширением вен пищевода во время беременности (M.A. Russell et al., 1998; A. Pajor et al., 1990). Каждый эпизод КВРВ ведет к уровню материнской смертности 20-50% и даже большему риску потери плода (B.S. Sandhu et al., 2003). КВРВ во время беременности лечится подобно КВРВ у небеременных, учитывая острый и угрожающий жизни характер патологического состояния. Лечение фокусируется на эндоскопическом гемостазе и поддерживающем лечении для матери и плода (K. Chaudhuri et al., 2012). Октреотид является препаратом категории В и представляется безопасным методом лечения острых КВРВ в сочетании с антибиотиками. Терапия спасения с помощью трансвенозного внутрипеченочного системного шунтирования и трансплантации печени также описана, но в рутинной практике не используется (F. Lodato et al., 2008; J. Fair et al., 1990).

Учитывая риск возникновения КВРВ у беременных, высокий уровень смертности, ассоциированный с этим осложнением, и возможность вмешательства при своевременной диагностике, при скрининговой эндоскопии польза преобладает над сопряженным риском. Оптимальный период для этого – II триместр. Основными методами лечения варикозного расширения вен пищевода является их перевязка и применение β-блокаторов (преимущественно пропранолола), хотя касательно эффективности и безопасности этих препаратов при беременности существует мало информации (G. Ghidirim et al., 2008; G.G. Zeeman et al., 1999; P. Starkel et al., 1998).

Традиционно у таких пациенток применяются вагинальные роды с укорочением второго периода родов. При необходимости следует рассматривать возможность наложения щипцов или вакуум-экстракции (J.A. Heriot et al., 1996). Существует мнение, что оптимальной тактикой при повышенном риске возникновения КВРВ является КС, применяемое при дистрессе плода, однако оно сопряжено с увеличенным риском развития геморрагических осложнений. На данный момент не существует исследования, сравнивающего преимущества вагинальных родов и КС при ПГ.

Таким образом, клиническая оценка состояния беременных с отклонениями печеночных проб от нормы базируется на тщательном определении фонового заболевания печени или болезни печени, связанной с беременностью. Рассудительное и своевременное лечение, основанное на доказательной базе, обычно приводит к хорошему результату для матери и плода.

ACG Clinical Guideline:
Liver Disease and Pregnancy.
Tran T.T., Ahn J., Reau N.S. Am J Gastroenterol
advance online publication, 2 February 2016.

Перевела с англ. Лариса Стрильчук



ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете
в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти»
за каталогом видань України на 2017 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 26002053157539 в ПАТ «ПРИВАТБАНК»,
МФО 321842, код ЄДРПОУ 40250878
- ♦ 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

Дата здійснення операції		Сума:		Платник:		Місце проживання:		Отримувач:		Код ЄДРПОУ:		Розрахунковий рахунок:		МФО банку:		Платник:		Контролер:		Касир:	

Не искавшему путь вряд ли путь и укажут.
Постучись – и откроются двери к судьбе!

Омар Хайям

Паллиативная химиотерапия рака шейки матки: надежда или путь в никуда?

Несмотря на возросшие возможности современной онкологии, более половины больных злокачественными опухолями обречены погибнуть от прогрессирования заболевания. В Украине ежегодно в получении паллиативной помощи нуждаются до 500 тыс. людей, эта проблема крайне актуальна и требует поиска путей решения. Паллиативная помощь – это дело для тех, кто постиг смысл человеческой жизни и полностью состоялся как личность.

Рак шейки матки (РШМ) относится к наиболее распространенным формам злокачественных новообразований женских половых органов. В настоящее время РШМ является одной из нерешенных проблем современной онкологии. Ежегодно в мире регистрируется около 500 тыс. случаев РШМ, что составляет 5% всех онкологических заболеваний. Наивысшая заболеваемость РШМ отмечена в развивающихся странах. В последние годы четко прослеживается увеличение заболеваемости РШМ у молодых женщин до 40 лет. На момент первичной диагностики у 40-46% больных РШМ обнаруживается в III-IV стадии заболевания с прогнозируемой 5-летней выживаемостью 11-13%. Средняя продолжительность жизни в данном случае составляет до 7 мес.

Анализ результатов многоцентровых рандомизированных клинических исследований показал, что 30-45% больных РШМ умирают в течение 5 лет в связи с прогрессированием основного заболевания. Причиной смерти в таком случае является развитие местного рецидива или отдаленных метастазов. По данным литературы, у 35% больных РШМ III-IV стадии в течение 2 лет после хирургического и лучевого лечения возникают рецидивы заболевания. Прогноз у таких больных неблагоприятный: до 1 года после развития рецидива доживают только 10-15% больных, а при назначении только симптоматического лечения продолжительность жизни измеряется месяцами.

На сегодняшний день в мире нет единого мнения о ведении пациенток с распространенным РШМ. Существующие стандарты предлагают использование паллиативной химиотерапии до развития непереносимой токсичности или назначения только симптоматической терапии. Будет ли целесообразно назначать дорогостоящие цитостатики II-III линии пациентке с распространенным РШМ? Или же лучше обеспечить удовлетворительное качество жизни путем проведения адекватной симптоматической терапии? Вопросы подобного рода всегда возникают у врача-онколога, онкогинеколога, химиотерапевта, сталкивающегося в своей повседневной практике с необходимостью отработки дальнейшей тактики ведения пациентки с распространенным РШМ. В связи с чем целью проведенной нами совместной работы была оценка целесообразности, пользы и значения паллиативной химиотерапии распространенного РШМ в сравнении с только симптоматической терапией.

По определению ВОЗ (2002), паллиативная помощь – это подход, позволяющий улучшить качество жизни пациентов, столкнувшихся с проблемой смертельного заболевания, путем предотвращения и облегчения страданий благодаря проведению адекватных лечебных вмешательств. Американское общество клинической онкологии (ASCO) определяет паллиативную помощь, как «интеграцию в онкологическую помощь процедуры, которая способствует устранению

многочисленных проблем, причиняющих страдания пациентам и их семьям, и улучшению качества их жизни». В отличие от хосписной симптоматической помощи, которая назначается только больным с прогнозируемой выживаемостью <6 мес, паллиативная помощь, в том числе контроль за проявлением симптомов заболевания, может и должна быть предложена с момента установления диагноза и до самой смерти. Национальная онкологическая сеть США (NCCN) руководствуется принципом «паллиативная помощь назначается одновременно с противоопухолевым лечением, терапией, продлевающей жизнь». В недавно опубликованных рекомендациях Общества онкогинекологов указано, что «для женщин с распространенным или рецидивирующим раком органов малого таза предоставление базового уровня паллиативной помощи нельзя откладывать». В 2012 г. ASCO выпустило новую клиническую рекомендацию под названием «Интеграция паллиативной помощи в стандарты оказания онкологической помощи», посвященную изучению комбинирования стандарта онкологической помощи и паллиативной медицинской помощи «на ранних стадиях болезни для любого пациента с метастатическим раком».

Паллиативная помощь призвана повысить качество жизни пациента, невзирая на предполагаемую небольшую продолжительность жизни. Главный принцип – от какого бы заболевания пациент ни страдал, каким бы тяжелым это заболевание ни было, какие бы средства ни были использованы для его лечения, всегда можно найти способ повысить качество жизни больного в оставшиеся дни. Если нет возможности остановить прогрессирование основного заболевания, нельзя говорить пациенту, что «больше ничего нельзя сделать». Это никогда не бывает абсолютной истиной и может выглядеть как отказ от оказания помощи. В такой ситуации больному можно предоставлять психологическую поддержку и контролировать патологические симптомы. Но сегодня речь пойдет не об этом.

Главной задачей паллиативной помощи является улучшение качества жизни пациента, что может положительно влиять на течение болезни. При своевременном начале проведения мероприятий и в совокупности с другими методами лечения и поддержки паллиативная помощь может продлить жизнь больного.

Основным видом лечения больных рецидивирующим и метастатическим РШМ является системная химиотерапия, которая носит в основном паллиативный характер. Причем эффективность химиотерапевтического лечения не превышает 10-35%. Трудности лекарственного лечения рецидивирующего/метастатического РШМ связаны как со значительной резистентностью (в том числе генетической)

опухолевых клеток к современным цитостатикам, так и с отсутствием высокоэффективных режимов полихимиотерапии. Одни из причин развития резистентности – повышенная активность Р-гликопротеинового насоса, который выкидывает цитостатик из опухолевых клеток в связи с экспрессией гена множественной устойчивости к лекарственным препаратам, а также детоксикация лекарственных препаратов через экспрессию гена глутатион-S-трансферазы. Кроме того, при местных рецидивах РШМ после проведенной лучевой терапии возникают выраженные фиброзные изменения тканей с облитерацией сосудов малого таза, нарушающие транспорт цитостатиков к опухоли, что снижает эффективность лечения. Одновременно предшествующее облучение малого таза приводит к уменьшению резервов костномозгового кроветворения, повышая вероятность токсичности химиотерапии, и в ряде случаев вызывает необходимость редукции доз цитостатиков.

История лекарственного лечения распространенного РШМ интересна современному врачу-онкологу, химиотерапевту с точки зрения ретроспективного анализа эффективности цитостатиков и пути слепого выбора лучшей схемы лечения. Постулаты по лечению РШМ не изменились и все еще остаются актуальными подходами к терапии этой непростой болезни.

Еще в 1968 г. Trelford суммировал данные клиник США о применении различных химиотерапевтических средств у больных с рецидивами и метастазами РШМ. Была отмечена низкая эффективность таких алкилирующих средств, как тиофосфамид и этимидин, а также алкалоидов – винбластин и винкристин. Их дальнейшее применение у больных РШМ было признано малообоснованным. И наоборот, назначение антиметаболитов – фторурацила и метотрексата – у части больных приводило к объективному улучшению. Более эффективными казались алкилирующие препараты – циклофосфамид и проспидия хлорид. Применение противоопухолевых антибиотиков началось с конца 1970-х, в частности, определенные надежды возлагались на блеомицин, адриамицин, митомицин. Существенным прорывом в лечении больных онкогинекологической группы (США) стал опыт применения Di Saia, Croasman (1984) цисплатина.

Новым развивающимся направлением конца 1980-х стало усовершенствование методов регионарной химиотерапии – внутриаартериальной (А. Крищюпас, 1981) и эндолимфатической (Е.Г. Ильинская, 1986), предприняты первые попытки иммунотерапии.

В 1990-х при распространенном РШМ стало возможным использование комбинаций цисплатина с иринотеканом, винорельбином, гемцитабином, топотеканом, паклитакселом, обеспечивающих в среднем 11% полных и 27% частичных регрессий с медианой времени до прогрессирования 12 мес, медианой общей выживаемости – 9 мес.

В последующих клинических исследованиях была показана сопоставимая эффективность комбинации иринотекан+цисплатин – иринотекан+карбоплатин. Так, наилучшие результаты применения схемы иринотекан+цисплатин были получены в исследовании T. Sugiyama et al., где общая эффективность составила 59%, полная регрессия опухоли была достигнута у 2 больных (7%), частичная регрессия – у 15 больных (52%), что статистически достоверно выше, чем при использовании только цисплатина (общая эффективность равна 15-23%; p<0,01). В результате другого клинического исследования впервые показана низкая эффективность второй линии химиотерапии распространенного РШМ с использованием комбинации гемцитабин+капецитабин. В связи с этим дальнейшее применение указанной схемы лечения признано нецелесообразным (Одинцова А.С., 2011).

Неоспорим тот факт, что хирургическое лечение при РШМ является основным прогностическим фактором, определяющим дальнейшее течение заболевания. Однако основной составляющей борьбы с тяжелым недугом является системная цитостатическая терапия. Поэтому перед химиотерапевтами стоит стратегически важная задача распланировать

Таблица 1. Эффективность химиотерапии в лечении больных с распространенным РШМ

Авторы	Цитостатики и их комбинации	Эффективность, %
Omura G. et al., GOG 110, 1997	Цисплатин + ифосфамид	33
Pignata S. et al., 1999	Цисплатин + паклитаксел + ифосфамид	43,5
Rose P.G. et al., 1999; Walker J.L. et al., 2009	Паклитаксел + цисплатин	43,3
Zanetta G. et al., 1999	Цисплатин + паклитаксел + ифосфамид	66,6
Scbilder R.J. et al., 2000	Гемцитабин	11
Lhomme C. et al., 2000	Винорельбин	17
Vermorken J. et al., EORTC, 2001	Цисплатин	42
Moiseenko V. et al., ASCO 2001	Иринотекан + иринотекан + цисплатин Цисплатин	17,1 53 21,2
Dimopolos M.A. et al., 2002	Цисплатин + паклитаксел + ифосфамид	46
Chitapanarux J. et al., 2003	Иринотекан + цисплатин	67
Umesaki N. et al., 2003	Иринотекан + митомицин	49
Lorvidhaya V., 2000	Гемцитабин + цисплатин	68,4
Choi C.H. et al., 2006	Цисплатин + паклитаксел + ифосфамид	46,6
Pestades D. et al., 2009 Kitagawa R. et al., 2012	Карбоплатин + паклитаксел	66
Kamnerdsupaphon P. et al., 2009	Цисплатин + паклитаксел + ифосфамид	66,7

лечение максимально длительно на весь период болезни пациентки, в течение которого она будет способна получать химиотерапию. За последние несколько десятилетий с появлением новых цитостатиков показатели эффективности лечения и медиана продолжительности жизни больных РШМ значительно возросли (табл. 1).

Увеличение числа больных с распространенными стадиями заболевания вызывает необходимость изучения возможности внедрения в клиническую практику противоопухолевых лекарственных препаратов и их сочетания с уже существующими стандартными методами лечения.

Прошедший 2014 г. дал достаточно оснований для изменения тактики лечения больных с распространенным РШМ благодаря регистрации новых лекарственных препаратов и открытию новых перспектив для применения старых лекарственных средств. Основным достижением лечения РШМ в 2014 г. стала публикация окончательных результатов исследования GOG240 по оценке эффективности бевацизумаба и регистрации этого препарата Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). На сегодняшний день стандартной химиотерапией 1-й линии метастатического РШМ и рецидивов заболевания после локальных методов лечения является комбинация бевацизумаба, цисплатина и паклитаксела. По итогам исследования GOG240 эта комбинация оказалась лучше с точки зрения продолжительности жизни. «Выводы данного клинического исследования важны, поскольку могут изменить клиническую практику и дают возможность улучшить исход у пациенток с рецидивирующим РШМ, которые ранее имели очень ограниченные варианты лечения», — сообщил руководитель проекта Кришнансу Тевари.

В рамках исследования GOG240 суммарно 452 больных с рецидивирующим или метастатическим РШМ рандомизировались в одну из четырех групп химиотерапии 1-й линии: паклитаксел+цисплатин±бевацизумаб или топотекан+паклитаксел±бевацизумаб. Исследование отвечало на два вопроса: 1) есть ли польза от добавления бевацизумаба к химиотерапии и 2) можно ли отказаться от цисплатина и использовать бесплатиновые режимы химиотерапии с учетом того, что большинство больных получали цисплатин ранее в качестве радиосенсибилизатора на фоне лучевой терапии и опухоли могут быть к нему резистентны.

Исследование продемонстрировало примерно равную пользу при добавлении бевацизумаба к комбинациям цисплатина с паклитакселом и топотекана с паклитакселом (табл. 2). Сравнительный

анализ режимов химиотерапии с бевацизумабом или без него показал, что комбинация на основе цисплатина немного выигрывает по сравнению с бесплатиновой (медианы продолжительности жизни — 15 и 12,5 мес соответственно), однако различия статистически не значимы ($p=0,88$). Данная тенденция сохранялась и в случае, если больные ранее получали цисплатин как радиосенсибилизатор при проведении лучевой терапии.

Исследование продемонстрировало, что добавление бевацизумаба к химиотерапии приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни больных: медиана увеличилась с 13,3 до 17 мес за счет добавления бевацизумаба. Польза от бевацизумаба не зависела от режима химиотерапии. Результаты подгруппового анализа не позволяют выявить подгруппу, получающую больше или меньше преимуществ от добавления бевацизумаба.

Токсичность химиотерапии с бевацизумабом оказалась удовлетворительной. Отмечено статистически значимое увеличение частоты артериальной гипертензии, тромбозов и желудочно-кишечных осложнений, а также формирования свищей за счет добавления бевацизумаба. Частота других осложнений, в том числе кровотечений, оказалась сопоставимой (табл. 3).

На основании проведенного анализа литературных данных и результатов рандомизированных исследований, посвященных лечению больных РШМ, мы также проводили паллиативное лечение больных РШМ с включением бевацизумаба в Одесском областном онкологическом диспансере (ОООД). Приведем наиболее интересный случай.

Больная В. 1978 г.р. находится под наблюдением и на лечении в ОООД с марта 2013 г. по настоящее время с диагнозом: **рак шейки матки T1b2N0M0 ст. 12B, состояние после комбинированного лечения (IV.13), метастазы в легких, печени, лимфоузлах средостения, метастатический плеврит слева (V.14), состояние после полихимиотерапии (ПХТ), таргетной терапии. Клиническая группа II.**

Таблица 3. GOG240: токсичность химиотерапии ± бевацизумаб

Нежелательное явление	Только химиотерапия (n=219)	Химиотерапия+бевацизумаб (n=220)	Значение p
Желудочно-кишечные явления (степень ≥2)	96 (44)	114 (52)	0,1
Свищи (степень ≥3)	1 (<1)	13 (6)	0,002
Гипертензия (степень ≥3)	4 (2)	54 (25)	<0,001
Протеинурия (степень ≥3)	0	4 (2)	0,12
Болевой синдром (степень ≥3)	62 (28)	71 (32)	0,41
Нейтропения (степень ≥4)	57 (26)	78 (35)	0,04
Фебрильная нейтропения (степень ≥3)	12 (5)	12 (5)	1
Тромбоэмболия (степень ≥3)	3 (1)	18 (8)	0,001
Кровотечение ЦНС (степень ≥3)	0	0	
Кровотечение ЖКТ (степень ≥3)	1 (<1)	4 (2)	0,37
Кровотечение МПС (степень ≥3)	1 (<1)	6 (3)	0,12

Таблица 2. GOG240: эффективность химиотерапии ± бевацизумаб

Параметр	Медианы, мес
Продолжительность жизни в зависимости от применения бевацизумаба, n=452	13,3
Химиотерапия	17
Химиотерапия+бевацизумаб	
Продолжительность жизни в группе РС (паклитаксел+цисплатин) в зависимости от применения бевацизумаба, n=229	14,3
РС	17,5
РС+бевацизумаб	
Продолжительность жизни в группе ТР (топотекан+паклитаксел) в зависимости от применения бевацизумаба, n=223	12,7
ТР	16,2
ТР+бевацизумаб	
Продолжительность жизни в зависимости от режима химиотерапии, n=452	15
РС±бевацизумаб	12,5
ТР±бевацизумаб	

12.03.13 в отделении онкогинекологии ОООД была произведена операция — фракционно-диагностическое выскабливание слизистой оболочки полости матки и цервикального канала (ПГЗ № 8639-54: G2 аденокарцинома секреторно-папиллярного типа). С 18.03.13 по 19.04.13 проведен курс предоперационной лучевой терапии на область малого таза, регионарные лимфоузлы и первичную опухоль, СОД т.В — 34,54 Гр, СОД т.А — 43,2 Гр, суммарная доза от двух компонентов. 24.04.13 в отделении онкогинекологии ОООД была произведена операция — нижнесрединная лапаротомия, пангистерэктомия III типа (ПГЗ № 15693-711: G2-3 аденокарцинома секреторного типа с папиллярными структурами цервикального канала, с переходом на шейку матки, с инвазией в стенку на глубину до 0,3 см протяженностью более 1 см). В послеоперационном периоде пациентка специальное лечение не получала, так как отказалась от предложенной лучевой терапии. В течение 1 года у больной отмечалась полная ремиссия опухолевого процесса. В мае 2014 г., по данным клинико-инструментального обследования, выявлено прогрессирование заболевания с поражением легких, лимфоузлов средостения, печени. С учетом удовлетворительного состояния больной с целью достижения возможной стабилизации процесса и увеличения общей выживаемости с 14.05.14 ей было проведено 8 курсов лечебной ПХТ по схеме паклитаксел+карбоплатин на фоне таргетной терапии (бевацизумаб). Компьютерная томография в динамике была выполнена на 16-срезовом мультиспиральном томографе.

КТ ОГК от 08.06.14: в легочной паренхиме периваскулярно и субплеврально определяются множественные участки повышенной плотности округлой формы диаметром от 2 до 10 мм. Легочный рисунок усилен преимущественно за счет интерстициального компонента. Междолевая плевра подчеркнута. В левой плевральной полости определяется скопление неосумкованной жидкости, приблизительный объем составляет около 100 мл (рис. 1, 2).



Рис. 1. Исследование от 08.06.14



Рис. 2. Исследование от 08.06.14

КТ ОБП от 08.06.14: печень увеличена в размерах (265×131×101 мм) за счет патологически измененной левой доли, имеет гладкие наружные контуры, нижний край закруглен. В правой доле печени определяются множественные участки пониженной плотности, не накапливающие контрастное вещество, размерами от 5 до 34 мм диаметром. Левая доля

диффузно изменена за счет объемного образования до 137 мм диаметром, структура неоднородная (рис. 3, 4).



Рис. 3. Исследование от 08.06.14



Рис. 4. Исследование от 08.06.14

КТ ОГК от 02.09.14: в легочной паренхиме периваскулярно и субплеврально определяются множественные участки повышенной плотности округлой формы от 2 до 5 мм (максимальное количество очагов — до 8). Легочный рисунок усилен преимущественно за счет интерстициального компонента. Лимфоузлы средостения и корней легких не увеличены. Диагностируемый ранее выпот в плевральной полости отсутствует.

КТ ОБП от 02.09.14: печень не увеличена, имеет гладкие наружные контуры, нижний край закруглен. Структура печени неоднородная, в правой доле участок пониженной плотности, расположенный подкапсульно в SVII 20×11×12 мм. Левая доля диффузно изменена за счет объемного образования до 75 мм в диаметре, структура неоднородная (ранее диагностировалось свыше 4 образований). Выпот в брюшной полости отсутствует. Костно-деструктивных изменений не выявлено.

КТ ОГК от 05.12.14: в легочной паренхиме периваскулярно и субплеврально определяются множественные участки повышенной плотности округлой формы от 2 до 5 мм (динамика стабильная). Легочный рисунок усилен преимущественно за счет интерстициального компонента. Лимфоузлы средостения и корней легких не увеличены (рис. 5).

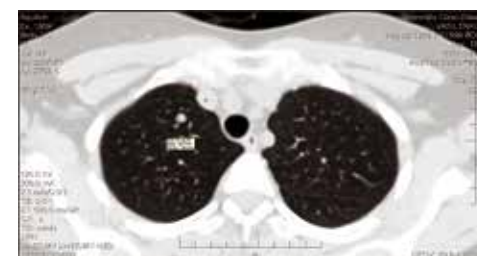


Рис. 5. Исследование от 05.12.14

КТ ОБП от 05.12.14: печень не увеличена, имеет гладкие наружные контуры, нижний край закруглен. Структура печени неоднородная, в правой доле участок пониженной плотности, расположенный подкапсульно в SVII 20×11×12 мм. Левая доля диффузно изменена за счет объемного образования до 75 мм в диаметре, структура неоднородная. Выпот в брюшной полости отсутствует. Костно-деструктивных изменений не выявлено (рис. 6, 7).

Продолжение на стр. 64.

О.В. Кузнецова, В.Г. Дубинина, О.В. Лукьянчук, А.И. Рыбин,
кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики, терапии и радиационной медицины
Одесского национального медицинского университета

Паллиативная химиотерапия рака шейки матки: надежда или путь в никуда?

Продолжение. Начало на стр. 62.

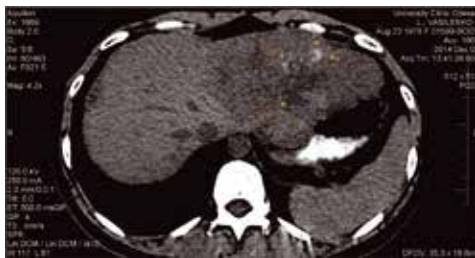


Рис. 6. Исследование от 15.12.14



Рис. 7. Исследование от 15.12.14

На фоне проведенной паллиативной химио- и таргетной терапии удалось достичь значительной регрессии опухолевых очагов в легких и печени (регрессия на 45%, появление множественных кальцинатов), субъективного улучшения общего состояния больной, купирования болевого синдрома. Качество жизни больной на фоне паллиативного лечения было удовлетворительным, с минимальным спектром токсических проявлений (тошнота и рвота умеренной степени, алопеция, сенсорная периферическая нейропатия). Продолжительность жизни составила 12,5 мес.

Динамика одного из измеримых очагов наглядно показывает эффективность проведенной паллиативной терапии с включением современного таргетного препарата – бевацизумаба (рис. 8).

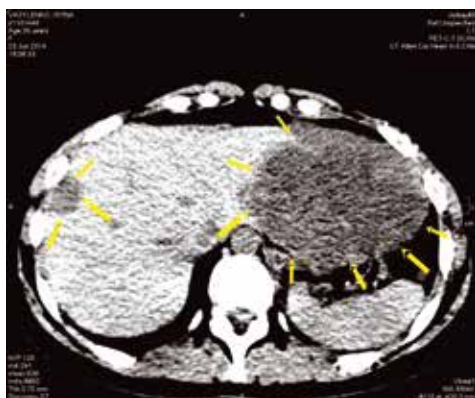


Рис. 8. Исследование от 23.06.14

Проведение паллиативной химиотерапии больным с распространенным злокачественным процессом сопряжено с высоким риском смерти в течение 30 дней после введения цитостатиков. И обусловлено это также потенцирующим действием химиотерапии, высокой токсичностью и т.д. Но мы не можем повернуть время вспять и назначать паллиативную химиотерапию только пациентам с прогнозируемым низким риском осложнений и смерти. Шанс должен быть у каждого. У 394/657 (60%) пациентов, которым были проведены курсы паллиативной химиотерапии, на момент последнего курса были зарегистрированы следующие осложнения: гипоальбуминемия (143 случая – 36%), плеврит (94 случая – 23,8%), асцит (72 случая – 18,2%), нарушение функции почек (65 случаев – 16,5%) и нарушения функции печени (65 случаев – 16,5%).

По данным Н.С. Филатовой и соавт., 2-летняя выживаемость больных с распространенным/рецидивирующим РШМ при назначении только лучевой терапии составила 29,7%, паллиативной химиотерапии – 33,3%, только симптоматической терапии – 3%.

Итак, данные литературы и международных клинических исследований свидетельствуют о том, что назначение комбинированной химиотерапии обеспечивает больший процент непосредственных результатов, улучшает качество жизни, но в большинстве случаев не повышает безрецидивную и общую выживаемость больных с распространенными формами РШМ, т.е. проблема лечения больных с рецидивами РШМ далека от успешного решения. Поэтому основные усилия онкогинекологов в будущем должны быть сосредоточены на активном предотвращении рецидива и определении риска его возникновения при лечении первичных больных с РШМ. А усилия онкологов-химиотерапевтов должны быть направлены на виртуозный выбор правильной схемы химиотерапии распространенного РШМ с учетом индивидуальных особенностей пациентки, риска развития резистентности, наличия коморбидности и т.д. Таким образом, как и при любой другой патологии, на современном этапе развития онкологии обязательно должен иметь место индивидуализированный подход в лечении. «Ни один врач не знает такого лекарства для усталого тела и измученной души, как надежда» (С. Цвейг).

ВЫВОДЫ:

1. Считаю оправданным проведение паллиативной химиотерапии пациенткам с распространенным РШМ после индивидуального консультирования, оценки риска осложнений и токсических проявлений, тем самым следуя обязательному индивидуализированному подходу в лечении онкологических больных.
2. Считаю целесообразным добавление бевацизумаба к паллиативной химиотерапии пациенткам с распространенным РШМ, что приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни больных, а также обеспечивает удовлетворительное качество жизни пациенток.
3. Главный принцип паллиативной помощи – от какого бы заболевания пациент ни страдал, каким бы тяжелым это заболевание ни было, какие средства ни были бы использованы для его лечения, всегда можно найти способ повысить качество жизни больного в оставшиеся дни. Возможность продлить жизнь пациента еще на несколько недель или месяцев, даже при условии развития токсических осложнений и наличии материальных затрат, стоит того. Жизнь человека намного дороже любых материальных ценностей. «Надежда, сопровождающая нас всю жизнь, не покидает нас даже в час смерти» (А. Поп).

Список литературы находится в редакции.
Тематичный номер «Онкологія», №4, 2016 р.

ДАЙДЖЕСТ

АКУШЕРСТВО

Влияние способа родоразрешения на неонатальные исходы у недоношенных младенцев: данные обсервационного исследования

Оптимальный способ родоразрешения при преждевременных родах с точки зрения исходов у недоношенных младенцев остается предметом дискуссий. Недавно австрийскими акушерами было завершено исследование, в ходе которого они попытались оценить влияние способа родоразрешения на неонатальный исход у младенцев в зависимости от их массы тела при рождении. С этой целью они выполнили ретроспективный анализ исходов 1320 одноплодных беременностей, завершившихся преждевременными родами на сроке гестации от 23 недель и более. Недоношенные младенцы были разделены на 3 группы в зависимости от массы тела при рождении: крупные для своего гестационного возраста, соответствующие своему гестационному возрасту и дети с низкой массой тела для данного гестационного возраста. В качестве основного параметра неонатального исхода выступала балльная оценка по шкале Апгар на 5-й мин после рождения. В качестве потенциальных вмешивающихся факторов, способных повлиять на результаты исследования, рассматривались возраст матери, наличие предыдущих родов в анамнезе и врожденные пороки развития плода.

Как показали данные анализа, 970 младенцев (73,5%) появились на свет путем кесарева сечения (КС), 350 (26,5%) – в результате естественных родов. При этом у детей с соответствующей гестационному возрасту массой тела, рожденных на сроках гестации 23+0 и 27+6 недель были продемонстрированы лучшие исходы при родоразрешении методом КС ($p < 0,01$ с 23+0-24+6; $p = 0,03$ с 25+0-27+6), тогда как у младенцев этой же группы, появившихся на свет на сроке гестации между 31+0 и 33+6 гестационных недель лучшие исходы были отмечены при вагинальных родах ($p = 0,02$). КС оказалось оптимальным способом родоразрешения для недоношенных младенцев с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении ($p = 0,01$ с 25+0-27+6; $p = 0,02$ с 28+0-30+6).

Таким образом, по мнению авторов исследования, было продемонстрировано значимое преимущество родоразрешения методом КС у детей с соответствующей гестационному возрасту массой тела при сроке гестации на момент рождения < 28 недель и у недоношенных новорожденных с низкой массой тела при сроке гестации на момент рождения < 31 недели. Естественное родоразрешение может быть выбрано для младенцев с умеренной степенью недоношенности, масса тела которых соответствует гестационному возрасту.

I. Holzer et al., Wien Klin Wochenschr. 2016 Dec 21 [Epub ahead of print]

Распространенность и факторы риска развития хронического болевого синдрома после кесарева сечения: данные проспективного исследования

Как известно, хронический послеоперационный болевой синдром (ХПБС) в настоящее время входит в число ключевых клинических проблем, которые ассоциируются с существенным нарушением повседневной жизнедеятельности человека и приводят к ухудшению качества жизни, связанного со здоровьем. Хотя одним из наиболее часто выполняемых хирургических вмешательств является КС, распространенность и факторы риска формирования ХПБС после этой операции пока изучены недостаточно. В этой связи представляют интерес результаты проспективного клинического исследования, недавно завершено учеными из Китая, в ходе которого они оценили частоту и различные факторы риска (демографические, психологические, интраоперационные) развития ХПБС через 3, 6 и 12 мес после выполнения КС у 527 женщин. Для оценки интенсивности ХПБС, частоты ее возникновения и локализации, а также влияния на повседневную активность использовались специальные опросники.

Как показал анализ полученных результатов, частота ХПБС через 3, 6 и 12 мес после КС составила 18,3%, 11,3% и 6,8% соответственно. При этом большинство женщин с ХПБС после КС испытывали легкую боль в состоянии покоя. Частота умеренной и выраженной боли при движении была высокой через 3 мес после КС; затем (через 6 и 12 мес) отмечалось значимое ее снижение. ХПБС оказывал отрицательное влияние на повседневную активность. Независимые предикторы ХПБС через 3 мес после КС включали высокую среднюю балльную оценку интенсивности острой боли при движении в течение 24 ч после операции, предоперационную депрессию и большую в сравнении со стандартной продолжительность самого оперативного вмешательства. Через 6 мес после операции значимыми предикторами сохранения болевого синдрома выступали более интенсивная боль при движениях в течение 24 ч после КС и предоперационная депрессия, а через 12 мес – только более высокая средняя балльная оценка боли при движении в течение 24 ч после КС.

Таким образом, ХПБС является достаточно частым явлением у женщин, перенесших КС. При этом наибольший риск развития данного осложнения характерен для пациенток с более интенсивной острой послеоперационной болью при движении, предоперационной депрессией и большей продолжительностью оперативного вмешательства.

J. Jin et al., BMC Anesthesiol. 2016 Oct 18; 16 (1): 99.

Беременность в возрасте старше 40 лет и риск инсульта в постменопаузальном периоде: анализ данных исследования «Инициатива во имя здоровья женщин»

Все больше женщин в мире становятся матерями в возрасте > 40 лет, что в первую очередь обусловлено улучшением доступа к вспомогательным репродуктивным технологиям. Однако о долгосрочных последствиях «позднего материнства» для здоровья известно недостаточно. Американские ученые проанализировали данные масштабного исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative study), чтобы в большой когорте женщин постменопаузального возраста установить, как беременность в возрасте ≥ 40 лет влияет на риск развития в дальнейшем (в среднем в течение 12 ± 1 лет) таких сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, как инфаркт миокарда, кардиоваскулярная смерть, ишемический и геморрагический инсульт. В целом в анализ были включены данные 72 221 женщины в возрасте 50-79 лет.

Факт наступления беременности после 40 лет был зафиксирован у 3306 (4,6%) участниц. Было выявлено, что по сравнению с женщинами, забеременевшими в более молодом возрасте, «поздняя беременность» ассоциировалась с повышением частоты возникновения ишемического инсульта (2,4% в сравнении с 3,8%), геморрагического инсульта (0,5% в сравнении с 1%) и сердечно-сосудистой смерти (2,3% в сравнении с 3,9%). При проведении многофакторного анализа (с учетом влияния таких факторов, как возраст, расовая и этническая принадлежность, систолическое артериальное давление, наличие застойной сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, злоупотребление алкоголем и табакокурение) выяснилось, что наступление беременности в возрасте ≥ 40 лет повышает риск развития геморрагического инсульта в постменопаузальном периоде на 50% (ОР 1,5, 95% ДИ 1-2,1). При этом после учета потенциального влияния перечисленных вмешивающихся факторов не было выявлено статистически значимого различия в риске ишемического инсульта, инфаркта миокарда и кардиоваскулярной смерти у женщин, забеременевших в возрасте старше 40 лет и в более молодом возрасте.

A. Qureshi et al., Am J Obstet Gynecol. 2016 Dec 9 [Epub ahead of print]

Перевела с англ. Елена Терещенко



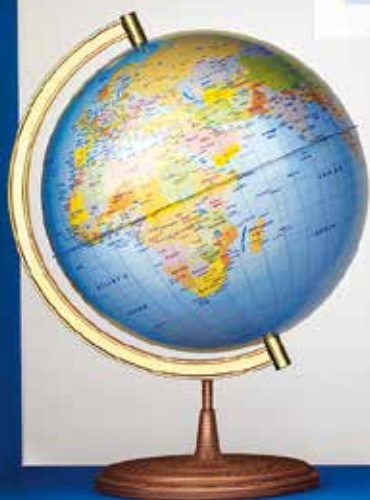
СІНЕВО
медична лабораторія

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



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



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

МАГНЕ-В₆

Коли нам двом потрібен магній



Препарат МАГНЕ-В₆
допомагає
нормалізувати
вміст магнію
в організмі¹

Спосіб застосування та дози¹.

Дорослі: 6–8 таблеток на добу за 2–3 прийоми під час їди.
Максимальна добова доза — 8 таблеток на добу.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В₆®, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ № 914 від 29.12.2015. Р.П. UA/5476/02/01 (для реалізації лікарських засобів ввезених на митну територію України до спливу терміну придатності). Наказ МОЗ України № 787 від 28.07.2016. Р.П. UA/5476/02/01.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилианська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua
SAUA.MGP.16.03.0151



SANOFI

