ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Здоров'я України Видавничий дім

№ 2 (26)
червень-липень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 89326

Гінекологія
Акушерство
Репродуктологія

Член-корреспондент НАМН Украины
Татьяна Татарчук

Миома матки: гистерэктомия или медикаментозная терапия?

Читайте на сторінці **18**

Доктор медицинских наук, профессор
Михаил Медведев

Профилактика рака грудной железы – стратегическое задание современного гинеколога. С чего начать?

Читайте на сторінці **17**

Кандидат медицинских наук
Алиса Лиманская

Анемия хронического заболевания в клинике экстрагенитальной патологии

Читайте на сторінці **54**

Кандидат медицинских наук
Ольга Демченко

Современные аспекты проблемы гемолитической болезни плода и новорожденного

Читайте на сторінці **14**

Кандидат медичних наук
Володимир Подольський

Сучасні погляди на патогенез змін репродуктивного здоров'я на тлі порушень вегетативного гомеостазу у жінок із соматоформними захворюваннями

Читайте на сторінці **45**

Спосіб застосування та дози[1].

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 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. Жилянська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua
SAUA.MGP.16.03.0151a

Mg

SANOFI

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Наклад із 15.08.2014 р. і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012 р.).

Виходить 4 рази на рік

medinova

Флуомізин

дekвалінію хлорид 10 мг

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

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

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я

Е.Р. Вайссенбахер, Німеччина; **Ж. Дондер**, Бельгія; **В. Унцайтіг, Й. Спачек, М. Халаска**, Чехія; **Б. Мартінез де Техада, С. Жербер**, Швейцарія

Порівняння декваліній хлориду у формі вагінальних таблеток (Флуомізин®) і кліндаміцину у формі вагінального крему в лікуванні бактеріального вагінозу

Бактеріальний вагіноз (БВ) – найчастіша (20-40%) причина повторних вагінальних інфекцій у жінок дітородного віку. БВ являє собою синергічний полімікробний синдром, що характеризується виснаженням *Lactobacillus spp.*, особливо видів, які продукують перекис водню, і значним збільшенням кількості коменсальних анаеробних бактерій, таких як *Gardnerella vaginalis* та інші грамнегативні палички. БВ асоціюється з тяжкими наслідками, зокрема підвищеною схильністю до інфекцій, які передаються статевим шляхом, розвитком запальних захворювань малого таза й ускладненнями під час вагітності. Висока частота рецидивів БВ знижує якість життя жінки. Дотепер остаточно не визначено, що є причиною виникнення цього синдрому: зсув наявної вагінальної мікрофлори чи інфекція з інших мікробіомів.

Сучасні міжнародні порадники рекомендують два види терапії першої лінії – пероральний метронідазол або вагінальний кліндаміцин, які забезпечують подібну частоту одужання через 1 міс (60-90%). Проте у 15-30% жінок через 30-90 днів після закінчення лікування розвивається рецидив; через 6-12 міс цей показник зростає до 50-70%. Крім того, у 12-24% жінок після лікування розвивається вульвовагінальний кандидоз (ВВК). Багато дослідників відзначають зростання резистентності до стандартної терапії. Goldstein і співавт. (1993, 2002) встановили ріст резистентності *G. vaginalis* з 20 до 29% у період між 1993 і 2003 рр. Інший важливий і досить поширений при БВ мікроорганізм, *Atopobium vaginae*, гірше відповідає на метронідазол порівняно з кліндаміцином.

Декваліній хлорид – четвертинна амонієва сполука з широким спектром антимікробної активності, яка включає грамнегативні, грампозитивні бактерії, гриби і найпростіші. Головним механізмом його дії є порушення проникності мікробних клітин із подальшою втратою ферментної активності. Антимікробна активність декваліній оцінювалась *in vitro*, були встановлені мінімальні інгібуючі концентрації проти значимих вагінальних патогенів. Клінічна ефективність і безпечність декваліній хлориду у формі вагінальних таблеток (Флуомізин®) або вагінальних овулів були продемонстровані в дослідженнях Petersen і співавт. (2002) та Strecker і співавт. (1993).

Метою цих досліджень було порівняння клінічної ефективності й безпечності застосування вагінальних таблеток, що містять 10 мг декваліній хлориду (Флуомізин®), і кліндаміцину у формі вагінального крему (2%) у жінок із БВ.

Методи

Рандомізоване сліпе контрольоване дослідження проводилось у 15 клінічних центрах п'яти країн відповідно до критеріїв Гельсінської декларації й було погоджено локальними комітетами з етики. Усі жінки надали письмову інформовану згоду на участь і були включені в дослідження в період із січня 2007 по липень 2008 р.

Критеріями включення були БВ за всіма 4 критеріями Amsel (характерні сірі однорідні з неприємним запахом виділення; pH >4,5; позитивна проба з KOH для визначення амінів; ключові клітини ≥20% епітеліальних клітин у вологому препараті), використання ефективної контрацепції (крім матеріалів, чутливих до мінеральних олив) і пременопаузальний вік (18-55 років). Критерії виключення: вагітність, лактація, підвищена чутливість до досліджуваних препаратів, маткова або вагінальна кровотеча, гострі інфекції або ульцерації статевого тракту; ВВК; використання протиінфекційних або будь-яких інших вагінальних препаратів; вагінальний душ; злоякісні новоутворення; захворювання, що передаються статевим шляхом; ентерит; виразковий коліт або коліт, індукований антибіотиками, в анамнезі.

Пацієнток обстежували під час скринінгового візиту і згодом – під час двох контрольних відвідувань. Жінок рандомізували для отримання декваліній хлориду у формі вагінальних таблеток 10 мг (Флуомізин®) протягом 6 днів або кліндаміцину у формі вагінального гелю 2% упродовж 7 днів. Контрольні візити відбувалися через 7 (К1) і 25 днів (К2) після завершення лікування. Під час контрольних візитів лікар оцінював безпечність і переносимість терапії, а лікар-дослідник (який не був поінформований щодо того, який саме препарат застосовує пацієнтка) проводив піхвове дослідження та оцінював ефективність лікування. Первинною кінцевою точкою, що характеризує ефективність, було клінічне одужання під час візиту К1, визначене як відсутність ключових клітин, і негативні результати принаймні за 2 іншими критеріями Amsel. Додатково оцінювали клінічне одужання під час візиту К2, клінічне поліпшення під час візитів К1 і К2 (≥2 негативних критеріїв Amsel), наявність окремих критеріїв Amsel, частоту рецидивів під час візиту К2, частоту клінічного ВВК, наявність *Candida* за даними культурального дослідження і лактобацилярний ступінь. Крім того, визначали загальну вираженість симптомів за шкалою TSC (сума оцінок від 0 до 3 балів для виділень, свербежу й печіння) і загальну ефективність лікування. Безпечність терапії оцінювали за частотою небажаних подій, зокрема тяжких і потенційно пов'язаних з досліджуваними препаратами, і загальною переносимістю лікування.

Ефективність лікування оцінювали в популяціях PP (per protocol; жінки, які завершили лікування згідно з протоколом) і ITT (intention-to-treat; жінки, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату).

Результати

За вихідними клініко-демографічними характеристиками групи були подібними. Загалом 321 жінку було рандомізовано для отримання декваліній (n=164) або кліндаміцину (n=157). Середній вік пацієнток (групи декваліній і кліндаміцину) становив 32 і 31 рік, середня маса тіла – 62,8 і 62,4 кг відповідно. Більшість жінок в обох групах застосовували гормональну контрацепцію.

У популяцію, в якій оцінювалась безпека (SAF), увійшли 316 жінок: 163 з групи декваліній і 153 з групи кліндаміцину. Одна жінка, рандомізована в групу кліндаміцину, була виключена з популяції ITT через відкликання згоди на участь після 1 дня лікування. Аналіз даних показав, що 64 жінки з популяції ITT мали значні відхилення від протоколу, отже, їх виключили з популяції PP (n=28 у групі декваліній, n=36 у групі кліндаміцину; в однієї жінки могли бути декілька відхилень). Найчастішим відхиленням від протоколу були: недотримання часового вікна (n=12 в обох групах), дострокове припинення лікування (декваліній: n=5; кліндаміцин: n=9), лікування і його оцінка одним лікарем в однієї і тієї самої жінки (n=9 і n=7 відповідно) і відхилення критеріїв включення або виключення (n=4 і n=6 відповідно). За значними відхиленнями від протоколу групи терапії не відрізнялись. Отже, в популяцію PP включили 135 жінок з групи декваліній і 116 пацієнток із групи кліндаміцину. У популяції ITT 13 жінок, які отримували декваліній, і 15 пацієнток, яким призначили кліндаміцин, не завершили дослідження. На підставі щоденників пацієнток було визначено, що схеми лікування дотримувалися 95,1 і 88,9% жінок у групах декваліній і кліндаміцину відповідно.

У популяції PP частота клінічного одужання (первинна кінцева точка) під час візиту К1 становила 81,5% у групі декваліній і 78,4% у групі кліндаміцину. 95% довірчий інтервал (ДІ) різниці у клінічному одужанні для декваліній і кліндаміцину становив від –6,9 до 13,0%, що було у межах попередньо заданої границі принаймні не гіршої ефективності ±15%. Отже, декваліній хлорид забезпечує не гіршу ефективність порівняно з кліндаміцином.

Під час візиту К2 частота клінічного одужання в популяції PP становила 79,5% у групі декваліній і 77,6% у групі кліндаміцину (95% ДІ від –8,3 до 12,2%), що також підтверджує принаймні не гіршу ефективність декваліній порівняно з кліндаміцином. У популяції ITT були отримані подібні результати (табл. 1, 2).

За іншими показниками ефективності групи також суттєво не відрізнялися; єдиним винятком була значно більша частота pH <4,5 у групі декваліній під час візиту К1 (p=0,02). Загальна частота неефективності (відсутність відповіді + рецидиви) була однаковою в обох групах.

У період дослідження у 4 (2,5%) жінок із групи декваліній і в 11 (7,7%) із групи кліндаміцину було діагностовано симптомний культурально позитивний ВВК (p=0,06). За кількістю жінок у кожній групі із симптомами клінічного ВВК або ростом *Candida* в культуральному дослідженні групи суттєво не відрізнялися. Проте обидва ці показники зростали від візиту К1 до візиту К2 лише в жінок із групи кліндаміцину.

Загальну ефективність лікування високо оцінили дослідники і пацієнтки (табл. 3).

Протягом дослідження тяжкі небажані події не реєструвалися. Загальна частота небажаних подій і кількість жінок принаймні з 1 небажаною подією були трохи нижчими в групі декваліній, проте різниця була статистично незначимою. Найчастішими небажаними подіями в обох групах були вагінальні виділення і вульвовагінальний свербіж. Під час візитів К1 і К2 переважна більшість дослідників і жінок (>90%) оцінили загальну переносимість лікування як добру або дуже добру, без суттєвих відмінностей між групами.

Продовження на стор. 5.

SCHONEN
SWITZERLAND

VAGETTA®
Bazemma®

Це кінець.
Кінець кандидозу.

Вагетта. Не є лікарським засобом. Є протипоказання. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією. Декларація відповідності 01VGT/PR_DMP від 31.05.16.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Інформація виключно для фахівців у галузі охорони здоров'я. DM.VAG.17.05.01.

Е.Р. Вайссенбахер, Німеччина; **Ж. Дондер**, Бельгія; **В. Унцайтіг, Й. Спачек, М. Халаска**, Чехія; **Б. Мартінез де Техада, С. Жербер**, Швейцарія

Порівняння декваліній хлориду у формі вагінальних таблеток (Флуомізин®) і кліндаміцину у формі вагінального крему в лікуванні бактеріального вагінозу

Продовження. Початок на стор. 3.

Обговорення

Проведене дослідження показало, що лікування БВ 6-денним курсом вагінальних таблеток, що містять 10 мг декваліній хлориду (Флуомізин®), має таку саму ефективність, як і 7-денний курс вагінального крему кліндаміцину 2%. Частота клінічного одужання через 1 тиждень після завершення лікування (К1), а також через 4 тижні (К2) була подібною в обох групах.

У дослідженні використовували дуже суворі критерії визначення діагнозу БВ для включення: всі 4 критерії Amsel мали буди позитивними. Отже, жінок з частковим БВ або з діагнозом, вірогідним не на 100%, не включали в дослідження. Крім того, клінічне одужання вважалось таким лише за відсутності ключових клітин і за наявності негативних результатів принаймні для 2 критеріїв Amsel, що збільшує доказовість дослідження.

Ефективність кліндаміцину оцінювали у попередніх клінічних дослідженнях переважно з використанням лише 3 із 4 критеріїв Amsel (pH >4,5, ключові клітини і тест з КОН). В 10 клінічних дослідженнях кліндаміцину взяли участь загалом 600 жінок; частота клінічного одужання (відсутність 3 критеріїв) становила 53,4% (37-72%), частота клінічного покращення (не більше 1 позитивного критерію) – 73,4% (65-94%). Якщо це визначення використати для візиту К2, частота клінічного одужання в цьому дослідженні буде становити 60,0% для жінок, що отримували декваліній, і 53,3% для жінок, яким призначали кліндаміцин. Загалом, беручи до уваги різні визначення, показники клінічного одужання в цьому дослідженні є порівнянними з відповідними показниками у попередніх дослідженнях з використанням кліндаміцину і/або метронідазолу.

Відомо, що БВ часто рецидивує незалежно від застосованого антибіотика. Аналіз кількості жінок із відсутністю відповіді на лікування і частоти рецидивів БВ під час візиту К2 не показав суттєвої різниці між групами декваліній і кліндаміцину. В дослідженні також оцінювали додаткові параметри ефективності, зокрема клінічне покращення, загальна оцінка симптомів, окремі критерії Amsel і лактобацилярний індекс. Декваліній хлорид продемонстрував послідовно еквівалентну ефективність порівняно з вагінальним кліндаміцином у лікуванні БВ, за винятком вагінального pH. Під час візиту К1 у групі декваліній порівняно з групою кліндаміцину було значно більше жінок із нормальним вагінальним pH, а під час візиту К2 спостерігалася тенденція до більшої кількості жінок з лактобацилярним індексом I у групі декваліній. Загалом ці результати свідчать про ліпше відновлення нормальної мікрофлори піхви в разі застосування декваліній. Відомо, що кліндаміцин може негативно впливати на лактобацили, що подовжує (до 1 міс) і ускладнює повну нормалізацію мікрофлори. Через це деякі автори рекомендують призначати пробіотики після лікування кліндаміцином.

Профіль безпеки двох досліджуваних препаратів був подібний за типами небажаних подій. За частотою небажаних подій і побічних реакцій на препарат групи статистично не відрізнялись.

Метронідазол і кліндаміцин для перорального прийому або вагінального застосування сьогодні є основою лікування БВ. Проте обидва препарати є неефективними приблизно у 10-40% пацієнток, асоціюються з високою частотою рецидиву, підвищеною вірогідністю ВВК після лікування і ризиком розвитку резистентності, особливо у разі повторного застосування. Декваліній хлорид – протиінфекційний агент з іншим механізмом дії: він впливає на цитоплазматичну мембрану мікробів і викликає вивільнення компонентів клітинних компонентів. Завдяки цьому універсальному механізму дії декваліній має більш широкий спектр протимікробної активності, ніж більшість антибіотиків, і проявляє швидку протимікробну дію проти різноманітних патогенів. У цьому дослідженні було продемонстровано, що девалінію хлорид є так само ефективним, як і рекомендовані схеми лікування, і може забезпечувати більш швидке відновлення нормальної мікрофлори піхви.

Таблиця 1. **Частота клінічного одужання**

	Всього, n	Вибули достроково, n	Одужання, n	Частота одужання, %	95% ДІ	Різниця декваліній – кліндаміцин, $p_1 \times p_2$
Перший візит						
PP-популяція						
Декваліній	135	-	110	81,5	-0,07; 0,13	p_1 (0,02202) × p_2 (0,00177) = 0,00004
Кліндаміцин	116	-	91	78,4		
ITT-популяція						
Декваліній	163	5	126	79,7	-0,08; 0,10	p_1 (0,02127) × p_2 (0,00172) = 0,00004
Кліндаміцин	152	11	111	78,7		
Другий візит						
PP-популяція						
Декваліній	135	3	105	79,5	-0,08; 0,12	p_1 (0,00718) × p_2 (0,02317) = 0,00017
Кліндаміцин	116	-	90	77,6		
ITT-популяція						
Декваліній	163	8	116	74,8	0,10; 0,10	
Кліндаміцин	152	9	107	74,8		

Примітка: $p_1 \times p_2$ = добуток значень p під час першого і другого візитів; принаймні не гірша ефективність при <0,0038.

Таблиця 2. **Порівняння частоти одужання залежно від кількості критеріїв Amsel (ITT-популяція, n=315)**

	Перший візит			Другий візит		
	Декваліній, % (n=163)	Кліндаміцин, % (n=152)	p	Декваліній, % (n=163)	Кліндаміцин, % (n=152)	p
За всіма 4 критеріями Amsel						
Одужання – немає ключових клітин і ≥2 інших критеріїв негативні	79,7	78,7	0,83	74,8	74,8	1,00
Одужання – усі 4 критерії негативні	**52,9**	**41,8**	**0,06**	**56,7**	**50,4**	**0,29**
Покращення – ≥3 з 4 критеріїв негативні	80,4	79,4	0,84	79,3	80,0	0,89
За 3 критеріями Amsel*						
Одужання – усі 3 критерії негативні	**58,2**	**44,0**	**0,01**	**60,0**	**53,3**	**0,26**
Покращення – ≥2 з 3 критеріїв негативні	84,2	83,7	0,91	80,7	83,8	0,49

** pH >4,5, ключові клітини, проба з КОН.*

Таблиця 3. **Загальна ефективність лікування (ITT-популяція, n=315)**

	Декваліній (n=163)	Кліндаміцин (n=152)	p
На думку дослідника: добре або дуже добре			
Перший візит, n (%)	117 (74,1)	106 (74,1)	0,84
Другий візит, n (%)	104 (69,3)	98 (71,5)	0,27
На думку пацієнток: добре або дуже добре			
Перший візит, n (%)	131 (82,9)	110 (76,9)	0,41
Другий візит, n (%)	111 (74,0)	103 (75,2)	0,59

Флуомізин®

Перевагами вагінальних таблеток Флуомізин®, що містять 10 мг декваліній хлориду, є широкий антимікробний спектр, низька ймовірність резистентності, висока концентрація діючої речовини у вогнищі інфекції, практична відсутність системної дії, а також можливість безпечного застосування під час вагітності. Разом усі ці переваги є дуже важливими для лікування жінок із БВ, зокрема, як безпечна терапевтична альтернатива під час вагітності.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження можна дійти висновку, що лікування вагінальними таблетками, що містять 10 мг декваліній хлориду (Флуомізин®), забезпечує таку саму частоту одужання, як і один зі стандартних препаратів при БВ, добре переноситься і не має жодних застережень стосовно системної безпеки. Отже, декваліній хлорид є ефективним лікуванням БВ, як і 2% вагінальний крем кліндаміцину.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Weissenbacher E.R. et al. A Comparison of Dequalinium Chloride Vaginal Tablets (Fluomizin®) and Clindamycin Vaginal Cream in the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. Gynecol Obstet Invest. 2012; 73(1): 8-15.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

І Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів»

27-28 квітня 2017 р. у м. Києві за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та Асоціації перинатологів України відбувся І Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів». Захід вирізнявся високим рівнем організації та атмосферою особливої гостинності. У рамках конгресу зустрілися висококваліфіковані фахівці зі Швеції, Литви, Чехії, Польщі, Білорусії, Італії та України. На секційних засіданнях розглянуто актуальні проблеми акушерсько-гінекологічного профілю, перинатальної медицини та неонатології, представлено нові світові тенденції у забезпеченні репродуктивного здоров'я жінок. В обговоренні найбільш актуальних питань протягом двох днів узяли участь понад 600 учасників конгресу, які мали змогу не тільки перейняти досвід експертів міжнародного рівня, а й висловити власну позицію.

Почесна президія Конгресу

І Міжнародний конгрес проходив під гаслом необхідності безперервного професійного розвитку лікарів, адже здобуття нових теоретичних знань і вдосконалення професійних навиків є невід'ємною складовою успішної практики і запорукою довіри пацієнтів.

Конгрес розпочався з урочистого відкриття, під час якого провідні вітчизняні науковці акцентували увагу на актуальних проблемах надання кваліфікованої акушерсько-гінекологічної допомоги жіночому населенню України, необхідності реформування медичної освіти лікарів та шляхах досягнення поставлених цілей. Зарубіжні та вітчизняні фахівці у своїх доповідях поділилися власним досвідом впровадження інноваційних підходів у діагностиці та лікуванні захворювань жіночої репродуктивної системи та продемонстрували результати останніх досліджень щодо найбільш гострих питань сучасної репродуктології.

Із привітанням у вигляді стислої доповіді звернулася до учасників **професор кафедри управління охорони здоров'я Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Ніна Григорівна Гойда.**

– Від імені академіка Національної академії медичних наук України, вельмишановного ректора НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук, професора Юрія Васильовича Вороненка вітаю всіх присутніх із початком роботи І Міжнародного конгресу. Співробітники НМАПО ім. П.Л. Шупика спрямовують свою діяльність на збереження здоров'я нації та беруть безпосередню участь у реалізації національної політики стосовно зміцнення репродуктивного потенціалу держави. Цей напрям є пріоритетом не тільки для МОЗ України, а й для кожної медичної установи в нашій державі. Сьогоднішня подія – чудова нагода для вирішення багатьох проблем в акушерсько-гінекологічній сфері, адже їх актуальність змушує науковців усього світу наполегливо працювати над вдосконаленням системи охорони здоров'я. Індикаторами стану репродуктивного здоров'я населення є рівень і структура материнської та малюкової смертності. На превеликий жаль, за цими показниками протягом останнього десятиліття Україна лідирує серед інших європейських країн, а їх стабільно негативна динаміка стала поштовхом для активізації державних програм, метою яких є поліпшення якості надання медичної допомоги. Результатом їх реалізації стало ухвалення нормативно-правових актів щодо планування сім'ї. В Україні існує законодавча база для збереження та підтримання репродуктивного здоров'я населення, яка відповідає міжнародним нормам. Важливим критерієм якості надання медичної допомоги населенню є відповідний кваліфікаційний рівень лікарів. Тому проведення таких заходів із залученням провідних зарубіжних науковців є необхідною умовою для зміцнення здоров'я нації, адже обмін знаннями та практичним досвідом дозволяє впроваджувати прогресивні підходи до ведення пацієнтів.

До офіційного відкриття І Міжнародного конгресу долучився **член-кореспондент Національної академії медичних наук України, президент Асоціації перинатологів України, перший проректор – професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Юрій Петрович Вдовиченко,** який висвітлив шляхи реформування післядипломної освіти та професійного розвитку лікарів на сучасному етапі.

– НМАПО ім. П.Л. Шупика вже понад 15 років працює над створенням ефективних схем реформування медичної галузі України. Спільними зусиллями нам вдалося здійснити кілька кроків уперед у цьому напрямі, але попереду ще дуже багато роботи. Важливим критерієм розвитку медичної галузі в Україні є стандартизація освітнього процесу та підготовка кадрів відповідно до європейських норм, які включають три основні компоненти: додипломну та післядипломну освіту, а також безперервний професійний розвиток медичних працівників. Увагу науковців привертають дві останні складові. Окрім інтернатури як обов'язкової форми первинної спеціалізації, у Законі України «Про вищу освіту» йдеться про новий для нашої держави напрям освіти лікарів – резидентуру, який передбачає роботу медичного працівника в університетській клініці. Цей підхід широко застосовується в багатьох прогресивних європейських державах і є ефективним методом отримання практичних знань та досвіду роботи для подальшої самостійної практичної діяльності лікаря. Розроблена нашою академією нова структура післядипломної освіти в Україні включає: навчання в інтернатурі за 16 лікарськими спеціальностями протягом 2-3 років (65-70% усіх посад), проходження резидентури за 47 лікарськими спеціальностями протягом двох років, наступну спеціалізацію (30-35% посад) та подальший безперервний професійний розвиток. Така схема навчання лікарів є прототипом європейської системи. Її впровадження в Україні – цільова мета реформування медичної галузі.

Представлені під час основної частини конгресу доповіді стосувалися менеджменту загрози переривання вагітності, гестозів вагітних, резус-конфлікту матері та плода, невідкладних станів в акушерстві та гінекології. Запрошені спікери обговорили проблеми, пов'язані з діагностикою та лікуванням екстрагенітальної патології вагітних, полікістозу яєчників, ендометріозу та онкологічних захворювань органів репродуктивної системи. Окрему секцію було присвячено ендоскопії, малоінвазивним та допоміжним репродуктивним технологіям, суперечливим питанням ультразвукової діагностики та медичної генетики. Для більш детального розгляду різних аспектів репродуктивного здоров'я жінки до участі в конгресі були запрошені не тільки акушери-гінекологи, а й ендокринологи, гінекологи-онкологи, спеціалісти ультразвукової діагностики та генетики, неонатологи та лікарі інших спеціальностей.

Великий інтерес присутніх викликала доповідь почесної гості зі Швеції, **доктора медицини та філософії, професора Інституту клінічних досліджень Департаменту акушерства і гінекології Каролінської університетської клініки та Каролінського інституту (м. Стокгольм, Швеція) Соні Андерссон,** яка поділилася з учасниками заходу власним досвідом впровадження скринінгової програми раку шийки матки у Швеції.

– Рак шийки матки характеризується високим рівнем поширеності серед жіночого населення світу і займає велику частку у структурі смертності від онкологічних захворювань. Тому профілактика цієї патології передбачає впровадження ефективної скринінгової програми. У Швеції протягом останніх десятиліть вдалося істотно знизити поширеність цього захворювання, що підтверджують дані статистичних досліджень. Кожна жінка повинна усвідомити, що рак шийки матки – це не захворювання «одного дня», а тривалий та багатоетапний процес. Тому важливою умовою ефективності скринінгу є періодичне проведення профілактичних досліджень. Виявлення патологічних змін епітелію шийки матки на ранніх стадіях дозволяє запобігти прогресуванню дисплазії та подальшій малігнізації. Ще один не менш важливий критерій якості скринінгу – це діапазон охоплення жіночого населення, який відповідно до європейських стандартів має становити не менше ніж 85%. Впровадження якісної скринінгової програми з метою виявлення преінвазивних захворювань шийки матки має бути пріоритетним напрямом надання кваліфікованої гінекологічної допомоги жіночому населенню у кожній країні.

Використання мультидисциплінарного підходу до вирішення суперечливих питань акушерсько-гінекологічної сфери – це прогресивний метод поліпшення надання медичної допомоги жіночому населенню України. Залучення експертів суміжних вузьких спеціальностей до участі в таких заходах дозволяє розширити усталені уявлення та пізнати нові аспекти певної проблеми. І Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів» став майданчиком для обміну безцінним досвідом між вітчизняними науковцями, лікарями-практиками та представниками європейської медичної спільноти. Новітні досягнення науково-технічного прогресу вимагають від медичних працівників відповідних знань та вмінь, тому безперервний професійний розвиток – це невід'ємна складова діяльності сучасного лікаря.

Із найбільш цікавими доповідями, представленими у рамках заходу, нашим читачам пропонуємо ознайомитися на сторінках цього і наступних тематичних номерів.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Профилактика рака грудной железы – стратегическое задание современного гинеколога. С чего начать?
М.В. Медведев . . . 17

Гипертензивные расстройства при беременности
Л. Леман, Л.Т. Дресанг, П. Фонтейн . . . 33-35

Поддержание микробиома женщины – эффективный способ улучшения здоровья детей
Д.С. Янковский, В.П. Широбоков, Ю.Г. Антипкин и др. . . . 38-39

Поліпоїдний ендометріоз, який маніфестував як пухлина товстої кишки
К. Хан, З. Лі, Р. Баргава та ін. . . . 41

Ефективний шлях відновлення антиоксидантного потенціалу
В.І. Пирогова . . . 43-44

Сучасні погляди на патогенез змін репродуктивного здоров'я на тлі порушень вегетативного гомеостазу у жінок із соматоформними захворюваннями
Подольський В.В., Подольський В.В. . . . 45-49

Анемия хронического заболевания в клинике экстрагенитальной патологии
А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова, А.А. Огородник . . . 54-55

Раціональний підхід до лікування гіперпролактинемії у жінок
Ю.О. Дубоссарська . . . 59

Антибиотикорезистентность в акушерской практике. Пути решения проблемы
Р.А. Ткаченко . . . 64-65

Харчування жінок із втратою волосся у період менопаузи
З.С. Голух-Конюжи . . . 66-67

ГІНЕКОЛОГІЯ

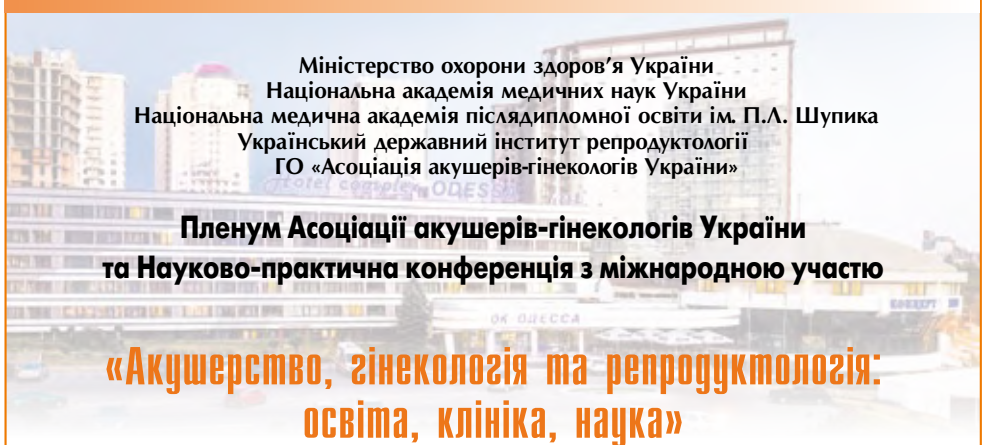
Порівняння деквалінію хлориду у формі вагінальних таблеток (Флуомізин®) і кліндаміцину у формі вагінального крему в лікуванні бактеріального вагінозу
Е.Р. Вайссенбахер, Ж. Дондер, В. Унцайтіг та ін. . . . 3, 5

Миома матки: гистерэктомия или медикаментозная терапия?
Т.Ф. Татарчук . . . 18

Вульвовагінальний кандидоз: короткий довідник лікаря . . . 20-21

Виділення з жіночих статевих шляхів
В.К. Кондратюк . . . 25

АНОНС



Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Український державний інститут репродуктології
ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»

Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука»

21-22 вересня 2017 року, м. Одеса

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

У рамках заходу буде проведено засідання Молодіжного фахового товариства акушерів та гінекологів України **UNTOG (Ukrainian Network of Trainees in Obstetrics and Gynaecology).**

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

Захід внесено в Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2017 р., затверджений МОЗ і НАМН України.

Оргкомітет конференції:
+38 050 469 58 51 – Ганна Сергіївна Тимко (економічні питання);
+38 067 954 48 63 – відповідальний секретар Асоціації Тетяна Василівна Коломійченко;
+38 050 389 55 20 – секретаріат Асоціації.
Електронна адреса: assistant@aagu.com.ua

ПОСТРІЛІЗ

Українських лікарів нагороджуватимуть орденом за професіоналізм та милосердя

Рушійною силою медичної реформи в Україні є фахівці, які не просто сумлінно виконують свою роботу, а й самовіддано служать людям. Саме такі спеціалісти незабаром отримають високу відзнаку – орден Святого Пантелеймона. Нагороджуватимуть за високі професійні і моральні якості та великі особисті заслуги в царині охорони здоров'я.

Підсумки першого етапу відбору кандидатів на здобуття відзнаки було підбито 3 липня на прес-конференції в Українському кризовому медіа-центрі. У заході взяли участь представники галузі охорони здоров'я, громадськості та Української православної церкви Київського патріархату.

Святійший Патріарх Київський і всієї Руси-України Філарет нагадав, що орден названо на честь святого Пантелеймона: як лікар він творив дива, але завжди з Божою допомогою. Тож цей орден, на думку Патріарха Філарета, стимулюватиме лікарів бути милосердними до хворих.

Голова Української ліги розвитку хоспісної та паліативної допомоги Василь Князевич висловив думку, що відзнака сприятиме підвищенню престижу медичної професії в Україні та формуванню духовної еліти. У 2009-2010 рр. орденом було нагороджено понад 20 медичних працівників. Віднині цю громадську відзнаку присуджуватимуть у 5 номінаціях: «Найкращий лікар», «Найкращий медик», «Новатор охорони здоров'я», «Міжнародне співробітництво в галузі охорони здоров'я», «Служіння суспільству». Процес відбору проходить у 3 етапи: обласні регіональні експертні ради визначають 125 кандидатів (наразі цей етап відбору вже завершено); потім Національна експертна комісія з-поміж кандидатів обирає 20 номінантів; у рамках третього етапу поважна рада назве п'ятьох переможців, яким буде вручено орден і матеріальну винагороду.

До складу поважної ради увійшли перший президент країни Леонід Кравчук, виконувач обов'язків міністра охорони здоров'я Уляна Супрун, голова комітету Верховної Ради з питань охорони здоров'я Ольга Богомолець, народна артистка України, Герой України Ада Роговцева, представники чотирьох християнських церков.

Президент Національної академії медичних наук України Віталій Цимбалюк відзначив важливість такої нагороди, що символізує професійні чесноти і духовність професії лікаря. Віталій Цимбалюк підтримав ідею запровадження номінації для медиків із зони АТО. Від початку проведення АТО медики проявляють справжній героїзм на полі бою; за цей час загинуло 82 медичні працівники, з них – 37 лікарів, багатьох із них поранено.

Завершальний етап відбору і нагородження найбільш шанованих представників професії лікаря відбудеться 9 серпня, в день пам'яті святого Пантелеймона, у Національній філармонії, також цього дня відбудеться святкове богослужіння в Софії Київській.

Підготувала ***Ірина Жовтоног***

ФЕМОСТОН®

эстрадиол/дидрогестерон

ДВОЙНАЯ ЗАБОТА О ЖЕНЩИНЕ

Фемостон® – двухкомпонентная МГТ натурального происхождения с проверенным профилем безопасности*[1–4]

Краткая информация о препаратах Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини.

Фемостон®. Регистрационные удостоверения МЗ Украины: № UA/4836/01/01, № UA/4836/01/02 от 30.05.2016, действительны до 30.05.2021. **Фемостон® конти. Регистрационное удостоверение МЗ Украины:** № UA/4837/01/01 от 18.05.2016, действительно до 18.05.2021. **Фемостон® конти мини. Регистрационное удостоверение МЗ Украины:** № UA/13464/01/01 от 13.02.2014, действительно до 13.07.2019.
Фемостон®. Состав: Таблетка эстрадиола: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг; таблетка эстрадиола/ дидрогестерона: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг, дидрогестерона 10 мг. **Фемостон® конти. Состав:** 1 таблетка содержит эстрадиола 1 мг, дидрогестерона 5 мг. **Фемостон® конти мини. Состав:** 1 таблетка содержит эстрадиола 0,5 мг, дидрогестерона 2,5 мг. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны. Комбинированные препараты, содержащие прогестагены и эстрогены для последовательного применения. Код АТС G03F B08 (для Фемостон®); Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны. Прогестагены в комбинации с эстрогенами. Дидрогестерон и эстроген. Код АТХ G03F A14 (для Фемостон® конти); Гормоны половых желез и препараты, которые применяют при патологии половой сферы. Комбинированные препараты, содержащие гестагены и эстрогены. Код АТС G03F A14 (для Фемостон® конти мини). **Показания.** Фемостон®. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, у женщин в период менопаузы не ранее, чем через 6 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных средств для профилактики остеопороза. Фемостон® конти мини. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. **Противопоказания.** Диагностированный в прошлом или подозреваемый рак молочной железы; диагностированные в прошлом или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия); установленные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования; вагинальные кровотечения неясного генеза; нелеченная гиперплазия эндометрия; имеющаяся венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий) или венозная тромбоэмболия в прошлом; известные тромбофилические расстройства (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина); активные или недавние тромбоэмболические заболевания артерий (например, стенокардия, инфаркт миокарда); острые заболевания печени, а также наличие заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; известная гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата; порфирия. **Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. **Фемостон®.** Фемостон® применяют перорально ежедневно в беспрерывном последовательном режиме. Эстроген принимают постоянно. Прогестаген добавляют последовательно в течение последних 14 дней 28-дневного цикла. Лечение начинается с приема одной таблетки, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола, 1 раз в сутки, ежедневно в течение первых 14-ти дней 28-дневного цикла; после чего в течение следующих 14 дней принимают по 1 таблетке, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, 1 раз в сутки, как указано на 28-дневной календарной упаковке. После окончания 28-дневного цикла следует сразу же начинать новый цикл. **Фемостон® конти, Фемостон® конти мини.** Фемостон® конти, Фемостон® конти мини применяют перорально ежедневно в беспрерывном последовательном режиме. Эстроген и прогестаген принимают ежедневно по 1 таблетке в непрерывном режиме в течение 28-дневного цикла. Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини следует принимать без перерывов между упаковками. Для начала и продолжения лечения постменопаузальных симптомов необходимо назначать минимальные эффективные дозы в течение минимального периода времени. Если прием дозы пропущен, ее следует принять как можно скорее. Если прошло больше чем 12 часов, лечение следует продолжать с приема следующей таблетки, не принимая пропущенную таблетку. В таких случаях вероятность прорывного кровотечения или кровянистых выделений может быть повышена. Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини можно применять независимо от приема пищи. **Побочные реакции.** Наиболее частыми побочными реакциями у пациенток, которые применяли терапию эстрадиолом/дидрогестероном во время клинических исследований, были головная боль, боль в животе, боль/чувствительность молочных желез и боль в спине*(*полную информацию о побочных реакциях см. в инструкции в разделе «Побочные реакции»). **Особенности применения.** Для лечения симптомов, связанных с постменопаузой, ЗГТ следует начинать только при наличии таких симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо проводить тщательный анализ рисков и пользы, как минимум, ежегодно, и ЗГТ целесообразно продолжать, только если польза превышает риск. Доказательства относительно рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, ограничены. Однако, благодаря низкому уровню абсолютного риска соотношение преимуществ и рисков у женщин молодого возраста может быть более благоприятным, чем у старших женщин. Медицинское обследование/последующее наблюдение. Перед началом или возобновлением заместительной гормональной терапии необходимо выяснить полный личный и семейный анамнез. Физикальное обследование (включая обследование органов таза и молочных желез) необходимо проводить, учитывая данные анамнеза, противопоказания и предостережения к применению данного препарата. Во время лечения рекомендуется проводить периодические осмотры, частота и объем которых определяется индивидуально. Женщин необходимо проинформировать, о каких изменениях в молочных железах необходимо сообщать врачу или медицинской сестре (см. «Рак молочной железы»). Обследование, включая соответствующие методы визуализации, например, маммографию, следует проводить в соответствии с существующей практикой скрининга, модифицированной зависимости от индивидуальных потребностей. Заболеваний, при которых необходимо наблюдать за состоянием пациенток. При наличии любого из указанных ниже заболеваний в данный момент, в прошлом и/или их ухудшении во время беременности или предыдущей гормональной терапии пациенткам следует находиться под тщательным наблюдением. Необходимо иметь в виду, что эти состояния могут рецидивировать или их течение может ухудшаться во время лечения Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини. К ним относятся: лейомиома (миома матки) или эндометриоз; факторы риска тромбоэмболических заболеваний; факторы риска возникновения эстрогензависимых опухолей, например, первая степень наследственной предрасположенности к раку молочной железы; артериальная гипертензия; заболевания печени (например, аденома печени); сахарный диабет с сосудистыми осложнениями или без них; желчнокаменная болезнь; мигрень или (сильная) головная боль; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз, менингиома. Причины для немедленного прекращения терапии. Терапию необходимо прекратить в случае выявления противопоказания, а также в следующих ситуациях: появление желтухи или нарушения функции печени; значительное повышение артериального давления; появление впервые мигренеподобной головной боли; беременность. Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини не относятся к средствам контрацепции. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен. **Условия отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Абботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды.
Информация предназначена для специалистов.
Полная информация о препаратах представлена в инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств: Фемостон®, Фемостон® конти от 23.01.2017, Фемостон® конти мини от 31.01.2017.
*У женщин с интактной маткой, согласно рекомендациям International Menopause Society 2016.
МГТ – менопаузальная гормональная терапия.

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини.
2. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy//Climacteric, 2016 VOL. 19, NO. 2, 109–05.
3. John C. Stevenson, Nicholas Panay, Pexman-Fieth. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: Review of efficacy and safety. Maturitas. 76 (2013), Issue 1, 10–21.
4. H. Carp, Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies, and Treatment. Second Edition. 2015, 10–21.

За дополнительной информацией Вы можете обратиться в представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине:
01032, г. Киев, ул. Жилянская, 110, 2 этаж. Тел.: +380 44 498 60 80, факс: +380 44 498 60 81.

Abbott

UAFSN160166(1)

ЗМІСТ

ГІНЕКОЛОГІЯ

Клінічна ефективність протимікробних засобів Далацин Ц та Дифлюкан® у лікуванні запальних захворювань органів малого таза
Г.І. Резніченко 27

Секнидокс в амбулаторной практике лечения урогенитальных инфекций
Е.Н. Носенко 30-31

Целесообразность комбинированного подхода к лечению эндометриоза
Т.Ф. Татарчук. 40

Комбинированная терапия препаратами Залаин и Бетадин®: эффективный метод лечения вульвовагинального кандидоза на фоне бактериального вагиноза
О.В. Фурман. 52-53

Современные подходы к лечению тяжелых менструальных кровотечений у женщин репродуктивного возраста
М. Минтс. 57

АКУШЕРСТВО

Магний и беременность: известные и новые факты 10-11

Новый взгляд на целесообразность применения транексамовой кислоты при послеродовых кровотечениях 13

Современные аспекты проблемы гемолитической болезни плода и новорожденного
О.Б. Демченко 14-15

Утрожестан® – прогестерон с доказанной безопасностью для матери и плода
А.Г. Резников, С.Н. Занько 22-24

РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

I Міжнародний конгрес «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід у безперервному професійному розвитку лікарів»
Н.Г. Гойда, Ю.П. Вдовиченко, С. Андерссон 6

Покращення репродуктивних результатів: можливості L-аргініну. 37

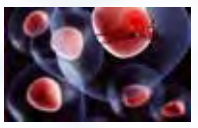
МАМОЛОГІЯ

Профилактика рака грудной железы – стратегическое задание современного гинеколога. С чего начать?
М.В. Медведев. 17

Ефективність застосування фітопрепаратів із метою корекції дисгормональних захворювань грудної залози
В.І. Пирогова, О.О. Єфименко, С.М. Занько та ін. 28-29

АНОНС

Національна академія наук України
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
Благодійний фонд «Єдність проти раку»



Міжнародна наукова конференція

Стовбурові нормальні і пухлинні клітини: відкриття, діагностика і терапія

5-6 жовтня 2017 року, м. Київ

discovery • diagnosis • STEM CELLS • therapy

Основні наукові напрями:

- Біологія нормальних і пухлинних стовбурових клітин
- Сигнальні шляхи, генетичні та епігенетичні пошкодження в стовбурових клітинах пухлин
- Пухлинні стовбурові клітини як фактор резистентності до терапії
- Стовбурова клітина і тканинна біоінженерія
- Роль стовбурових клітин у канцерогенезі, інвазії та метастазуванні злоякісних новоутворень
- Етичні аспекти дослідження стовбурових клітин

До участі запрошуються представники науково-дослідних установ та вищих навчальних закладів, фахівці у галузі репродуктивної та регенеративної медицини, біоінженерії, лікарі-онкологи.

Із усіх питань звертатися:
Ганусевич Ірина Іванівна, e-mail: iganus2000@yahoo.com
та за тел.: +38 (096) 513-71-35; (044) 259-71-21; (044) 259-01-83

АНОНС

Національний інститут раку

КИЇВ
28-29 ВЕРЕСНЯ 2017
міжнародна конференція
ТРОМБОЗ І ГЕМОСТАЗ В ОНКОЛОГІЇ

Шановні колеги!

Запрошуємо вас узяти участь у першій міжнародній конференції, присвяченій проблемам тромбозу та гемостазу в онкології.

Мета заходу – обговорення інноваційних підходів у лікуванні тромбозу, гемостазу та раку і вивчення кореляції між ними.

Серед спікерів – провідні вітчизняні та закордонні фахівці у цій галузі: A. Falanga (Італія), E. Dimakakos (Греція), L.J. Palomares (Іспанія).

До участі у конференції запрошуються лікарі-онкологи, хірурги, анестезіологи, хіміотерапевти, інші лікарі-клініцисти та науковці.

Деталі на сайті: **http://www.oncothrombosis.org.ua**

Магний и беременность: известные и новые факты

Каждый акушер-гинеколог знает, насколько важную роль для нормального развития плода и физиологического течения беременности играет полноценное питание будущей матери. Рацион беременных должен быть сбалансирован по составу макро- и микронутриентов – с учетом растущих потребностей в их поступлении, которые по мере увеличения срока гестации становится все сложнее удовлетворить только за счет продуктов питания. В связи с этим общепринятой тактикой прегравидарной подготовки и ведения беременности является нутриентная поддержка, подразумевающая профилактическое назначение препаратов фолиевой кислоты, йода, а также различных витаминно-минеральных комплексов. Необходимость их применения не вызывает сомнений у ученых и специалистов здравоохранения. Например, доказано, что фолиевая кислота достоверно снижает риск дефектов нервной трубки плода, а йод критически важен для нормального умственного развития будущего ребенка. Однако еще одним биологически значимым элементом в этом перечне, о важности которого обязательно нужно помнить, является магний – минерал, жизненно необходимый для обеспечения нормальной жизнедеятельности человеческого организма. В период беременности потребность в магнии существенно возрастает, а развитие его дефицита не только сопровождается дискомфортом, но и повышает риск осложнений и неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов. В данной обзорной публикации мы представляем результаты ряда последних экспериментальных и клинических исследований, позволяющих по-новому взглянуть на значимость проблемы гипомагниемии и оценить важность адекватного восполнения дефицита магния в период беременности.

Масштабы проблемы

Недостаточность магния занимает одну из лидирующих позиций среди всех нарушений баланса макро- и микроэлементов в организме человека. Так, по данным проведенного в Германии исследования с участием 16 000 человек, распространенность гипомагниемии в общей популяции составила 14,5%, а субоптимальный уровень обеспеченности организма магнием выявлен у 33,7% исследуемых (R. Rempis, 2001). Проблема дефицита магния особенно актуальна у женщин репродуктивного возраста и беременных. Согласно данным двух выполненных в 2012-2013 гг. в Российской Федерации многоцентровых исследований MAGIC-1 и MAGIC-2, дефицит магния выявлен у 81,2 и 80,9% беременных соответственно (А.Д. Макацария и соавт., 2012; В.Н. Серов и соавт., 2014).

В период беременности потребность в магнии значительно возрастает и составляет 500-700 мг в сутки (И.К. Томилова и соавт., 2010). Это связано с ростом и развитием плода, увеличением общего объема крови, высоким уровнем эстрогенов, а также увеличением массы матки, появлением и ростом плаценты. Поэтому дефицит магния у беременных встречается чаще, чем в популяции в целом (Д.В. Блинов и соавт., 2014). На основании анализа данных анамнеза среди беременных можно выделить группы риска, у которых обязательно необходимо принимать меры по своевременной профилактике дефицита магния и его неблагоприятных последствий (таблица).

Недостаточность магния в период беременности подвергает риску как саму женщину, так и ее будущего ребенка, причем, как показывают последние исследования, для детского организма его возможные последствия могут быть долгосрочными (L.M. Dalton et al., 2016). В связи с доказанной высокой распространенностью дефицита магния у беременных в рутинной практике необходима своевременная оценка наличия или отсутствия дефицита магния у женщин, обращающихся за акушерско-гинекологической помощью и при постановке беременных на учет.

Каковы же последствия дефицита магния?

В настоящее время установлено, что в организме человека содержится не менее 500 магний-зависимых белков. Магний необходим для функционирования более 300 ферментов, в том числе ферментов энергетического метаболизма, включая ферменты синтеза АТФ (О.А. Громова, 2006). Магний является стабилизатором процессов митоза и мейоза, что служит залогом формирования генетически здорового эмбриона. Среди тканей человеческого организма одним из самых высоких уровней магния характеризуется плацента. Это обусловлено высокой концентрацией в ней митохондрий – по сути, она является центром энергетического метаболизма, важного как для плода, так и для материнского организма.

На фоне дефицита магния в плацентарной ткани нарушается баланс между процессами клеточной пролиферации и апоптоза, что может приводить к формированию патологии плаценты и дефектам развития эмбриона (Г.Б. Дикке, 2016).

Измерение сывороточного уровня магния является наиболее широко используемым методом выявления гипомагниемии, но оно имеет существенные ограничения, препятствующие оценке истинного дефицита и влияющие на надежность результатов у беременных. Лабораторный контроль содержания магния в сыворотке крови обязательно необходим при наличии симптомов, которые могут отражать выраженный дефицит магния, таких как депрессия, судорожные состояния, тремор, гипервозбудимость, тетания, тахикардия, нарушение функции почек и др.

Содержание магния в сыворотке крови (Г.Б. Дикке, 2016):

- **0,8-0,85 ммоль/л (выше 17 мг/л) – норма;**
- **0,5-0,84 ммоль/л (12-17 мг/л) – умеренная недостаточность;**
- **ниже 0,5 ммоль/л (ниже 12 мг/л) – тяжелый дефицит.**

Дефицит магния в период беременности может вызывать нежелательные последствия как для материнского организма, так и для организма будущего ребенка.

К настоящему времени в ряде исследований получены данные, свидетельствующие о существовании взаимосвязи между неадекватной обеспеченностью женского организма магнием и определенными патологическими состояниями при беременности, такими как гестационный диабет, прерывание беременности в первом триместре, преждевременные роды, преэклампсия и эклампсия, а также задержка внутриутробного развития плода (L.M. Dalton et al., 2016).

Наиболее опасным и быстроразвивающимся последствием дефицита магния у беременных, безусловно, является эклампсия. Показано, что при эклампсии уровень магния может снижаться в несколько раз. Гипомагниемия приводит к гипотрофии плода из-за недостаточной передачи магния к нему от матери через плаценту, а также из-за нарушения объема циркулирующей плазмы крови и необходимости синтеза белка. Кроме белковой недостаточности, дефицит магния у плода приводит к нарушению энергообмена клеток и усилению трансмембранного обмена (Ю.В. Чушков, 2012). Есть данные о том, что восполнение дефицита магния в период беременности обеспечивает значимое снижение риска рождения ребенка с низкой массой тела (N. Hoydenak, K. Haram, 2012).

Сегодня специалисты в области акушерства и гинекологии с интересом ожидают публикации результатов начатого в 2014 г. широкомасштабного многоцентрового радомизированного двойного слепого клинического исследования BRAMAG (J.G. Alves et al., 2014), которое должно пролить свет на эффективность перорального приема магния цитрата в профилактике преждевременных родов и снижении показателей перинатальной и материнской заболеваемости. Это – важнейший аспект профилактики в акушерстве, поскольку именно преждевременные роды являются основной причиной младенческой смертности во всем мире. Включенные в исследование беременные с высоким риском плацентарной дисфункции получают магния цитрат перорально (в дозе 150 мг 2 раза в сутки, n=2000) или плацебо (n=1000) начиная с 12-20 недель гестации и вплоть до родоразрешения. В качестве первичного перинатального исхода в данном исследовании будет рассматриваться частота преждевременных родов (на сроке гестации менее 37 недель), мертворождение, а также неонатальная смертность. Будут изучены и показатели частоты преэклампсии, тяжелой гестационной гипертензии, отслойки плаценты, инсульта/смерти во время беременности и в течение первых 7 дней после родоразрешения.

Установлено, что при дефиците магния прежде всего нарушается функция плаценты, которая синтезирует более 150 белков и гормонов, и 70% из них являются магний-зависимыми (К. Дадак, 2013).

Новые интересные данные о роли гипомагниемии в развитии патологии плаценты, а также неблагоприятных антенатальных и постнатальных исходов были получены в экспериментальных исследованиях австралийских ученых под руководством R.N. Schlegel в 2015 г. Они показали, что на фоне диеты с умеренным и выраженным дефицитом магния у мышей отмечались повышение частоты выкидышей, задержка внутриутробного развития плодов и раннего физического развития потомства. Кроме того, выраженный дефицит магния сопровождался ухудшением формирования плаценты и случаями грубых плацентарных аномалий. В целом эти результаты имеют важное значение для понимания патогенетических механизмов осложнений беременности, возникающих при дефиците магния у женщин.

Что же касается влияния недостаточной обеспеченности магнием материнского организма на долгосрочные исходы у потомства, то уже в 2017 г. эта же группа авторов представила еще более важные результаты, демонстрирующие роль гипомагниемии в генезе поведенческих нарушений. В ходе экспериментальных исследований ими установлено, что дефицит магния нарушает экспрессию субъединицы NMDA-рецепторов в гиппокампе плода во время внутриутробного развития, и таким образом «программирует» тревожное поведение у потомства мужского пола, нарушения опознавающей памяти и неофобию – у детенышей обоих полов (R.N. Schlegel et al., 2017).

Как известно, магний влияет на высвобождение и метаболизм ряда

Таблица. **Причины дефицита магния в организме беременных и группы риска (О.А. Громова и соавт., 2008)**

Причина	Группа риска
Начальный дефицит магния	Женщины с несбалансированным питанием, юные первородящие, женщины с сопутствующим дефицитом витаминов группы В
Повышенная потеря магния	Женщины, получавшие комбинированные пероральные контрацептивы в течение более чем 3 мес до наступления беременности, принимающие диуретики (за исключением калийсберегающих), испытывающие хронический нервный или физический стресс, а также женщины, у которых отмечается рвота беременных в первом триместре
Возрастание потребности в магнии в период беременности	Беременные с репродуктивными потерями, преэклампсией, гипотрофией плода, преждевременными родами в анамнезе; беременные с гипертонической болезнью, метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, сахарным и гестационным диабетом

нейротрансмиттеров, и снижение его уровня ассоциировано с некоторыми психическими нарушениями, в частности с биполярными расстройствами, повышенной раздражительностью, тремором, а также генерализованными тонико-клоническими и фокальными судорогами (A. Heiden et al., 1999; Y. Imada et al., 2002; N. Singewald et al., 2004; S. Etebary et al., 2010). Особую роль дефицит магния играет в патофизиологии послеродовой депрессии, при этом сам магний проявляет антидепрессивную активность (J. Wojcik et al., 2006). При беременности плод и плацента нуждаются в поступлении из материнского организма существенного количества магния, и на фоне недостаточного содержания этого макроэлемента в рационе беременной закономерно истощается его депо. Именно это явление, как предполагается, может выступать одной из причин послеродовой депрессии у женщин.

Согласно современным представлениям, дефицит магния является одним из патогенетических звеньев развития у беременных экстрагенитальной патологии и усугубления течения уже имеющихся соматических заболеваний. Так, известно, что нормальное потребление магния с пищей обратно пропорционально риску развития артериальной гипертензии и гестационного диабета у беременных. Диабет у беременных сопровождается клеточным и внеклеточным истощением содержания магния, и наличие гипомагниемии у беременных с этим заболеванием убедительно подтверждено (M. Barbagallo, L.J. Dominguez, 2007). Недавно установлено, что восполнение дефицита магния у беременных с гестационным сахарным диабетом оказывает положительное влияние на метаболический статус и исходы беременности. В ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования (Z. Asemi et al., 2015) показано, что по сравнению с плацебо у беременных с гестационным сахарным диабетом прием препаратов магния улучшает показатели гликемии натощак, сывороточной концентрации инсулина, инсулинорезистентности и чувствительности к инсулину, а также улучшает параметры липидного профиля. В группе младенцев, рожденных получавшими магний женщинами, отмечалась достоверно меньшая частота развития гипербилирубинемии новорожденных и снижалась частота госпитализаций.

Выявлено, что дефицит магния ухудшает процессы метаболизма, создавая условия для формирования клинически выраженного метаболического синдрома (A. Mazur et al., 2007). Он также является одним из важнейших патогенетических механизмов развития тромбоэмболий, связанных с беременностью (С.В. Акиньшина и соавт., 2014). У беременных с кардиоваскулярной патологией дефицит магния может ухудшать течение соматического заболевания и вызывать или усугублять акушерскую патологию (A. Wynn, M. Wynn, 1988).

...и как их можно предотвратить?

При дефиците магния любой этиологии и его клинических последствиях этиопатогенетическим лечением является профилактический прием препаратов магния. Препаратами выбора для долговременной профилактики и лечения дефицита магния являются пероральные лекарственные формы. При этом органические соли магния (магния лактат, магния цитрат, магния пидолат и др.) значительно лучше усваиваются и переносятся, чем неорганические соли, что обусловливает выбор именно в их пользу. Препараты, содержащие магний, целесообразно сочетать с пиридоксином (витамин B_6), поскольку они являются синергистами и лучше усваиваются в комбинации, а дефицит витамина B_6 также весьма распространен как в общей популяции, так и у беременных. Установлено, что дефицит витамина B_6 в период беременности ассоциирован с повышением риска преэклампсии, гестационного нарушения толерантности к углеводам, рвоты беременных, а также неврологической патологии у новорожденных (N. Hoydenak, K. Haram, 2012). Депо витамина B_6 в организме отсутствует, поэтому необходимо его постоянное поступление.

Для профилактики неблагоприятных исходов, связанных с дефицитом магния, всем беременным следует рекомендовать увеличить потребление продуктов питания, богатых магнием (отруби, гречневая крупа, нешлифованный рис, орехи, семечки, бобы, свежие фрукты и овощи, шпинат, листовая зелень и др.), а также рассмотреть целесообразность назначения современных магнийсодержащих препаратов, таких как Магне-В6®. Этот оригинальный французский препарат характеризуется высоким профилем безопасности и разрешен к применению в период беременности. К его ключевым клиническим преимуществам также можно отнести высокую биодоступность, доказанную эффективность, возможность точного расчета поступающей в организм дозы магния, хорошую переносимость и многолетний опыт клинического применения, в том числе – в акушерско-гинекологической практике. Таблетированный препарат Магне-В6® содержит 470 мг соли магния в форме лактата дигидрата, что соответствует 48 мг элементарного магния, а также витамин B_6 в дозе 5 мг. Стандартное дозирование препарата Магне-В6® составляет 6-8 таблеток в сутки (в 2-3 приема во время еды, запивая водой). Назначение Магне-В6® позволяет успешно компенсировать дефицит магния, возникающий вследствие его недостаточного поступления с пищей и существенным повышением потребности в нем в период беременности, а также устранить очевидные клинические симптомы гипомагниемии, такие как повышенная нервозность, раздражительность, тревожность, утомляемость, нарушения сна и мышечные судороги. Терапия современными препаратами на основе органических солей магния (в частности, Магне-В6®) сегодня по праву может рассматриваться в качестве эффективной стратегии профилактики целого ряда неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов, связанных с дефицитом этого жизненно необходимого макроэлемента.

Подготовила ***Елена Терещенко***

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

Редакційна колегія

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

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво – ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Антон Вовчек**
ВИПУСКОВИЙ РЕДАКТОР **Наталія Шумак**
ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР/КОРЕКТОР **Ольга Іванько**
ДИЗАЙНЕРИ **Ірина Гарнатко**, **Олександр Воробйов**, **Наталія Дехтяр**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**, **Інна Головко**
МЕНЕДЖЕРИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Зоя Маймескул**, **Мирослава Табачук**
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Ганна Дребот**, **Леся Іванченко**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА **Івалін Крайчев**
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР **Сергій Бадеха**

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

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

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

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

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

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

Газету віддруковано в ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 12.07.2017 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.

SANGERA
САНГЕРА

Профілактика та лікування кровотечі

ЗУПИНЯЄ КРОВОТЕЧУ, РЯТУЄ ЖИТТЯ!

Зменшує материнську смертність від акушерських кровотеч на 30%*

*McClure EM, Jones B, Rouse DJ, et al. Tranexamic acid to reduce postpartum hemorrhage: A MANDATE systematic review and analyses of impact on maternal mortality. [Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't] Am J Perinatol 2015 Apr; 32(5):469-74.

Інформація про лікарський засіб САНГЕРА (SANGERA)

Склад: *діюча речовина:* транексамова кислота; 1 мл розчину містить транексамової кислоти 100 мг; *допоміжні речовини:* вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. *Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна або ледь жовтувата рідина. **Фармакотерапевтична група.** Антигеморагічні засоби, антифібринолітичні амінокислоти. Інгібітори фібринолізу. **Код АТХ** B02A A02. ***Фармакологічні властивості.*** *Фармакодинаміка.* Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмін). Має місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов`язаних із підвищенням фібринолізу (патологія тромбоцитів, меноргії). Також транексамова кислота через стримування утворення кінінів та інших активних пептидів, що беруть участь в алергічних та запальних реакціях, чинить протиалергічну та протизапальну дію. *Фармакокінетика.* Після внутрішньовенного введення транексамової кислоти крива «концентрація-час» показує триекспоненційну кінетику з середнім періодом напіввиведення приблизно 3 години у кінцевій фазі елімінації. Зв'язок з білками плазми крові (профібринолізином) – приблизно 3 %. Початковий об'єм розподілу становить приблизно 9-12 л. Екскретується з сечею. Виводиться нирками шляхом клубочкової фільтрації. ***Показання.*** Кровотеча або ризик кровотечі при посиленні фібринолізу як генералізованого, так і місцевого: меноргії, метрорагії, шлунково-кишкові кровотечі, гематурія, кровотечі під час і після операцій на передміхуровій залозі, органах сечового тракту, ЛОР-органах (аденоїдектомія, тонзилектомія, екстракція зубів), на органах грудної та черевної порожнин, під час і після гінекологічних операцій, акушерських маніпуляцій та інших оперативних втручань, в тому числі в серцево-судинній хірургії. Геморагічні ускладнення при фібринолітичній терапії. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до препарату, порушення кольорового зору, інфаркт міокарда, гострий венозний або артеріальний тромбоз (тромбоемболічні захворювання в анамнезі), фібринолітичні стани після коагулопатії внаслідок виснаження, за винятком надмірної активації фібринолітичної системи при гострій тяжкій кровотечі; тяжка ниркова недостатність; судоми в анамнезі. Протипоказано застосування у вигляді інтратекальних та інтравентрикулярних ін'єкційй, інтрацеребральне введення (ризик розвитку набряку мозку та судом). Високий ризик тромбоутворення, макроскопічна гематурія, субарахноїдальний крововилив, судоми в анамнезі, коагулопатія внаслідок дифузного внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗК-синдром) без значної активації фібринолізу. *Застосування у період вагітності або годування груддю.* Застосування можливе тільки у разі нагальної необхідності. Хоча дані про тератогенний або інші побічні ефекти під час вагітності відсутні, у разі призначення препарату необхідно постійно контролювати стан здоров'я пацієнтки. Оскільки транексамова кислота проникає в грудне молоко в кількості приблизно 1 % від концентрації препарату в плазмі матері, то антифібринолітичний ефект у немовляти малоймовірний. ***Спосіб застосування і дози.*** Сангеру вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю введення 1 мл/хв. При місцевому фібринолізі рекомендується введення препарату в дозі 200-500 мг внутрішньовенно повільно 2-3 рази на добу. При генералізованому фібринолізі вводять у разовій дозі 15 мг/кг маси тіла внутрішньовенно повільно кожні 6-8 годин. При простатектомії вводити під час операції 1 г, потім по 1 г кожні 8 годин протягом 3 днів, після чого переходити на прийом таблетованої форми транексамової кислоти до зникнення макрогематурії. Якщо існує великий ризик розвитку кровотечі, при системній запальній реакції рекомендовано застосовувати препарат у дозі 10-11 мг/кг за 20-30 хв до втручання. Хворим на коагулопатію перед екстракцією зуба препарат вводити у дозі 10 мг/кг маси тіла, після екстракції зуба призначати прийом внутрішньо таблетованої форми транексамової кислоти. *Діти.* Застосовують дітям від 12 місяців в дозі 20 мг/кг/день. ***Передозування.*** *Симптоми:* запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія та судоми. Судоми, як правило, частіше розвиваються при збільшені дози. *Лікування:* симптоматична терапія. Показаний форсований діурез. Необхідно підтримувати водно-сольовий баланс. ***Побічні реакції.*** *З боку шкіри і підшкірної клітковини:* алергічний дерматит. *З боку травного тракту:* діарея, блювота, нудота. *З боку нервової системи:* судоми. *З боку органів зору:* порушення зору, включаючи порушення сприйняття кольору. *З боку судин:* слабкість, артеріальна гіпотензія з можливою втратою свідомості, артеріальна або венозна емболія. *З боку імунної системи:* алергічні реакції, включаючи анафілаксію. ***Термін придатності.*** 2 роки. ***Умови зберігання.*** Зберігати при температурі не вище 25^{0}С. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. ***Несумісність.*** Транексамова кислота несумісна з урокіназою, норадреналіну бітартратом, дезоксиепінефрину гідрохлоридом, метарміну бітартратом, дипіридамолом, діазепамом. Високоактивні протромбінові комплекси і антифібринолітичні агенти, антиінгібіторні коагуляційні комплекси не слід застосовувати одночасно з транексамовою кислотою. **Упаковка.** По 5 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 10 мл у флаконі. По 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 10 мл у флаконі. По 1 флакону у комплекті з 1 контейнером з розчинником (Натрію хлорид-Солювен, 9 мг/мл, по 100 мл) у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 18030, м. Черкаси, вул. Вербовецького, 108. Тел. (044) 281-01-01.

Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції по застосуванню. Інформація про лікарський засіб. Інформація для професійної діяльності лікарів та провізорів.
РС № UA / 14282/01/01 від 12.03.2015 р до 12.03.2020 р.

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
Адреса: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

Новый взгляд на целесообразность применения транексамовой кислоты при послеродовых кровотечениях

Послеродовое кровотечение (ПК) является одним из наиболее распространенных и серьезных осложнений родов. Быстрая потеря большого объема крови (>500 мл в первые 24 ч после родов) очень часто приводит к смертельному исходу – каждый год во всем мире вследствие ПК умирают около 125 тыс. рожениц (M.C. Hogan et al., 2010). Большая часть смертей, как правило, происходит в первые несколько часов после родов, при этом около 99% из них регистрируются в странах с низким и средним уровнем дохода (J. Belghiti et al., 2011). В последнее время также отмечается стойкая тенденция к увеличению числа случаев ПК и в развитых странах (Канада, США, Австралия). Следует отметить, что в большинстве случаев смерть от ПК является потенциально предотвратимой, а практически каждый второй ее эпизод без смертельного исхода выступает в роли основной причины высоких показателей материнской заболеваемости (M. Knight et al., 2014). Таким образом, разработка новых подходов к предотвращению материнской смертности, направленных на профилактику и лечение ПК, является одной из приоритетных целей современной медицины.

Как правило, данное нарушение не имеет каких-либо предупреждающих признаков, прогнозируемых симптомов, и для его развития не требуется особых предрасполагающих условий. Наиболее частыми причинами ПК являются нарушения сократительной функции миометрия, в частности полная потеря тонуса матки (атония). Также ПК может быть вызвано травмами, разрывами или рассечениями половых путей, которые довольно часто происходят во время родов, либо задержкой остатков последа в полости матки.

С точки зрения лечения ПК на сегодняшний день принято рассматривать стандартизированные подходы, среди которых хирургический метод играет жизненно важную роль. Тем не менее не следует забывать о том, что терапевтическая стратегия при ПК в обязательном порядке должна учитывать комбинированный подход, в котором необходимой составляющей является медикаментозное лечение.

Тактика медикаментозной терапии ПК в последние годы претерпела ряд важных изменений, поэтому сегодня в мире все больше внимания уделяется изучению эффективности и целесообразности проведения инфузионно-трансфузионной и антифибринолитической терапии, в частности с применением транексамовой кислоты.

Транексамовая кислота – это антифибринолитическое средство, специфически угнетающее активацию профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин), тем самым снижая фибринолитическую активацию крови, предупреждая и купируя кровотечение. На сегодняшний день транексамовая кислота широко применяется в гинекологии (в качестве средства контроля и профилактики аномальных маточных кровотечений), элективной хирургии (ортопедического, урологического, нефрологического и гепатологического профиля) и особенно в последнее время – при кровотечениях у пациентов с травмой (H. Shakur et al., 2010; K.A. Matteson et al., 2013).

Эффективность применения транексамовой кислоты при кровотечениях имеет обширную доказательную базу, однако достоверных данных, свидетельствующих о каком-либо ее влиянии на тромбоэмболические события или показатели смертности, еще недостаточно. К такому выводу пришли авторы метаанализа рандомизированных клинических исследований, в которых оценивался эффект применения транексамовой кислоты в сравнении с плацебо или отсутствием антифибринолитической терапии при кровотечениях у пациентов хирургического профиля (K. Kerk, P. Edwards, P. Perel et al., 2012). Также было отмечено, что применение транексамовой кислоты позволяет снизить необходимость проведения гемотрансфузий с целью восполнения объема циркулирующей крови практически в каждом третьем случае.

Однако во втором мультицентровом исследовании клинической рандомизации антифибринолитических средств при обильном кровотечении (CRASH-2) было показано, что в группе пациентов, получавших антифибринолитическую терапию (транексамовая кислота 1 г на протяжении первых 10 мин после начала кровотечения, а затем непрерывной инфузией 1 г в течение 8 ч), значительно снизились показатели смертности в сравнении с группой плацебо (H. Shakur, I. Roberts, R. Bautista et al., 2011).

В акушерской практике, согласно опубликованным данным, больше внимания уделяется применению транексамовой кислоты с целью профилактики и предотвращения ПК, в частности данный подход рассматривается в контексте родоразрешений хирургическим путем (при операциях кесарева сечения).

Наиболее детальная оценка эффективности и безопасности применения транексамовой кислоты в сравнении с плацебо и отсутствием антифибринолитической терапии была дана в относительно новом метаанализе, опубликованном в медицинской базе данных Cochrane в 2015 г. (N. Novikova, G.J. Hofmeyr, C. Cluyer, 2015). В обзор были включены данные девяти исследований с участием 2453 женщин с низким риском развития ПК, у которых родоразрешение осуществлялось посредством кесарева сечения, и трех исследований с участием 832 женщин с вагинальными родами. Как показали результаты, частота случаев ПК с объемом кровопотери >500 мл была ниже в группе женщин, получавших транексамовую кислоту, в сравнении с группами плацебо и контроля.

В свою очередь антифибринолитическая терапия была эффективней в отношении снижения частоты случаев ПК с объемом кровопотери >1000 мл в группе женщин, перенесших кесарево сечение, в сравнении с группой пациенток с вагинальными родами.

Средний объем кровопотери в первые 2 ч после родов был ниже в группе женщин, получавших транексамовую кислоту, и не отличался в группах кесарева сечения и вагинальных родов, однако разница в сравнении с группами плацебо и контрольной составила в среднем 78 мл (98% доверительный интервал – ДИ – 58-98 мл). Кроме того, в группе женщин, получавших транексамовую кислоту, значительно реже требовалось проведение гемотрансфузии, нежели в группах плацебо и контроля. В завершение метаанализа авторы отметили, что проведение антифибринолитической терапии транексамовой кислотой не ассоциируется с риском развития тяжелых побочных реакций, а из всех нежелательных эффектов были отмечены только тошнота, рвота и головокружение.

Как говорилось ранее, на сегодняшний день данных о применении транексамовой кислоты в качестве средства лечения ПК, а не его профилактики, немного. К середине 2016 г. были опубликованы результаты всего одного открытого рандомизированного контролируемого исследования с участием 144 женщин с ПК после вагинальных родов и кровопотерей в объеме ≥800 мл (A.S. Ducloy-Bouthors, B. Jude, A. Duhamel et al., 2011). Согласно дизайну исследования все участницы были рандомизированы в 2 группы: основную (получали транексамовую кислоту в дозе 4 г в течение первого часа после родов, с переходом на 1 г/час на протяжении последующих 6 ч) и контроля (не получали антифибринолитическую терапию). В результате, хоть показатели продолжительности кровотечения, необходимости в проведении гемотрансфузии и частота случаев тяжелых кровотечений были значительно ниже в основной группе, разница в объемах кровопотери вследствие диагностированного ПК была незначительной (p=0,041): 170 мл в основной и 221 мл в группе контроля.

Исходя из приведенных данных можно сделать вывод о том, что транексамовая кислота является весьма эффективным средством для лечения и профилактики ПК, однако отсутствие доказательной базы безопасности ее применения, в частности в отношении риска развития тромбоэмболических осложнений, не дает возможности рекомендовать ее к широкому применению. Во всяком случае так было ранее...

Первые попытки внедрения в клиническую практику рутинных схем антифибринолитической терапии с применением транексамовой кислоты были предприняты еще в 2012 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), однако с некоторыми ограничениями и низким уровнем рекомендации (слабая рекомендация). Так, в обновленных руководствах по профилактике и лечению ПК (ВОЗ, 2016) указано, что применение транексамовой кислоты при ПК рекомендовано только в тех случаях, если назначенные ранее окситоцин или другие утеротоники не привели к остановке кровотечения или если есть подозрение, что ПК было частично вызвано травмой. При этом назначаемая доза транексамовой кислоты не должна превышать 1 г в течение первых 5 мин, при необходимости возможно повторное введение длительностью 30-60 мин.

Так или иначе, достоверные данные о безопасности и эффективности применения транексамовой кислоты при ПК были опубликованы только сейчас, по результатам Всемирного материнского антифибринолитического исследования (**W**orld **M**aternal **An**tifibrinolytic – WOMAN, 2017).

Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длилось 6 лет, в нем приняли участие 20060 женщин в возрасте ≥16 лет с клинически диагностированным ПК после вагинальных родов или кесарева сечения. Основной целью исследования являлась оценка влияния антифибринолитической терапии с применением транексамовой кислоты на повышение риска смертности или других возможных осложнений ПК, в том числе и на необходимость проведения гистерэктомии.

Следует отметить, что на ранних этапах для оценки частоты случаев смертельного исхода в течение 42 дней после родоразрешения вследствие гистерэктомии или других возможных причин в исследование планировалось включить только 15000 участниц. Однако, как выяснилось в ходе работы, решение о проведении гистерэктомии в большинстве случаев принималось одновременно с рандомизацией, а применение транексамовой кислоты, в свою очередь, могло бы повлиять на общие показатели смертности, но не на риск гистерэктомии. В связи с этим для более точного определения риска смертности от ПК, ассоциированного с применением транексамовой кислоты, количество участниц было увеличено до 20000.

Согласно дизайну исследования все участницы из 193 госпиталей 21 страны мира были рандомизированы в 2 группы: группу лечения (n=10051) – получали транексамовую кислоту в дозе 1 г внутривенно со скоростью введения 1 мл/мин, и группу плацебо (n=10009) – получали плацебо в дополнение к стандартной схеме лечения кровотечения. Повторное введение транексамовой кислоты или плацебо осуществляли в случаях, если кровотечение не прекратилось спустя 30 мин после первого введения либо его удалось остановить, но оно возобновилось через 24 ч. После исключения из исследования 33 участниц по причине отсутствия первичных показателей для анализа были отобраны 10036 пациенток из группы лечения, и 9985 – из группы плацебо. В результате проведенного исследования показатели материнской смертности от ПК были значительно ниже в группе лечения, нежели в группе плацебо (1,5% – 155 пациенток – против 1,9% – 191 пациентка соответственно; относительный риск – ОР – 0,81; 95% ДИ 0,65-1,00; p=0,045), особенно у тех женщин, которым инфузию транексамовой кислоты осуществляли в первые 3 ч после родоразрешения (1,2% – 89 пациенток – против 1,7% – 177 пациенток – группы плацебо; ОР 0,69; 95% ДИ 0,52-0,91; p=0,008). Кроме того, применение транексамовой кислоты никак не влияло на риск гистерэктомии (3,6% – 358 случаев – в группе лечения против 3,5% – 351 случая – в группе плацебо; ОР 1,02; 95% ДИ 0,88-1,07; p=0,84). В отношении других причин смерти не было отмечено никакой достоверной разницы в обеих группах исследования. Что не менее важно, количество случаев нежелательных побочных эффектов, в том числе и тромбоэмболических осложнений, вследствие проведенного лечения ПК не отличалось ни в группе получавших транексамовую кислоту, ни в группе плацебо. В итоге авторы пришли к выводу о том, что антифибринолитическая терапия ПК с применением транексамовой кислоты не только характеризуется высоким профилем эффективности, но также не ассоциируется с риском развития таких нежелательных побочных эффектов, как тромбоэмболические осложнения, и должна проводиться в кратчайшие сроки после начала кровотечения.

Таким образом, материнская смертность вследствие ПК является серьезной проблемой, а ожидание наступления эффекта от применения утеротоников после начала кровотечения – недопустимым. В свою очередь транексамовая кислота в дозе 1 г с введением в как можно более ранний срок и последующим профилактическим назначением в течение первых 3 ч после родов является не только наиболее рациональным, но и эффективным методом контроля ПК, а значит, надежным средством, способствующим достоверному снижению риска материнской смертности. Предоставленные данные относительно отсутствия риска развития серьезных побочных реакций и эффективности контроля кровотечений свидетельствуют о возможности широкого внедрения схем антифибринолитической терапии с применением транексамовой кислоты в клиническую практику. Тем не менее, что касается безопасности, то нагрузочная доза введения не должна превышать рекомендуемую – 1 г с введением 1 мл/мин.

Подготовил ***Антон Вовчек***

О.Б. Демченко, к. мед. н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии
Харьковской медицинской академии последипломного образования

Современные аспекты проблемы гемолитической болезни плода и новорожденного

(Клиническая лекция)

О.Б. Демченко

Проблема иммунологического конфликта матери и плода остается актуальной в Украине, несмотря на современные достижения в мировой медицинской практике, которые позволили в несколько раз снизить заболеваемость гемолитической болезнью плода и новорожденного, исключить перинатальные потери в связи с изосенсибилизацией по системе групп крови АВ0 и резус-фактору (Rh). В развитых странах предупреждение сенсибилизации D-негативных женщин проведено путем внедрения соответствующих государственных программ.

Мировая медицинская практика подтверждает безусловный, гарантированный положительный исход снижения перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных, ассоциированных с последствиями изоиммунизации. Механизм действия антител против Rh схематически представлен на рисунке 1.

Женщины с отрицательным Rh (Rh–) составляют группу высокого риска по перинатальным потерям. При наличии титра антител в крови у них достоверно чаще регистрируются: самопроизвольные выкидыши (10%), мертворождаемость (14,3%), ранняя неонатальная смертность (11,8%).

Перинатальные потери до внедрения системы рутинной профилактики в различных странах составляли: в Великобритании – 76 случаев на 100 000 живорождений; в Австралии – 91 и в США – 89 соответственно (NICE, 2008).

В Украине на сегодняшний день отсутствуют основания считать проблему предупреждения гемолитической болезни плода (ГБП) и гемолитической болезни новорожденного (ГБН) при резус-несовместимой беременности решенной. На протяжении последнего времени частота случаев резус-конфликтной беременности не имеет тенденции к снижению и составляет 1,2-1,5%. В 2013 г. в Украине было зарегистрировано 7,4% случаев ГБП и ГБН на 1000 живых новорожденных. Во всех регионах ежегодно стабильно регистрируются случаи перинатальных потерь, связанных с ГБП и ГБН. В странах ЕС уровень резус-сенсибилизированных женщин на порядок ниже и составляет 0,1-0,2%. Такие показатели – результат повсеместного внедрения программы анти-D-иммунопрофилактики. По данным Харьковского городского перинатального центра, за 2014-2016 гг. частота ГБН составила 1,7%.

Еще в 1939 г. Levine и Stetson обнаружили в сыворотке крови женщины, которая родила мертвого ребенка с асцитом, антитела, взаимодействующие с эритроцитами крови отца ребенка. Последующие открытия позволили понять причину гибели плода в таких случаях и разработать соответствующие методы диагностики, лечения и, самое главное, профилактики данных состояний. С 1971 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендован к использованию анти-D-иммуноглобулин внутримышечно в дозировке 25 мкг, что соответствует 125 МЕ, в расчете на каждый миллилитр эритроцитарной массы резус-позитивного плода, попадающей в Rh– кровоток матери. В 1998 г. были обозначены сроки проведения иммунопрофилактики, а именно: в 28 недель всем Rh– несенсибилизированным пациенткам необходимо ввести анти-D-иммуноглобулин в рекомендуемой дозировке.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного развивается в результате иммунизации материнского организма эритроцитами плода, содержащими антигены, которые отсутствуют у матери (рис. 2). В мировой популяции существует более 10 изосерологических систем эритроцитарных антигенов. Наиболее часто встречается иммунизация, обусловленная системой Rh (95%), значительно реже данные заболевания связаны с системой АВ0. Антигенные системы крови человека представлены несколькими видами. Rh – это белковый антигенный комплекс, расположенный на внутренней поверхности эритроцитов, реже – в лейкоцитах и тромбоцитах. Антигены системы резуса начинают формироваться с 7-8 недель беременности. В системе резус различают 5 антигенов. Наиболее иммуногенным является антиген D, наличие которого и определяет положительный Rh (Rh+). Rh+ люди могут быть как гомозиготными (DD), так и гетерозиготными (Dd). Гомозиготные Rh+ мужчины составляют 40-45%. Все дети от гомозиготного отца наследуют ген, ответственный за синтез резус-белка, и будут Rh+. При гетерозиготности (Dd) отца Rh+ дети родятся в 50% случаев. Из Rh антигенов наиболее распространенные 3 вида, но существует более 6 аллелей антигенов (C, D, E и c, d, e). D (Rh) имеется у 85% людей, C (Rh) – у 70%, E (Rh) – у 30%. Наличие на эритроцитах хоть одного из них делает человека Rh+. До настоящего времени в антигенной детерминанте Dd антиген d не подтвержден, также не идентифицирован ген, ответственный за синтез d. Символ d используется в иммуногематологии для обозначения отсутствия антигена D на эритроцитах. Распространенность антигена D в крови у представителей разных этнических групп различна. В европейской популяции носители антигена D составляют около 86%, соответственно, доля Rh– людей, у которых отсутствует антиген D, составляет около 14%.

АВ0-конфликт проявляется чаще, если у матери – 0 (I) группа крови, а у плода – А (II) или В (III) группа. Более легкое течение ГБП и ГБН при групповой несовместимости А (II) и В (III), в сравнении с резус-конфликтом, связано с меньшей иммуногенностью факторов как группы А (II), так и группы В (III), а также защитной ролью плацентарного барьера и околоплодных вод, которые адсорбируют комплексы антиген-антитело. Группа крови А (II) является более сильной в антигенном отношении, чем группа В (III).

Основным условием развития ГБП и ГБН является попадание эритроцитов плода, отличных по антигенному составу, через плаценту в кровоток матери. Первичный контакт эритроцитов плода с кровью матери приводит к образованию полных антител, относящихся к классу IgM. Эти антитела имеют большие размеры, мало переходят к плоду и не представляют для него опасности. Вторичными являются неполные антитела, блокирующие и агглютинирующие эритроциты, они относятся к классам IgG, IgA. Блокирующие антитела могут действовать на эритроцитах без их агглютинации. IgG относительно малого размера и могут проходить через плаценту, приводя к развитию гемолитической болезни. Существует два основных класса IgG (неполных антител): IgG1 и IgG3. IgG3 имеют большую тропность к ретикулоэндотелиоцитам и легко связываются с ними, вызывая гемолиз. Треть женщин не имеют IgG3, поэтому риск развития резус-конфликта у них снижен.

Некоторые антитела, включая анти-D, анти-K, анти-C, связаны со значительными фетальными и перинатальными рисками, прежде всего анемией, желтухой или перинатальными потерями. Существуют также множество антител, которые не оказывают существенного влияния на плод.

Иммунные антитела в организме женщины могут появиться в результате переливания несовместимой крови либо беременности, завершенной родами или абортом с несовместимыми по антигенному составу системами крови матери и плода. В ряде случаев еще до беременности у женщин определяются антитела после повторных профилактических вакцинаций. Это связано с тем, что некоторые вакцины выращиваются на питательных средах, содержащих А-фактор.

Развитие ГБП и ГБН под влиянием антител матери связано не только с гемолизом эритроцитов плода, но и с угнетением эритропоэза плода антителами матери.

Частота резус-D-иммунизации во время или после первой беременности Rh+ плодом составляет около 10%. Риск и степень изоиммунизации по Rh зависят от величины так называемой фетоматеринской геморрагии (ФМГ) и следующих факторов: внематочной беременности (1%), самопроизвольного аборта (3-4%), искусственного аборта (если прерывание беременности произошло после 7-8 недель); переливания Rh+ крови (2-5%). Некоторые клинические состояния приводят к большей фетоматеринской геморрагии. Примерно 99% женщин имеют фетоматеринскую геморрагию <4 мл на один случай нормальных родов, 50% из них – >4 мл. Увеличивают ФМГ кесарево сечение, ручное удаление плаценты, мертворождение, травма живота во время III триместра, многоплодная

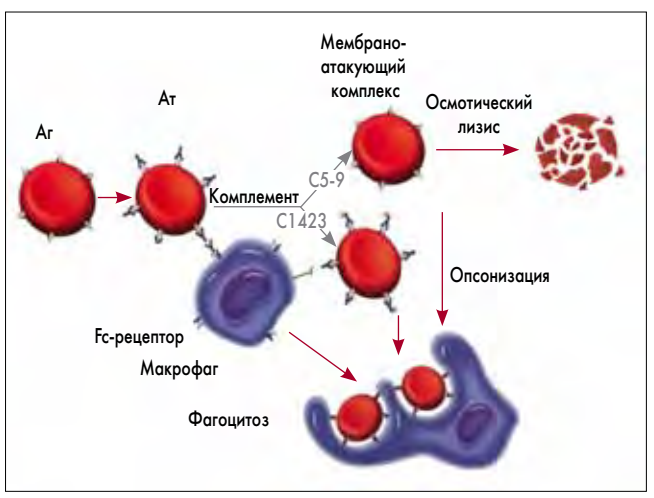


Рис. 1. Механизм действия антител против Rh

Рис. 2. Схема сенсибилизации

беременность (интранатально). Титр изоиммунных антител изменяется при повторном попадании антигена в кровоток матери, он зависит от количества антигена и способности материнского организма продуцировать антитела. При вынашивании Rh+ ребенка, несовместимого по системе АВ0, снижается риск иммунизации по Rh.

Патогенез развития гемолитической болезни плода и новорожденного достаточно хорошо изучен, особенности его не зависят от вида антигена, вызвавшего гемолитическую болезнь. При попадании в кровоток матери антирезусные антитела сначала блокируют, а затем вызывают агглютинацию эритроцитов плода, иногда она происходит и без их блокирования. При разрушении комплексов эритроцитов выделяется гемоглобин, который во внеклеточном пространстве превращается в непрямой билирубин, клинически это проявляется анемией различной степени тяжести и гипербилирубинемией. Непрямой билирубин токсичен, является жирорастворимым, легко проникает в жировую ткань, подавляет ферментные процессы, вызывает некрозы. Он проникает в митохондрии и приводит к нарушению в них: дыхания и окислительного фосфорилирования, синтеза белка, потока ионов калия через мембрану клетки и органелл. Это отрицательно сказывается на состоянии нервной системы, вызывая у детей, перенесших ГБ, ряд характерных неврологических симптомов. Непрямой билирубин может проникать через гематоэнцефалический барьер, действует на клетки базальных ядер головного мозга, вызывает гипербилирубинемическую токсическую энцефалопатию (ядерную желтуху). Значительно чаще ядерная желтуха развивается у недоношенных детей. Энцефалопатия в дальнейшем проявляется нарушением умственного развития с поздним развитием основных функций и навыков. Анемия усиливает функцию костного мозга по выработке молодых незрелых форм эритроцитов, увеличиваются очаги эритропоэза в печени, сгущается желчь и расширяются желчные протоки, развивается спленомегалия, гепатомегалия с нарушением функции этих органов. Последствиями этого являются гипопротеинемия, портальная гипертензия, асцит и генерализованные отеки. Предпринимаются попытки прогнозировать с помощью ультразвуковых маркеров токсический гепатит у новорожденных, перенесших тяжелые формы гемолитической болезни с заменным переливанием крови. Самые тяжелые формы ГБП и ГБН проявляются асцитом, который развивается как результат гипертензии в портальной и пупочной венах из-за увеличения и анатомических изменений в печени. Вследствие эритропоэза в печеночной ткани развивается гипопротеинемия из-за печеночной недостаточности с дисфункцией отечной плаценты (нарушений в переносе аминокислот и пептидов). Первоначально считалось, что асцит у плода – это результат сердечной недостаточности на фоне тяжелой анемии и гиперволемии. Последствия осложнений резус-конфликта следующие: органопатии (спленомегалия, гепатомегалия), интоксикационный синдром, гипоксия плода (в том числе острая), энцефалопатии с нарушением когнитивных функций, внутриутробная гибель плода. Таким образом, вопросы предотвращения тяжелейших осложнений аллоиммунизации для плода вплоть до его гибели становятся первоочередными.

Rh– беременным, вынашивающим Rh– детей, нет необходимости проводить антенатальную анти-D-иммунопрофилактику. В популяции Rh– женщины европеоидной расы вынашивают около 38% Rh– детей, им антенатальная анти-D-иммунопрофилактика не показана. С 2002 г. используется молекулярно-генетический метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном масштабе времени (NIPT) для неинвазивного антенатального определения Rh плода по фетальной ДНК. Возможные сроки проведения теста – с 11 недель беременности. Точность определения резус-принадлежности плода по крови матери возрастает с увеличением срока беременности и достигает почти 100% с 23 недель при ложноотрицательных результатах, которые составляют 0,1-0,3%. В Украине проводится стандартная рутинная антенатальная профилактика анти-D-иммуноглобулином вне зависимости от резус-принадлежности плода и постнатальная при рождении Rh+ ребенка, регламентированные клиническими протоколами (Приказ МЗ Украины от 15.07.2011 № 417 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине» и Приказ МЗ Украины от 31.12.2004 № 676 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи»).

Учитывая дороговизну метода NIPT, его рутинное проведение для определения резус-принадлежности плода всем Rh– женщинам, вынашивающим детей от Rh+ отцов, считается нецелесообразным.

Со времени открытия феномена антигенной несовместимости крови матери и плода уже достаточно много известно о проблеме иммуноконфликтной беременности по системе Rh и системе АВ0. Клинический опыт, основанный на разработках ведущих мировых клиник, представлен в виде практических рекомендаций и опубликован в 2014 г. британским Королевским колледжем акушеров-гинекологов (RCOG). Создание обновленного руководства было обусловлено необходимостью определения клинически значимого потенциала эритроцитарных антител для развития ГБП и ГБН и возможности их предотвращения. При этом были приняты во внимание недавние события в медицине плода, такие как широко распространенное использование неинвазивного ультразвукового допплеровского мониторинга анемии плода по среднемозговой артерии (СМА) вместе с определением генотипа плода по ДНК плода в образцах материнской крови во многих потенциальных случаях развития ГБП и ГБН.

Продолжение в следующем номере.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com
повна версія всіх номерів Медичної газети «Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

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 аборту. 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 легенів, 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 спріднені розлади, астенія/стомлюваність, запори, блювання, припливи, біль у молочних залозах, депресія, порушення сну. Особливості застосування: Достинекс треба застосовувати з обережністю у пацієнтів з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, синдромом Рейно, з тяжкою печінковою недостатністю (Child-Pugh клас С), 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

Профилактика рака грудной железы – стратегическое задание современного гинеколога. С чего начать?

Патология грудной железы – это та проблема, которая сегодня требует особого внимания со стороны гинекологов. Несмотря на возможности современной диагностики, количество случаев рака грудной железы продолжает расти. В последнее время для гинеколога основным стратегическим заданием стало раннее выявление начальных признаков морфофункциональных изменений в грудной железе и предупреждение прогрессирования и малигнизации заболевания.
Проблемы, связанные с диагностикой и лечением патологии грудной железы, были рассмотрены в рамках научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине», которая состоялась 23-24 марта в г. Днепр при поддержке Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», ОО «Ассоциация акушеров и гинекологов Украины» и ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Доклад о патологии грудной железы в практике врача-гинеколога представил **профессор кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Михаил Владимирович Медведев.**

– Рак грудной железы является наиболее распространенной формой рака у женщин и второй наиболее частой причиной смерти от онкологической патологии. Для гинеколога важно своевременно выявить и ликвидировать доброкачественную патологию грудной железы, идентифицировать признаки малигнизации пролиферативного процесса на ранних этапах и снизить возможные риски развития рака. К факторам риска развития рака грудной железы относят: возрастные изменения, отягощенный анамнез по данной патологии, отсутствие родов в анамнезе или первые роды после 30 лет, раннее менархе (гиперэстрогения), европеоидную расу, позднюю менопаузу, подтвержденную гиперплазию протоков или очаговую атипию, высокий социально-экономический статус, ожирение, мутацию генов *BRCA1* и *BRCA2*, чрезмерное потребление алкоголя. Следует отметить, что при беременности, кормлении грудью, дозированной физической нагрузке, а также при приеме ингибиторов ароматаз, селективных модуляторов рецепторов к эстрогенам либо вследствие проведения профилактической мастэктомии влияние вышеописанных факторов риска может снижаться. На сегодняшний день в развитых странах мира используются разные схемы обследования таких пациенток. Классическая диагностическая триада рака грудной железы включает клинический осмотр, маммографию и биопсию. Обследование грудных желез должно проводиться врачом, так как самообследование женщины не влияет на общую статистику выживаемости пациенток с онкологической патологией. Маммография – это эффективный метод визуализации, который позволяет идентифицировать морфологические изменения в грудной железе еще на доклиническом этапе. В медицинской практике широко распространен термин «маммографическое окно» – выявление опухоли размером от 1 мм до 1 см, что соответствует раннему бессимптомному периоду заболевания. Во многих европейских клиниках используется метод «пирамидной скрининговой маммографии»: после проведения 1000 скрининговых обследований должно быть 80 подозрений на злокачественную патологию, выполнено 10 биопсий и верифицировано 3 случая рака грудной железы. Соблюдение предложенной схемы позволяет объективно оценить работу медицинского учреждения и предупредить такие явления, как гипо- и гипердиагностика. С целью унификации диагностических критериев рака грудной железы в США и странах Европы используют шкалы BI-RADS, которые являются основой для составления заключений маммографического обследования. Данная система позволяет улучшить интерпретацию выявленной патологии и стандартизировать лечебно-диагностические алгоритмы. Согласно схеме BI-RADS всех обследуемых разделяют на семь категорий (от 0 до 6) в зависимости от вероятности рака грудной железы по данным маммографии. Для каждой группы пациентов в дальнейшем применяются разные рекомендации.

В клинической практике для выявления патологии грудных желез часто применяют ультразвуковое исследование (УЗИ), которое является основным методом скринингового обследования лиц до 40 лет. С целью мониторинга состояния грудных желез сонографическую визуализацию применяют у беременных, кормящих грудью, а также у женщин, принимающих гормональные препараты. После проведения маммографии часто возникает необходимость определения структуры выявленного новообразования и длительного наблюдения за динамикой его изменений. Методом выбора в подобных ситуациях является УЗИ. Сонографическое обследование грудных желез используют в качестве контроля после пункционной биопсии или хирургического вмешательства на органе, в случае гнойно-воспалительных процессов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) для диагностики патологии грудной железы используется реже, так как на фоне высокой чувствительности метод характеризируется низкой специфичностью. Сегодня скрининг с помощью МРТ рекомендуется в дополнение к маммографии у женщин с высоким риском развития рака грудной железы (20% и выше). Высоким потенциалом также обладают такие методы инструментального исследования, как томосинтез, позитронно-эмиссионная томография.

Согласно приказу МЗ Украины от 30.06.2015 № 396 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при раке молочной железы» с целью профилактики и раннего выявления патологии грудной железы рекомендовано: женщинам до 20 лет ежемесячно проводить самообследование; для женщин 20-39 лет каждые 3 года и для женщин старше 40 лет ежегодно проходить клинический осмотр грудной железы врачом общего профиля. Женщинам 35-40 лет без отягощенного раком грудной железы семейного анамнеза рекомендовано проведение маммографии 1 раз в 2 года. При верификации диагноза рака грудной железы у родственника женщине после 35 лет маммографию следует проводить каждый год.

Для расчета индивидуального риска развития рака грудной железы разработаны тест-системы, которые позволяют с высокой точностью оценить склонность к онкологическому заболеванию.

К клиническим признакам малигнизации доброкачественных заболеваний грудной железы относят: опухлость при пальпации, втянутость соска или кожи соска, асимметрия или эрозия соска, боль в грудных железах или подмышечной области, аксилярная лимфаденопатия, отек верхней конечности и кожи грудной железы (симптом «лимонной корки»).

Следует учитывать, что жалобы со стороны грудных желез являются результатом доброкачественных заболеваний гораздо чаще, чем злокачественных. Анализируя жалобы женщины, необходимо исключить влияние факторов риска, поскольку все женщины имеют высокий риск (12%). Каждый симптом, который беспокоит женщину, должен вести к тщательному обследованию для уточнения диагноза. Нужно понимать, что раннее обнаружение злокачественной патологии является наиболее важным фактором выживаемости при раке грудной железы.

Боль в области грудных желез характерна для мастодинии (масталгии), при которой все изменения несут функциональный характер. Появление органической трансформации (фиброзной реакции соединительной ткани, кистообразования, пролиферации эпителия, относительной регрессии альвеол и долек, гистологических изменений) свидетельствует о мастопатии на фоне гормонального дисбаланса. Довольно часто встречаются случаи нециклической масталгии, при которых причина болевого синдрома не связана с грудной железой.

С возрастом частота возникновения рака грудной железы увеличивается. Для женщин молодого возраста мастопатия – наиболее вероятная причина жалоб со стороны данного органа. Возникновение аналогичных проявлений у женщин после 55-60 лет требует особой настороженности и проведения тщательного обследования.

В структуре заболеваний грудной железы основная часть приходится на доброкачественную патологию (диффузная и узловая форма фиброзно-кистозной мастопатии, фиброаденома), которая несет в себе угрозу малигнизации. Важным направлением работы врача-гинеколога является проведение дифференциальной диагностики доброкачественного заболевания с раком грудной железы, снижение риска злокачественной трансформации и уменьшение симптомов. Диагностика фиброзно-кистозных изменений предусматривает проведение УЗИ, МРТ, маммографии, цитологического исследования, тонкоигольной аспирационной биопсии и эксцизионного метода получения образца ткани.

После подтверждения фиброзно-кистозной болезни женщине, прежде всего, следует сконцентрироваться на модификации образа жизни: во время наибольшего дискомфорта избегать физических нагрузок, правильно подбирать бюстгальтеры, использовать оральные контрацептивы с наименьшим количеством эстрогена, в крайних случаях использовать диуретики или аналгетики. Следующий этап лечения доброкачественной дисплазии грудных желез – это медикаментозная коррекция. Для этого используют прогестины, дофаминэргические средства, комбинированные контрацептивы, антиэстрогены, агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона, фитопрепараты, витамины, седативные, мочегонные, нестероидные противовоспалительные препараты. Интересно отметить, что эффект плацебо отмечается в 10-50% случаев.

В регуляции функции и строения грудной железы основную роль играют эстрогены, прогестерон, пролактин, окситоцин. В их «компетенции» – изменения морфологической структуры долек, протоков и жировой ткани органа в зависимости от гормонального фона женщины. Соответственно, фиброзно-кистозная болезнь является своеобразным «отражением» гормонального дисбаланса, особенно это касается пролактина. Исследовать уровень данного энзима следует при галакторее, нарушении менструального цикла, бесплодии, отсутствии эффекта от традиционных методов терапии, наличии гиперпролактинемии в анамнезе или факторов риска развития пролактиномы, гипотиреоза, акромегалии. Гиперпролактинемия часто возникает на фоне патологии гипоталамо-гипофизарной системы (опухоли, пороки развития, кисты, травмы, синдром «пустого турецкого седла» и др.). Первичный гипотиреоз, синдром поликистоза яичников, цирроз печени, хроническая почечная недостаточноть, эстрогенпродуцируемые опухоли также сопровождаются увеличением уровня пролактина крови. Сходный эффект наблюдается при использовании некоторых лекарственных препаратов: трициклических антидепрессантов, нейролептиков, антагонистов H_2-гистаминовых рецепторов, стимуляторов серотонина, антагонистов кальция и др.

В лечении гиперпролактинемии препаратом выбора является Достинекс® производства фармацевтической компании Pfizer, созданный на основе дофаминэргического производного алкалоидов спорыньи – каберголина. Путем стимуляции D_2-дофаминовых рецепторов, которые расположены на поверхности лактотропных клеток гипофиза, подавляется синтез пролактина. Преимущество данного лекарственного средства заключается в сильном и продолжительном пролактин-ингибирующем эффекте (около 7 дней) даже при использовании низких доз препарата. Стандартная схема лечения гиперпролактинемии предусматривает применение 0,5 мг препарата Достинекс® 1 раз в неделю. В зависимости от клинического случая доза лекарственного средства может колебаться в диапазоне 0,25-2 мг в неделю. Каберголин характеризируется высокой селективностью, поэтому не влияет на базальный уровень гормонов гипофиза и кортизола. Препарат Достинекс® хорошо переносится пациентами, поддается быстрой биотрансформации. Использование каберголина целесообразно при состояниях, сопровождающих гиперпролактинемию, ановуляторном менструальном цикле, олигоменорее, бесплодии, галакторее, пролактиноме, идиопатической гиперпролактинемии, синдроме «пустого турецкого седла».

В заключение следует отметить, что рак грудной железы – это заболевание, которое не появляется внезапно. Оно характеризуется длительным прогрессированием с постепенным нарастанием клинической симптоматики. Злокачественной трансформации клеток в основном предшествуют доброкачественные процессы, которые часто остаются без внимания как со стороны самих женщин, так и со стороны врачей. Для гинеколога стратегическим заданием является своевременная диагностика и лечение доброкачественной патологии грудной железы с целью снижения риска малигнизации.

Ведущей причиной морфофункциональной модификации грудной железы является дисбаланс гормонов в организме женщины, в частности гиперпролактинемия. Для коррекции данного состояния рекомендовано использовать инновационный препарат Достинекс®, применение которого ассоциировано с достоверным снижением уровня пролактина крови и сохранением терапевтического эффекта на протяжении длительного времени.

Подготовила ***Илона Цюпа***

Миома матки: гистерэктомия или медикаментозная терапия?

Постреп родуктивный период для женщины характеризуется серьезными изменениями в организме, на фоне которых значительно увеличивается риск развития ряда патологических процессов, крайне негативно сказывающихся на состоянии ее здоровья, уровне качества жизни и чреватых если не смертельным исходом, то значительным сокращением продолжительности жизни. Тем не менее в некоторых ситуациях данные нарушения не ассоциированы с физиологическим старением репродуктивной системы и возникают вследствие необходимости применения деструктивно-радикальных методов хирургического лечения такой распространенной патологии, как миома матки.

Долгое время гистерэктомия была золотым стандартом в лечении этого заболевания, но со стремительным развитием консервативных подходов, в частности медикаментозной терапии, произошла переоценка целесообразности применения хирургических методов лечения. На сегодняшний день медикаментозная терапия не только позволяет сохранить репродуктивный потенциал женщины, в том числе и при наличии доброкачественных новообразований матки, но и повысить качество и продолжительность их жизни.

Эта тема была затронута во множестве докладов, представленных в рамках I Международного конгресса «Репродуктивное здоровье: мультидисциплинарный подход к беспрерывному профессиональному развитию врачей», состоявшегося в г. Киеве 27-28 апреля 2017 года, однако наше внимание привлек один из них.

Т.Ф. Татарчук

Основные аспекты медикаментозной терапии в сохранении репродуктивного здоровья женщины и целесообразность применения хирургических методов лечения при миоме матки рассмотрела в своем выступлении **член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук.**

– Как известно, миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей. Она поражает около 25% женщин репродуктивного возраста и до 70% – в возрасте менопаузы (50 лет и старше). Несмотря на то что миома не является злокачественным процессом, клинические симптомы (маточные кровотечения, анемия, болевой и компрессионный синдромы), возникающие на ее фоне, крайне негативно сказываются на качестве жизни пациентки и в большинстве случаев приводят к значительному снижению и даже потере трудоспособности (D. Baird, D.B. Dunson et al., 2003; A. Tinelli, A. Malvasi et al., 2015).

Концепция лечения данной патологии за последнее время претерпела ряд изменений, однако перед тем как приступить к обсуждению современных подходов, следует более подробно остановиться на рассмотрении уже устаревших методов.

Так, во всем мире до конца XX столетия золотым стандартом в лечении миомы матки являлась гистерэктомия. Основным показанием к ее применению, помимо миомы матки, было наличие эндометриоза, аномальных маточных кровотечений и пролапса матки. Целесообразность проведения гистерэктомии объясняется надежностью и относительной безопасностью данной операции, однако она неизбежно ведет к потере репродуктивной функции, гормональным, физическим и психологическим нарушениям, а также усугубляет уже имеющиеся нарушения гомеостаза и, по сути, способствует раннему наступлению и прогрессированию симптомов климактерия. В свою очередь увеличивается и риск более раннего развития серьезных нарушений (урогенитальные расстройства, пролапс, сердечно-сосудистая патология, остеопороз), которые в норме, как правило, развиваются в постменопаузальный период (после 50 лет).

Именно поэтому в соответствии с алгоритмом ведения пациенток после гистерэктомии, особенно в возрасте до 50 лет, обязательной составляющей является заместительная гормональная терапия (комбинированными монофазными эстроген-гестагенными препаратами – при субтотальной гистерэктомии с овариоэктомией; моноэстрогенными препаратами – при тотальной гистерэктомии с овариоэктомией).

В соответствии с современными представлениями о рациональном подходе к лечению миомы матки и патологических состояний, которые ранее ассоциировались с необходимостью проведения гистерэктомии (аномальные маточные кровотечения, эндометриоз и т.п.), на первый план выходит медикаментозная терапия в комплексе с модификацией образа жизни пациентки. При этом хирургический подход должен рассматриваться только в крайних случаях или когда медикаментозная терапия не позволила добиться желаемого результата.

Одним из наиболее рациональных подходов к лечению миомы матки без проведения гистерэктомии является назначение модуляторов прогестероновых рецепторов (улипристала ацетат). Назначение данной группы препаратов осуществляется с целью подавления роста и уменьшения объемов миомы матки на всех фазах ее развития посредством подавления пролиферации и индукции апоптоза. Препараты этой группы модулируют соотношение прогестероновых рецепторов в клетках миомы матки, снижают жизнеспособность клеток, подавляют экспрессию факторов роста и ангиогенных факторов, индуцируют апоптоз и вызывают стресс эндоплазматического ретикулума (S. Yoshida, 2010).

При наличии аномального маточного кровотечения хирургическое лечение должно осуществляться только в случае отсутствия эффекта медикаментозной терапии или при плохой ее переносимости. При развитии анемии следует незамедлительно начать прием пероральных форм препаратов железа, а при остром аномальном маточном кровотечении – приступить к инфузии внутривенных его форм. Следует отметить, что у пациенток с гиперпролиферативными процессами эндометрия особенно важно предотвратить развитие гипоксии и оксидативного стресса, вызванных анемией. При острой постгеморрагической анемии целесообразно назначать инъекционные препараты карбоксимальтозы железа – Феринжект®, а при хронической, средней и легкой степени – пероральные формы железа (III) гидроксида полимальтозат – Мальтофер®.

Тем не менее гистерэктомия является распространенным хирургическим вмешательством в нашей стране, в связи с чем остается высоким риск развития тяжелых осложнений (сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ, остеопороза), что требует постоянного медикаментозного контроля с последующей коррекцией климактерических расстройств.

При наблюдении женщин в возрасте менопаузы особое внимание следует уделять контролю риска развития не только ССЗ, но и так называемой немой эпидемии III тысячелетия – остеопороза. Уступая в статистике заболеваемости и смертности среди женского населения в возрасте менопаузы только ССЗ, остеопороз развивается у 1 из 3 женщин в возрасте старше 50 лет. В Украине количество женщин с остеопорозом и остеопенией, диагностированными по данным ультразвуковой денситометрии, составляет в среднем 10 млн, т.е. фактически 40% женского населения нашей страны. Особенно важно то, что из-за последствий перелома шейки бедра вследствие остеопороза умирает больше женщин, чем от рака яичника, шейки и тела матки вместе взятых (В.В. Поворознюк, Н.И. Дзерович, 2011).

В соответствии с рекомендациями, изложенными в Национальном консенсусе по ведению пациенток в климактерии (2016), единственным патогенетически обоснованным и эффективным методом коррекции климактерических расстройств является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) с парентеральным, трансдермальным, вагинальным или пероральным введением гормональных средств. С целью коррекции климактерических и урогенитальных расстройств следует использовать краткосрочные курсы (в течение 1-5 лет), а при остеопорозе длительность МГТ должна составлять более 3 лет (при необходимости с применением бисфосфонатов в комплексе с холекальциферолом).

В клинической практике широко используется масляный раствор холекальциферола – Вигантол® – представитель группы препаратов витамина D_3. Препарат не содержит консервантов, красителей, искусственных добавок. Благодаря высокому профилю эффективности и безопасности его целесообразно применять для профилактики дефицита витамина D_3 (1 капля в сутки – 500 МЕ витамина D_3), в составе комплексной терапии остеопороза (2 капли в сутки – 1000 МЕ витамина D_3) и даже как средство профилактики рахита и остеомаляции в педиатрической практике (2-10 капель в сутки – 1000-5000 МЕ витамина D_3).

Таким образом, на сегодняшний день консервативный подход к лечению гинекологической патологии, в частности медикаментозная терапия, является наиболее целесообразным с точки зрения сохранения репродуктивного потенциала женщины. Однако каждый врач-гинеколог должен понимать, что пациентки, перенесшие гистерэктомию, так же, как и физиологически здоровые женщины, требуют обязательного контроля и коррекции состояний, связанных с климактерическими нарушениями.

Подготовил ***Антон Вовчек***

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.

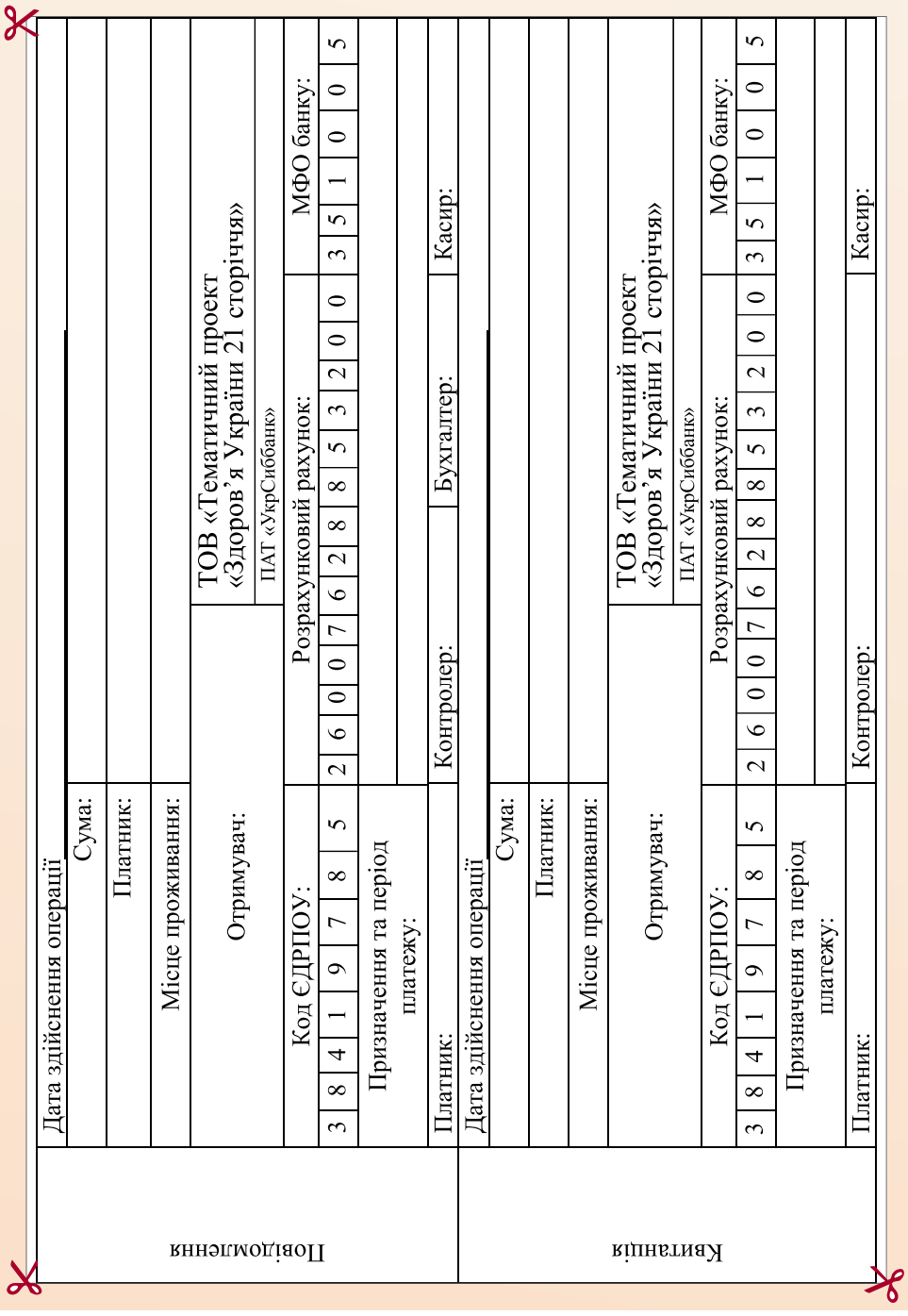
Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:

р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005,
код ЄДРПОУ 38419785

- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com



Вігантол

Олійний розчин вітаміну D3

- Без консервантів, барвників, штучних домішок*
- Економічність лікування – 400 крапель у флаконі
- Виготовлено в Німеччині

ВАЖЛИВО ЗНАТИ!

Вітамін D3 – це жиророзчинний вітамін, який зберігає стабільність в олійному розчині!
Для підтримки стабільності водного розчину необхідно використання спеціальних домішок [1]

Олійний розчин вітаміну D3

Режим дозування препарату Вігантол

Діагноз	Діти	Дорослі
Профілактика рахіту/ дефіциту вітаміну Дз	**1 крапля на добу** (~ 500 МО вітаміну Дз). **2-й тиждень і до 1-го року життя**	**1 крапля на добу** (~ 500 МО вітаміну Дз)
Підтримуюче лікування остеопорозу	—	**2 краплі на добу** (~ 1000 МО вітаміну Дз)
Профілактика дефіциту вітаміну Дз при мальабсорбції	**6–10 крапель на добу** (~ 3000–5000 МО вітаміну Дз)	
Лікування рахіту та остеомаляції	**2–10 крапель на добу** (~ 1000–5000 МО вітаміну Дз)	
Лікування гіпопаратиреозу	рекомендована доза залежить від рівня кальцію у сироватці крові та становить **20-40 крапель на добу** (~ 10 000-20 000 МО вітаміну Дз)	

* консерванти, барвники, штучні домішки не використовуються при виробництві готового лікарського засобу. 1 Адаптовано з: В.Г. Майданник, Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. Липень/Серпень 2015 Том 8 №1. Інформація з медичного застосування: Діюча речовина: холекальциферол (вітамін D3) – 0,5 мг/мл. Лікарська форма: розчин олійний для перорального застосування 0,5 мг/мл фл. 10 мл, № 1. Фармакотерапевтична група: препарати групи D та його аналогів. Показання: профілактика рахіту; профілактика дефіциту вітаміну D3 у осіб з груп високого ризику, які не мають розладів всмоктування; підтримуюче лікування остеопорозу; профілактика рахіту у недоношених новонароджених дітей; профілактика дефіциту вітаміну D3 при мальабсорбції; лікування рахіту та остеомаляції; лікування гіпопаратиреозу. Протипоказання: гіперчутливість до компонентів препарату, гіперкальціємія та/або гіперкальціурія, гіпервітаміноз D, нефролітіаз. Фармакологічні властивості: холекальциферол формується у шкірі під дією ультрафіолетового опромінювання і перетворюється у біологічно активну форму за два етапи. Холекальциферол перетворюється у печінці на гідроксильноактивну форму – 25-гідроксихолекальциферол, потім перетворюється у нирках на 1,25-гідроксихолекальциферол. Біологічно активна форма вітаміну D3 легко всмоктується у тонкому кишечнику, стимулює проникнення кальцію в остеоїд та бере участь у формуванні кісткової тканини. Побічні реакції: метаболізм і порушення травлення: гіперкальціємія, гіперкальціурія. З боку травного тракту: запор, метеоризм, нудота, біль у шлунку, діарея. З боку шкіри та підшкірних тканин: реакції гіперчутливості, у тому числі свербіж, висип, кропив'янка. Категорія відпуску: за рецептом. Упаковка: флакон 10 мл, №1. Р.П. МОЗ України № UA/7625/01/01 від 25.04.2013. Виробник: Мерк КГаА, Німеччина. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. UA/TAK/0517/0017. Дата друку: 06.06.2017. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату, Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390 09 09. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: 0 (44) 390 0909; www.takeda.ua

Takeda

Вульвовагінальний кандидоз: короткий довідник лікаря

Визначення

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) – неінвазивне інфекційне захворювання вульви і/або піхви, викликане дріжджовими грибами роду *Candida*. 90% випадків ВВК пов'язані з *C. albicans*.

Принаймні 1 епізод ВВК протягом життя мають 75% жінок, ≥2 епізодів – 40-45% жінок.

Після бактеріального вагінозу ВВК є другою найчастішою причиною вагініту.

ВВК не є захворюванням, яке передається статевим шляхом, проте часті статеві контакти підвищують ризик його розвитку.

ВВК є причиною значних економічних втрат. Лише у США на діагностику і лікування ВВК щороку витрачається понад 3 млрд доларів.

Фактори вірулентності *Candida spp.*

Гриби роду *Candida* широко поширені у природі, їх можна знайти у людей, домашніх і диких тварин, а також у різних середовищах, зокрема лікарнях. Ці дріжджі належать до нормальної флори людини і можуть колонізувати слизові поверхні генітального, респіраторного і гастроінтестинального тракту, ротову порожнину, нігті, шкіру й волосисту частину голови. Проте за деяких умов *Candida spp.* із коменсалів можуть перетворюватись на патогени.

Донедавна вважалось, що *Candida spp.* пасивно беруть участь у розвитку опортуністичної грибкової інфекції і остання викликається лише органічною слабкістю або зниженням імунітету макроорганізму. Проте сьогодні є консенсус, що ці дріжджі активно залучаються до патогенезу захворювання, використовуючи механізми агресії – фактори вірулентності. До останніх належать адгезія, формування біоплівки, позаклітинна продукція гідролітичних ферментів, формування гіф і фенотиповий перехід.

Класифікація (CDC, 2015)

Неускладнений ВВК	Ускладнений ВВК
Спорадичний і нечастий ВВК і Легка або помірна інфекція і Жінки з нескомпрометованим імунітетом і Захворювання, імовірно, викликане *C. albicans*	ВВК, що рецидивує, або Тяжкий ВВК або Жінки з діабетом, імунодефіцитними станами (наприклад, ВІЛ-інфекцією), виснажені, які отримують імуносупресивну терапію (наприклад, кортикостероїди) або ВВК, викликаний *C. non-albicans*

Фактори ризику

• **Лікарські препарати.** ВВК розвивається приблизно у 30% жінок, які отримують системну або вагінальну антибіотикотерапію. Антибіотики широкого спектру вбивають здорові бактерії у піхві, зокрема *Lactobacillus*, які стримують ріст дріжджів. Розвитку ВВК сприяють кортикостероїди та інші препарати, які знижують імунітет. Підвищення ризику при застосуванні оральних контрацептивів остаточно не доведено

• **Вагітність.** Під час вагітності підвищуються рівні естрогенів і прогестерону, що збільшує кількість *Candida* у піхві. ВВК діагностується у 10-75% вагітних

• **Спосіб життя.** Розвитку ВВК сприяють часті статеві контакти і велика кількість статевих партнерів. Не доведено, що методи особистої гігієни і використання тісної білизни впливають на ризик розвитку ВВК

• **Захворювання.** З підвищеним ризиком розвитку ВВК асоціюються погано контрольований цукровий діабет і захворювання, за наявності яких знижується імунна функція

Клінічна картина

Симптоми ВВК включають свербіж, почервоніння і подразнення вульви, біль і дискомфорт під час статевого акту (поверхнева диспареунія), біль і дискомфорт під час сечовипускання та виділення з піхви. Останні зазвичай без запаху, можуть бути густими або водянистими і мають сироподібний вигляд. Симптомами вульвовагініту є почервоніння вульви і піхви, вагінальні тріщини, набряк і, у тяжких випадках, сателітні вогнища (ураження навколишніх ділянок; може вказувати на приєднання іншої грибкової або герпесвірусної інфекції).

Діагностика

• Ознаки і симптоми вагініту

• Дослідження виділень із піхви: у вологому препараті (фізіологічний розчин, 10% KOH) або препараті, зафарбованому за Грамом, визначаються дріжджі у вигляді бруньок, гіфи, псевдогіфи

• Культуральне дослідження або інші тести, позитивні щодо дріжджових грибів (ідентифікація *Candida* за відсутності симптомів не є показанням до лікування; полімеразна ланцюгова реакція не використовується)

• Кандидозний вагініт асоціюється з нормальним pH піхви (<4,5)

• У разі ускладненого ВВК необхідне культуральне дослідження виділень із піхви для підтвердження клінічного діагнозу й ідентифікації інших видів мікроорганізмів, зокрема *C. non-albicans*. Слід пам'ятати, що *C. glabrata* не формує гіфи і псевдогіфи і її складно розпізнати при мікроскопії.

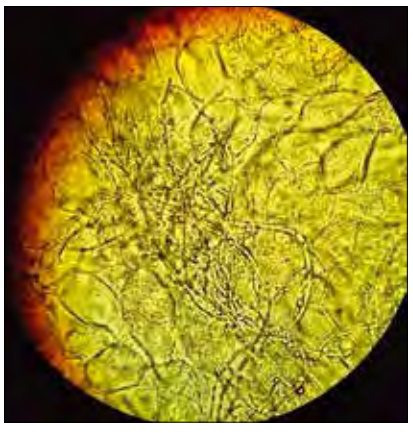
ВВК, що рецидивує

• ≥4 епізодів симптомного ВВК на рік

• Спостерігається у <5% жінок

• У більшості жінок не визначається явних факторів, які б сприяли рецидивам ВВК

• У 10-20% жінок ідентифікуються *C. glabrata* й інші види *C. non-albicans*



Кандидозний вульвовагініт: псевдогіфи *Candida albicans*, оточені круглими клітинами вагінального епітелію (мікроскопія краплі, що висить; проба з KOH, світловий мікроскоп зі збільшенням ×40)

Кандидозний вульвовагініт: товстий сироподібний наліт (дослідження піхви за допомогою дзеркал)

Диференційна діагностика вагініту

Критерії	Норма	ВВК	Бактеріальний вагіноз	Трихомоніаз
Скарги	Відсутні	Дуже сильний свербіж, дизурія, густі виділення, вагінальні дискомфорт, печіння, набряк	Неприємний запах, свербіж, печіння	Неприємний запах, свербіж (скарг може не бути)
Виділення з піхви	Прозорі	Сироподібні (густі, масивні, білого кольору) у разі інфекції *C. albicans*; можуть мати інший колір при інфекції *C. non-albicans*	Водянисті, молокоподібні, з «рибним» запахом	Пінисті, сірого або жовто-зеленого кольору, з неприємним запахом
Клінічні ознаки		Запалення, набряк, почервоніння	Почервоніння, набряк	Шийка матки у вигляді полуниці (петехії: невеликі червоні або пурпурні плями внаслідок підшкірних крововиливів)
pH піхви	3,8-4,2	≤4,5	>4,5	>4,5
Проба з KOH (гідроксидом калію)	Негативна	Негативна	Позитивна	Часто позитивна

Лікування неускладненого ВВК

• Короткі курси топічних препаратів (однократне введення або лікування протягом 1-3 днів) ефективно виліковують неускладнений ВВК
• Топічні азоли є більш ефективними, ніж ністатин
• Лікування топічними азолами ефективно полегшує симптоми; після лікування негативна культура визначається у 80-90% пацієнток
• Рекомендовані схеми (CDC, 2015):
– клотримазол (оригінальний препарат клотримазолу Канестен®) таблетка вагінальна 100 мг 1 раз на день (увечері) 6 днів
– клотримазол (Канестен®) таблетка вагінальна 200 мг 1 раз на день (увечері) 3 дні
– клотримазол (Канестен®) таблетка вагінальна 500 мг одноразово
– міконазол 4% крем 5 г інтравагінально 1 раз на день 3 дні
– міконазол супозиторій вагінальний 1200 мг одноразово
– тіоконазол 6,5% мазь 5 г інтравагінально одноразово
– терконазол супозиторій вагінальний 80 мг 1 раз на день 3 дні
– флуконазол 150 мг перорально одноразово
– бутоконазол 2% крем 5 г інтравагінально одноразово

Лікування ВВК у вагітних

• Лікування спрямоване на усунення симптомів; найчастіше застосовуються топічні азоли
• Незважаючи на те що багато топічних азолів є безрецептурними, лікування ВВК під час вагітності повинен призначати лише лікар
• Препаратом вибору є клотримазол (Канестен®) для інтравагінального застосування, який має найбільшу доказову базу ефективності і безпеки для матері і плода. За класифікацією FDA, клотримазол має категорію безпеки під час вагітності B (безпечний). Рекомендовано застосовувати дозування клотримазолу, призначені для більш тривалого лікування (наприклад, вагінальні таблетки 100 мг протягом 7-14 днів)
• Топічний міконазол і пероральний флуконазол мають категорію безпеки C (ризик не виключений)
• За даними масштабного дослідження, проведеного в Данії, у вагітних, які отримували навіть низькі дози флуконазолу, ризик спонтанного аборту підвищувався на 48%. Порівняно з топічними азолами пероральний флуконазол підвищував ризик спонтанного аборту на 62%. В експериментальних дослідженнях високодозова терапія флуконазолом асоціювалася з черепно-лицьовими мальформаціями.

Лікування ВВК, викликаного *C. non-albicans*

• Лікування часто є складним завданням, оптимальні схеми не розроблені
• Принаймні 50% жінок, позитивних щодо *C. non-albicans*, можуть мати мінімальні симптоми або не мати жодних симптомів
• Перша лінія терапії – будь-який топічний азол, за винятком флуконазолу, тривалістю 7-14 днів
• У разі рецидиву після подовженого курсу топічної терапії – борна кислота 600 мг інтравагінально 1 раз на день протягом 2 тижнів (частота клінічного і мікологічного успіху – приблизно 70%)

Лікування ускладненого ВВК і ВВК, що рецидивує

• ВВК, викликаний *C. albicans*, добре відповідає на короткострокову терапію пероральними або топічними азолами
• Для кращого клінічного і мікологічного контролю початкова терапія повинна тривати довше:
– топічні азоли (клотримазол – Канестен®) – 7-14 днів
– флуконазол перорально – 100, 150 або 200 мг кожен 3-й день, усього три дози (1-й, 4-й і 7-й день)
• Підтримувальна терапія (після завершення початкового лікування):
– флуконазол перорально 100, 150 або 200 мг 1 раз на тиждень 6 міс
– у випадку неможливості застосування перорального флуконазолу – топічні азоли (клотримазол) 1 раз на тиждень
• Після припинення підтримувальної терапії ВВК рецидивує у 30-50% жінок
• Жінок, які, незважаючи на підтримувальну терапію, залишаються позитивними за даними культурального дослідження, рекомендовано направляти на консультацію до спеціаліста з гінекологічних інфекційних захворювань

Література

1. Goncalves B., Ferreira C., Alves C.T. et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. Crit Rev Microbiol. 2016 Nov; 42(6): 905-27.
2. Matheson A., Mazza D. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2017 Apr; 57(2): 139-145.
3. Workowski K.A., Bolan G.A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015 Jun 5; 64(RR-03): 1-137.
4. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15; 62(4): e1-50.
5. Postelnick M. Yeast Infections in Pregnancy: Recommended Treatments. Medscape Jul 29, 2016.
6. Wilson D., Hebecker B., Moyes D.L. et al. Clotrimazole Dampens Vaginal Inflammation and Neutrophil Infiltration in Response to Candida albicans Infection. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Oct; 57(10): 5178-5180.
7. Farr A., Kiss H., Holzer I. et al. Effect of asymptomatic vaginal colonization with Candida albicans on pregnancy outcome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Sep; 94(9): 989-96.

Підготував ***Олексій Терещенко***

А.Г. Резников, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заведующий отделом эндокринологии репродукции и адаптации ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев;
С.Н. Занько, д. мед. н., профессор, председатель правления Белорусского медицинского объединения «Репродуктивное здоровье», г. Витебск

Утрожестан® – прогестерон с доказанной безопасностью для матери и плода

А.Г. Резников

С.Н. Занько

Среди факторов, определяющих демографическую ситуацию, важнейшую роль играют уровень и качество медицинских услуг и специализированной помощи в области гинекологии, акушерства и перинатологии. По официальным данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), в Украине 15-17% супружеских пар страдают бесплодием, в Беларуси наблюдается схожая ситуация. Это обстоятельство в сочетании с современной тенденцией к позднему материнству обусловливает все более широкое использование вспомогательных репродуктивных технологий в решении проблемы бесплодия. Не менее актуальна проблема самопроизвольных абортов и невынашивания беременности, одной из причин которых является недостаточная выработка прогестерона желтым телом и плацентой наряду с другими факторами (растяжение матки, короткая шейка матки и т.п.).

Необычайно широкое применение прогестерона и других прогестагенов в современной медицине сопровождается незатухающим интересом к изучению их эффективности и безопасности. Особенного внимания заслуживают исследования возможных побочных эффектов прогестагенов, применяемых в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и практике ведения и сохранения беременности. В Украине с этой целью применяются прогестерон и дидрогестерон. Последний относится к ксенобиотикам и по химическому строению несколько отличается от прогестерона. Наиболее высоким профилем безопасности априори должен обладать препарат, который имеет максимальное структурное сходство с молекулой эндогенного гормона желтого тела и, как следствие, является биоидентичным стероидом по отношению к природному для человека и других млекопитающих. В данном аналитическом обзоре приведены результаты клинических наблюдений, которые подтверждают это положение применительно к препарату Утрожестан® (микронизированный прогестерон в форме мягких капсул для интравагинального и перорального применения).

Уникальные свойства биоидентичного прогестерона

Прогестерон, являющийся действующей субстанцией препарата Утрожестан®, получают путем трансформации диосгенина, выделяемого методами экстракции из дикого мексиканского ямса или сои с последующим использованием технологии микронизации. Вместе с тем определение «натуральный», часто добавляемое к названию данного препарата, указывает совсем не на источник получения сырья, а на его сходство с молекулой эндогенного яичникового гормона.

Натуральный прогестерон имеет идентичную формулу и пространственную структуру, что и гормон, синтезируемый в организме человека. Поэтому в этом случае наиболее подходящим является термин «биоидентичный» (рис. 1).

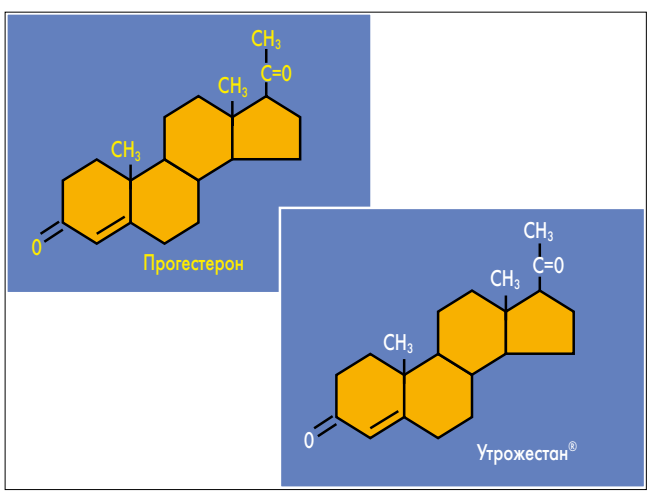


Рис. 1. Утрожестан® – натуральный прогестерон

Биоидентичность означает, что данный препарат имеет аналогичный метаболизм и воспроизводит все биологические и фармакологические эффекты природного прогестерона.

Общеизвестна роль прогестерона в регуляции овариально-менструального цикла, в секреторной трансформации эндометрия, сохранении беременности, регуляции полового поведения и других физиологических процессов. В Украине Утрожестан® разрешено применять при прегравидарной подготовке (частичная или полная недостаточность лютеиновой фазы), для поддержки лютеиновой фазы в индуцированных и спонтанных менструальных циклах, в программах инсеминации и экстракорпорального оплодотворения, при угрозе выкидыша, для профилактики привычных выкидышей и преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки или при наличии преждевременных родов в анамнезе. Не все препараты микронизированного прогестерона, зарегистрированные в Украине, имеют аналогичные показания, в частности, показаны для профилактики преждевременных родов (ПР) у женщин с короткой шейкой и ПР в анамнезе. Например, такие препараты, как Крайнон®, Эндометрин®, Лютеина®, подобного показания не имеют. В Украине, согласно инструкции по медицинскому применению, Утрожестан® разрешено применять на протяжении всего срока беременности вплоть до 36-й недели, что обеспечивает преемственность лечения. В Белоруссии продолжительность лечения препаратом Утрожестан® определяется врачом по медицинским показаниям. Следует подчеркнуть, что официальные медицинские инструкции для других лекарственных форм микронизированного прогестерона, а также дидрогестерона ограничивают их применение только ранними сроками беременности.

Роль прогестерона в сохранении беременности характеризуется разнообразием фармакодинамических механизмов, ряд из которых специфическим образом обеспечивают его восстановленные 5-α- и 5-β-метаболиты.

Одним из основных является иммуномодулирующий эффект, благодаря которому предотвращается конфликт между иммунной системой матери и плода – носителя не только материнских, но и отцовских антигенов. Прогестерон взаимодействует с комплементарными рецепторами, которые экспрессируются на поверхности лимфоцитов и децидуальных клеток, в результате чего эти клетки начинают синтезировать белок, модулирующий иммунную систему матери, – PIBF (Progesterone Induced Blocking Factor). С увеличением срока беременности содержание PIBF в крови матери растет параллельно с увеличением концентрации прогестерона. Под влиянием PIBF снижается активность лимфоцитов типа Th-1, что приводит к уменьшению синтеза провоспалительных цитокинов и стимулируемых ими Т-киллеров, а также уменьшению продукции В-лимфоцитами цитотоксичных симметричных антител. Одновременно PIBF стимулирует активность лимфоцитов типа Th-2, которые способствуют синтезу противовоспалительных цитокинов и снижению активности естественных Т-киллеров, а также образованию асимметричных антител. Последние конкурируют с симметричными антителами, вытесняя их из мест связывания с эмбриональными антигенами (FAB-структурами). В итоге воспалительно-цитотоксические процессы блокируются, и плод не отторгается. Поэтому прогестерон назначают с целью сохранения беременности не только при недостаточной выработке его желтым телом и плацентой, но и при наличии неблагоприятных иммунных факторов в организме женщины.

Кроме того, натуральный прогестерон обладает рядом уникальных свойств, которые детерминируются его восстановленными метаболитами и не воспроизводятся ни одним из синтетических прогестинов (рис. 2).

Интересно, что сравнительно непродолжительное время нахождения прогестерона в системной циркуляции нивелируется тем, что его активные метаболиты – 20-α-гидроксипрогестерон и 17-α-гидроксипрогестерон продлевают физиологическое действие гормона. В тканях головного мозга прогестерон превращается в физиологические нейростероиды – прегнанолон и аллопрегнанолон, которые конкурентно взаимодействуют с рецепторами тормозного нейромедиатора – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), проявляя свойства агонистов ГАМК. Этим объясняется анксиолитическое действие прогестерона и его седативный эффект, способствующие формированию доминанты беременности и охранительного режима психоэмоционального состояния женщины.

На поздних сроках беременности восстановленные 5-α- и 5-β-метаболиты прогестерона могут оказывать значительное влияние на стабильность беременности, обеспечивать защиту против эксайтотоксичности вследствие острого гипоксического стресса, а также на восприятие боли у матери и плода (M. Hill et al., 2011).

Снижение тонуса миометрия под влиянием прогестерона происходит в результате вызываемого им изменения проводимости мембранных каналов ионов калия и закрытия кальциевых каналов. Связанная с этим гиперполяризация мембраны миоцита повышает порог возбудимости миометрия. Релаксация матки происходит также благодаря конкуренции с окситоцином, уменьшению синтеза простагландинов, антагонизму прогестерона с эстрогенами за счет усиления их метаболизма. Утеротоническое действие окситоцина блокируется также благодаря его конкурентному вытеснению из мембран миоцитов другим уникальным метаболитом 5-β-прегнандионом. В целом токолитическое действие прогестерона определяется комплексом вышеперечисленных и других факторов.

Рис. 2. Физиологические эффекты натурального/биоидентичного прогестерона

Конкурируя с рецепторами альдостерона в почечных канальцах, прогестерон препятствует избыточному накоплению жидкости в организме беременной, что является важным аргументом в пользу выбора препарата при лечении пациенток с гестозами. Еще одним полезным эффектом натурального прогестерона, такого как Утрожестан®, является контроль уровня и биологического действия андрогенов, реализуемый посредством его конкуренции с тестостероном за фермент 5-α-редуктазу стероидов, а также конкурентных отношений тестостерона и активного метаболита 5-α-прегнандиона за клеточные рецепторы андрогенов. Антиандрогенная активность прогестерона достаточно мягкая, чтобы не вызвать феминизацию плода мужского пола, и в то же время она весьма полезна в случае избыточного андрогенного фона в организме женщины (например, при синдроме склерополикистозных яичников), беременной плодом женского пола. В одной из своих работ известный французский ученый Б. де Линьер, экс-руководитель отделения эндокринологии и репродуктивной медицины госпиталя Неккер (г. Париж), отметил, что в физиологических концентрациях прогестерон и его 5-α- и 5-β-метаболиты необходимы для развития плода как мужского, так и женского пола.

Следует подчеркнуть, что контроль уровня андрогенов, анксиолитический, антиминералокортикоидный и токолитический эффект биоидентичного прогестерона и его метаболитов не присущи синтетическим прогестагенам, в том числе дидрогестерону (табл.). Именно «природностью» прогестерона обусловлено его успешное использование в медицине матери и плода (Hassan et al., 2011; M. Di Renzo, 2012).

Безопасность препарата Утрожестан® в аспекте современных данных

Незыблемое правило клинической фармакологии гласит, что применение лекарственных средств во время беременности является оправданным только в том случае, если потенциальная польза от его использования превышает потенциальный риск побочных эффектов для матери и плода. Наибольшую актуальность для практикующего врача имеет выбор препарата, назначаемого в первом триместре беременности, поскольку именно в первые 8 нед происходит формирование органов и систем будущего ребенка и, следовательно, существует высокий риск аномалий развития.

В контексте дискуссионных вопросов, касающихся эффективности применения прогестагенов на ранних сроках беременности, представляется важным указать на следующее обстоятельство. На сегодняшний день медицинские источники (PubMed, Medline) не содержат ни одного прямого сравнительного исследования, оценивающего эффективность микронизированного прогестерона и дидрогестерона в лечении пациенток с высоким риском прерывания беременности и объективно подтверждающего преимущество одного из препаратов над другим. При этом результаты независимого аналитического опроса, обобщившие статистические данные, полученные из 408 ВРТ-клиник в 82 странах мира, однозначно свидетельствуют, что именно вагинальный микронизированный прогестерон является лидером поддержки лютеиновой фазы в циклах экстракорпорального оплодотворения (IVF), в то время как доля пероральных прогестинов имеет тенденцию к снижению и составляет ≤0,5% (E. Vaisbuch et al., 2014).

При этом с точки зрения безопасности Утрожестан® является одним из наиболее изученных прогестагенов, опыт применения которого в клинической практике насчитывает более 35 лет и охватывает 90 стран мира. Окончательным подтверждением безопасности применения препарата в отношении неонатальных исходов стали данные мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, опубликованного в престижном международном издании The New England Journal of Medicine (Commorasamy, 2015). В рамках утвержденного протокола пациенткам с привычным невынашиванием неустановленного генеза Утрожестан® назначался интравагинально в дозе 800 мг в сутки с момента получения положительного теста на беременность до 12 нед. С позиций доказательной медицины было продемонстрировано (уровень доказательности I), что применение препарата Утрожестан® в I триместре беременности не было связано с риском врожденных аномалий по сравнению с плацебо.

Ни в одном из когда-либо проводимых рандомизированных контролируемых клинических исследований не было установлено негативного влияния микронизированного прогестерона на неонатальную заболеваемость и смертность. Напротив, по ряду показателей отмечено улучшение исходов. Так, по данным крупномасштабного исследования OPPTIMUM, поражение головного мозга плода в группе женщин, получавших Утрожестан® 200 мг с целью профилактики ПР, встречалось вдвое реже по сравнению с группой плацебо. Наблюдение за детьми до двухлетнего возраста не изменило выводов о безопасности прогестерона (Norman et al., 2016).

В контексте обсуждаемой темы представляется важным упомянуть также и о попытках поставить под сомнение безопасность натурального прогестерона для плода. Диссонансом с общепринятым мнением выглядит публикация о повышенной частоте (в 2 раза) развития гипоспадии у новорожденных в результате применения матерью прогестагенов незадолго до (для лечения бесплодия) или в первые 14 нед беременности (Carmichael et al., 2005). Уровень доказательности в данном исследовании, проведенном в США, следует признать чрезвычайно низким, что отмечают и сами авторы. Выводы исследователей опирались на данные телефонного опроса матерей больных детей. Прогестагены назначались в связи с кровотечением во время беременности или по другим показаниям, которые интервьюируемые не могли даже идентифицировать. В 2/3 случаев выявленной гипоспадии пациентки применяли прогестерон. Женщины не всегда могли ответить на вопросы о том, какой именно препарат применялся, в какой дозе, лекарственной форме и какой способ введения они использовали. Анализ усложняло также то, что данные о фертильности родителей оказались недоступны. Данное обстоятельство представляется крайне существенным, так как предполагается, что сам факт наличия бесплодия, как мужского, так и женского, вносит свой вклад в повышение риска развития гипоспадии у новорожденных (L.S. Baskin, 2007).

Продолжение на стр. 24.

Таблица. **Сравнительная характеристика биологических эффектов биоидентичного прогестерона и дидрогестерона***

Эффект	Эндогенный прогестерон	Биоидентичный прогестерон	Дидрогестерон
Гестагенный	+	+	+
Иммуномодулирующий	+	+	+
Контроль уровня андрогенов	+	+	–
Анксиолитический	+	+	–
Антиальдостероновый	+	+	–
Токолитический	+	+	–

Примечание: адаптировано – Graham J.D., Clarcke C.L. Physiological action of progesterone in target tissues // Endocr. Rev. – 1997. – Vol. 18. – № 4. – P. 502-519.

А.Г. Резников, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заведующий отделом эндокринологии репродукции и адаптации ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев; **С.Н. Занько**, д. мед. н., профессор, председатель правления Белорусского медицинского объединения «Репродуктивное здоровье», г. Витебск

Утрожестан® – прогестерон с доказанной безопасностью для матери и плода

Продолжение. Начало на стр. 22.

Тем не менее в 2013 г. результаты данного исследования послужили основанием для внесения информации в официальный файл SPC (Summary of Product Characteristics) в Швейцарии, доступный на сайте www.swissmedicinfo.ch. В нем, вслед за авторами исследования, указывается, что причины повышенного риска окончательно не ясны, а также отмечается: «В частности, неизвестно, связано ли повышение уровня гипоспадии после IVF с проведением гестагенной терапии или обусловлено эндокринными аномалиями матери, которые явились причиной бесплодия. Данных для оценки тератогенного риска для плода недостаточно. Также недостаточно данных исследований на животных для оценки потенциального тератогенного эффекта».

Учитывая вышеупомянутую публикацию, в том же 2013 г. Государственный экспертный центр Минздрава Украины (ГЭЦ) признал необходимым включать во все инструкции по применению прогестагенов во время беременности (включая дидрогестерон) с целью профилактики привычного невынашивания или при угрозе выкидыша в связи с лютеиновой недостаточностью упоминание о наличии единичных и неубедительных данных о риске развития гипоспадии и обязал информировать об этом пациенток. Разумеется, риск развития гипоспадии сводится к нулю, если применение прогестагена начато после 20-й недели беременности, когда завершается формирование головки полового члена. **Информация о том, что решение ГЭЦ касалось только препаратов микронизированного прогестерона (Современный взгляд на гестагены, 2014), не соответствует действительности.**

Утрожестан® характеризуется хорошей местной и системной переносимостью. При пероральном приеме единственным часто встречающимся (>1/100; <1/10) побочным эффектом является головная боль, к нечастым (>1/1000; <1/100) относятся сонливость, вялость, тошнота, рвота, диспепсия, холестатическая желтуха, зуд кожи, акне. Крайне редко (<1/10 000) возникают депрессия, крапивница, хлоазма. Интравагинальное введение может сопровождаться маслянистыми выделениями, местным зудом.

Общие вопросы системной безопасности препарата Утрожестан® при его использовании по различным медицинским показаниям освещены в многочисленных научных публикациях. В частности, было показано, что Утрожестан® не оказывает негативного влияния на массу тела, жировой и углеводный обмен, коагуляционный потенциал крови и артериальное давление.

Утрожестан® и холестатический гепатоз беременных

Поводом для обсуждения данного вопроса послужило сообщение кандидата медицинских наук В.А. Шостака (Беларусь) на конференции в г. Киеве (25-26 сентября 2014 г.) о резком увеличении частоты холестатического гепатоза у беременных и его возможной связи с гепатотоксичностью микронизированного прогестерона (Холестатический гепатоз беременных, 2014). В связи с этим нельзя не напомнить крылатое изречение Парацельса о том, что все есть яд и все лекарство, то или другое – зависит от дозы. В свою очередь добавим, что зависит также от лекарственной формы и способа применения.

В организме беременной происходят сложные анатомо-топографические, нейроэндокринные и метаболические изменения, приводящие к изменению деятельности всех органов и систем организма. При этом заболевания пищеварительной системы, особенно печени, занимают наибольший удельный вес, являясь самыми распространенными хроническими болезнями у беременных (В.А. Петухов, 1998). Особое место среди них занимают хронические заболевания печени, которые у беременных могут быть непосредственно связаны с влиянием беременности и сопутствовать ей. При беременности часто возникают физиологические изменения желчевыводящей системы, обусловленные целым комплексом сложных метаболических и гормональных сдвигов.

Патогенез внутрипеченочного холестаза беременных (ВПХБ) пока точно не установлен. Предполагают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и ингибирующее – на желчевыделение (М.М. Шехтман, 1987).

Обнаружено, что до 15% случаев ВПХБ могут быть связаны с мутациями гена MDR3 (ABCB4) (J.E. Hay, 2008).

Введение экзогенного прогестерона в III триместре также может ускорить развитие ВПХБ у женщин с генетическими мутациями и врожденной предрасположенностью (приблизительно в 1% случаев). Несколько исследований свидетельствуют о том, что половые гормоны играют роль в этиологии ВПХБ. Болезнь чаще встречается при многоплодных беременностях (20,9 против 4,7% в одном исследовании), и симптомы могут повториться в подгруппе женщин, принимавших комбинированные противозачаточные препараты перорально. Кроме того, большинство женщин имеют симптомы ВПХБ в III триместре, когда уровни эстрогена и прогестерона самые высокие. **Однако в большинстве исследований основное внимание уделяется эстрогенам, а не прогестерону**. Существует только несколько исследований *in vitro*, посвященных изучению механизма развития холестаза, индуцированного метаболитом прогестерона.

Прежде всего следует отметить, что общепризнанным стандартом современной репродуктивной медицины является интравагинальное применение микронизированного прогестерона, которое позволяет избежать эффекта первичного прохождения через печень и нивелировать возможное неблагоприятное воздействие у пациенток с выраженными нарушениями функции печени (Buletti et al., 1997; Cicinelli et al., 2000).

В соответствии с действующей инструкцией Республики Беларусь с целью профилактики привычного невынашивания и при угрозе выкидыша Утрожестан® назначают интравагинально или внутрь в суточной дозе 200-400 мг до 16-й недели беременности. Целесообразность дальнейшего применения препарата определяет лечащий врач на основании клинической картины беременности, лабораторных данных и уровня прогестерона в крови.

В Украине при угрозе преждевременных родов на фоне проводимого токолиза разрешено увеличивать суточную дозу до 1200-1600 мг в сутки **до исчезновения симптомов**, после чего доза снижается до 200 мг 3 р/сут с пролонгацией терапии до 36 нед и возможностью перейти на вагинальный путь введения, что существенно снижает риск развития холестаза и печеночного цитолиза на протяжении II и III триместров беременности. С целью профилактики преждевременных родов у женщин с короткой шейкой матки или при наличии спонтанных преждевременных родов в анамнезе Утрожестан® разрешен к применению в суточной дозе 200 мг с 22-й до 36-й недели беременности.

Вызывает недоумение тот факт, что в своем выступлении В.А. Шостак (2014) ссылается на информационное письмо компании Besins Healthcare 20-летней давности, акцентируя внимание на том, что еще в 1998 г. компания-производитель признавала факт развития холестаза у пациенток, принимавших микронизированный прогестерон перорально в течение II и III триместра для предотвращения преждевременных родов, и в связи с этим была вынуждена ограничить срок применения препарата 12 неделями беременности. Так ли это на самом деле?

Действительно, в медицинской литературе того периода имеются сведения о риске холестаза беременных **при пероральном приеме** высоких доз прогестерона во II и III триместрах беременности (Bacq et al., 1997; Benifla et al., 1997). Согласно опубликованной в 1999 г. корпоративной информации (Утрожестан® – натуральный микронизированный прогестерон, 1999), «за исключением применения во II и III триместрах беременности (перорального. – *Авт.*), токсического воздействия препарата на печень не отмечалось, включая широкое применение в Европе с 1980 г., в том числе и у женщин в I триместре беременности (вагинальный путь введения)».

Основываясь на данных этих двух исследований, органы здравоохранения Франции внесли изменения в официальную информацию о препарате (SPC), в связи с чем компания известила акушерско-гинекологическое сообщество об изменениях дозировки препарата Утрожестан® (1998), распространив упомянутое ранее информационное письмо.

Еще раз напомним, что речь идет о событиях 1998 года, когда доказательная база о применении вагинального прогестерона с целью профилактики ПР еще не была сформирована (до публикации метаанализа Роберто Ромеро и рекомендаций Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) оставалось долгих 14-17 лет). Не имея никакого практического руководства или клинического протокола, врачи назначали Утрожестан® эмпирически, используя различные дозы и пути введения. Осознавая все связанные с этим риски, ответственные органы здравоохранения пошли на вынужденные меры по обеспечению безопасности применения данного препарата.

Поэтому в настоящее время в разделе «Противопоказания» четко указано, что Утрожестан® не следует использовать в случаях серьезных изменений функций печени. В документе было также отмечено, что применение препарата Утрожестан® 200 мг во время беременности не является средством предупреждения ПР и что поражения печени цитолитического типа и холестаз беременных были отмечены в крайне редких случаях во время применения микронизированного прогестерона во II и III триместрах беременности.

С этого времени прошло около 20 лет, и накопленный клинический опыт убеждает нас в том, что польза от применения препарата Утрожестан® как препарата выбора сохраняющей терапии беременности значительно превышает возможные риски. Тем не менее назначение этого препарата при тяжелых поражениях печени и холестатическом гепатозе беременных не является оправданным, что однозначно отражено в инструкции по медицинскому применению. Применение препарата Утрожестан® во II и III триместрах беременности должно сопровождаться контролем функции печени.

В качестве заключения следует отметить, что ВПХБ является многофакторным и очень редким осложнением беременности (1-2% от всех беременностей), а перорально вводимый прогестерон может быть экзогенным фактором, вызывающим ВПХБ у некоторых предрасположенных или очень чувствительных к стероидным гормонам женщин, усугубляемый высоким уровнем эстрадиола и прогестерона на поздних сроках беременности.

Список литературы находится в редакции.

Виділення з жіночих статевих шляхів

Практикум з ефективного клінічного мислення

Одна з найпоширеніших проблем, з якими стикається сучасна жінка навіть за відсутності на перший погляд якоїсь патології органів репродуктивної системи, – патологічні виділення зі статевих шляхів. Саме цей симптом є однією з основних причин звернення пацієнток по кваліфіковану медичну допомогу. Тактика лікування основного захворювання залежить від типу, характеристик і локалізації самої патології і буде різною в кожному окремому випадку. Але на що слід звернути увагу, розпочинаючи лікування пацієнток із зазначеним симптомом, який так суттєво впливає на зниження якості їхнього життя? Відповісти на це запитання допоможе наведена нижче доповідь, що була представлена на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» 11 травня 2017 р. (м. Вінниця).

Основні аспекти симптоматичного лікування патологічних виділень зі статевих шляхів розглянула у своєму виступі **головний науковий співробітник Відділення планування сім'ї з групою впровадження нових технологій в амбулаторно-гінекологічну практику ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук Валентина Костянтинівна Кондратюк.**

– Дуже часто головною причиною звернення жінок до лікаря акушера-гінеколога є скарги на виділення зі статевих шляхів. Саме патологічні виділення можуть буди першим і тривалий час єдиним клінічним проявом не тільки запальних, але й онкологічних, соматичних та ендокринних захворювань.

Основні принципи й методи лікування при патологічних станах, які супроводжуються патологічними виділеннями зі статевих шляхів, ґрунтуються на етіотропному та патогенетичному підходах, спрямованих на ліквідацію головної причини захворювання (антибіотикотерапія, замісна гормональна терапія, хірургічне лікування, променева терапія тощо). Проте обов'язковим компонентом, незалежно від обраного методу терапії, є симптоматичне лікування, особливо на ранніх етапах захворювання. Завдяки йому можна суттєво зменшити неприємні суб'єктивні відчуття в пацієнток, поліпшити результати лікування та підвищити якість життя жінки. При цьому місцеве застосування лікарських засобів дозволяє знизити фармакологічне навантаження на її організм. Перевагами симптоматичного лікування препаратами для місцевого застосування є його простота, відсутність абсолютних протипоказань (за винятком індивідуальної непереносимості діючої речовини чи компонентів засобу), а також можливість використання за наявності екстрагенітальної патології.

Обираючи засіб для симптоматичного лікування патологічних виділень зі статевих шляхів, завжди слід враховувати, що він повинен не тільки мати широкий спектр антимікробної дії і сприяти нормалізації вагінального мікроценозу (не пригнічуючи фізіологічної мікрофлори піхви), але й бути зручним у використанні та характеризуватися високим профілем ефективності й безпечності.

З точки зору раціональності симптоматичного лікування патологічних виділень зі статевих органів доцільно використовувати ступінчастий підхід.

1-й крок: елімінація патогенної мікрофлори, відновлення природного біотопу та трофічного потенціалу.

Для цього якнайкраще підійде використання таких комбінованих препаратів для місцевого застосування, як вагінальні супозиторії Депантол® (STADA Україна). Завдяки своєму збалансованому складу (декспантенол 100 мг, хлоргексидин 16 мг) Депантол® стимулює регенерацію слизових оболонок, нормалізує клітинний метаболізм, прискорює мітоз і підвищує міцність колагенових волокон, а також має вітамінізуючий та протизапальний ефект. Крім того, завдяки електрохімічним механізмам (хлоргексидин має позитивний заряд подібно до заряду поверхні лактобацил) антисептична дія препарату Депантол® не поширюється на фізіологічну флору. Таким чином, використання препарату Депантол® на першому етапі симптоматичного лікування дозволяє безпечно й надійно ліквідувати гострі симптоми запалення.

Рекомендована схема застосування: по 1 супозиторію 1-2 р/день курсом 7-10 діб (можливо продовжити лікування до 20 діб). Препарат можна використовувати під час вагітності та з 1-го дня після пологів.

2-й крок: елімінація грибкової суперінфекції.

Як відомо, наявність бактеріального вагінозу є сприятливим фоном для хронічної рецидивуючої кандидозної інфекції. Саме тому після ліквідації основних збудників захворювання, зокрема анаеробної патогенної мікрофлори, доцільно призначити протикандидозну терапію препаратами кетоконазолу для місцевого застосування, зокрема у формі вагінальних супозиторіїв – Ливарол® (STADA Україна). Препарат пригнічує біосинтез ергостеролу та змінює ліпідний склад мембрани грибів (дерматофітів, дріжджових, диморфних та вищих грибів), що призводить до їх лізису. До того ж даних щодо розвитку вторинної резистентності після лікування кетоконазолом (Ливарол®) досі не існує, а тому це дає підставу рекомендувати цей засіб для широкого використання на другому етапі ступінчастої симптоматичної терапії у пацієнток з патологічними виділеннями зі статевих шляхів.

Рекомендована схема застосування: по 1 супозиторію 1 р/день на ніч курсом 3-5 діб (за необхідності можливо продовжити курс лікування до повного клінічного одужання за даними лабораторних досліджень).

3-й крок: протирецидивна терапія (за необхідності).

Особливу увагу при профілактиці патологічних виділень зі статевих шляхів, як і, власне, при захворюваннях жіночих статевих органів, слід приділити відновленню імунітету жінки. З цією метою раціонально застосовувати препарати, здатні стимулювати синтез інтерферону, до яких належить імуномодулюючий засіб для перорального застосування Лавомакс (STADA Україна), що містить тилорон (125 мг). Ця діюча речовина здатна підвищувати синтез усіх трьох видів інтерферону (α-, β-, γ-), тим самим не тільки зміцнюючи імунну систему жінки (активує фагоцитоз, Т-лімфоцити, антитілоутворення), але й реалізуючи противірусну здатність організму (проти вірусів і вірусоподібних мікроорганізмів – хламідій, уреаплазми та мікоплазми). Протирецидивна терапія з використанням імуностимулюючого засобу Лавомакс дозволяє досягти та підтримувати терапевтичний рівень інтерферону до 8 тижнів після завершення курсу лікування.

Таким чином, доповнення основних схем етіопатогенетичного лікування захворювань органів репродуктивної системи симптоматичною терапією патологічних виділень зі статевих шляхів за технікою ступінчастої терапії з використанням таких ефективних і надійних вітчизняних засобів, як Депантол®, Ливарол® та Лавомакс, дозволить досягти швидкого клінічного одужання, запобігти розвитку рецидиву і, що не менш важливо, зміцнити імунну систему жінки.

Підготував ***Антон Вовчек***

НОВИНИ

Отхождение ко сну в положении лежа на спине повышает риск мертворождения на поздних сроках беременности: результаты многоцентрового клинического исследования

Ученые из Новой Зеландии и Великобритании недавно завершили многоцентровое клиническое исследование типа «случай-контроль», в ходе которого проверили гипотезу о том, что отхождение ко сну в положении лежа на спине может выступать одним из модифицируемых факторов риска мертворождения на сроках гестации ≥28 недель. Исследование проводилось в 7 регионах Новой Зеландии в период с февраля 2012 г. по декабрь 2015 г. с участием женщин с одноплодной беременностью. 164 случая, завершившихся мертворождением на позднем сроке беременности (при отсутствии врожденных пороков развития плода), были сопоставлены с 569 случаями нормального течения беременности и родов у женщин с аналогичными демографическими характеристиками и сроками гестации. Был проанализирован скорректированный относительный риск (ОР) мертворождения, ассоциированный с сообщенными женщинами сведениями о положении тела во время отхождения ко сну в ночь, которая предшествовала данному неблагоприятному перинатальному исходу. Как показали полученные результаты, засыпание в положении лежа на спине ассоциировалось со статистически значимым повышением риска мертворождения на поздних сроках беременности (скорректированный ОР 3,67; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,74-7,78); при этом приписываемый данному фактору популяционный риск составил 9,4%. Другими независимыми факторами риска мертворождения, подтвержденными в данном исследовании, являлись высокий индекс массы тела, возраст будущей матери ≥40 лет, масса тела плода меньше 10-го перцентиля и менее чем 6-часовой сон в ночь, предшествовавшую мертворождению. Интересно, что ассоциированный с засыпанием лежа на спине риск мертворождения был выше при доношенной беременности, чем при преждевременном начале родовой деятельности.

На основании полученных данных авторы исследования заключили, что отхождение ко сну в положении лежа на спине должно рассматриваться как независимый от других обстоятельств фактор, который на поздних сроках беременности ассоциирован с достоверным увеличением риска мертворождения в 3,7 раза и может быть модифицирован. Также исследователями подчеркивается целесообразность проведения в обществе широкой информационной кампании, направленной на повышение осведомленности женщин о данном риске в III триместре беременности, поскольку сознательный выбор ими другого положения тела во время засыпания может снизить вероятность мертворождения примерно на 9%.

McCowan L.M.E. et al., PLoS One. 2017 Jun 13;12(6): e0179396

Факторы риска раннего прекращения исключительно грудного вскармливания: каким женщинам необходима целенаправленная поддержка?

Поскольку в Швеции, как и в других развитых странах, отмечается тенденция к раннему отказу от грудного вскармливания, шведские ученые инициировали проведение популяционного лонгитудинального исследования с целью установления факторов риска прекращения исключительно грудного вскармливания в первые 2 мес после родов. В него было включено 679 женщин, которым через 5 дней, а также через 6 недель и 6 мес после родов задавали вопросы о начале грудного вскармливания и его длительности. Как показал анализ полученных данных, 77% участниц исследования продолжили исключительно грудное вскармливание младенцев в течение более чем 2 мес после родов. Результаты исследования продемонстрировали, что с прерыванием исключительно грудного вскармливания до истечения этого срока были независимо ассоциированы такие факторы, как первые роды (скорректированный ОР 2,15; 95% ДИ 1,32-3,49), анамнестические сведения о перенесенном эмоциональном дистрессе во время беременности (скорректированный ОР 2,21; 95% ДИ 1,35-3,62) и родоразрешение с помощью кесарева сечения (скорректированный ОР 2,63; 95% ДИ 1,34-5,17). Таким образом, именно эти категории матерей нуждаются в целенаправленной поддержке и популяризации продолжения грудного вскармливания.

Cato K. et al., PLoS One. 2017 Jun 14; 12 (6): e0179402

Подготовила ***Елена Терещенко***

Досвід і традиції, яким можна довіряти!

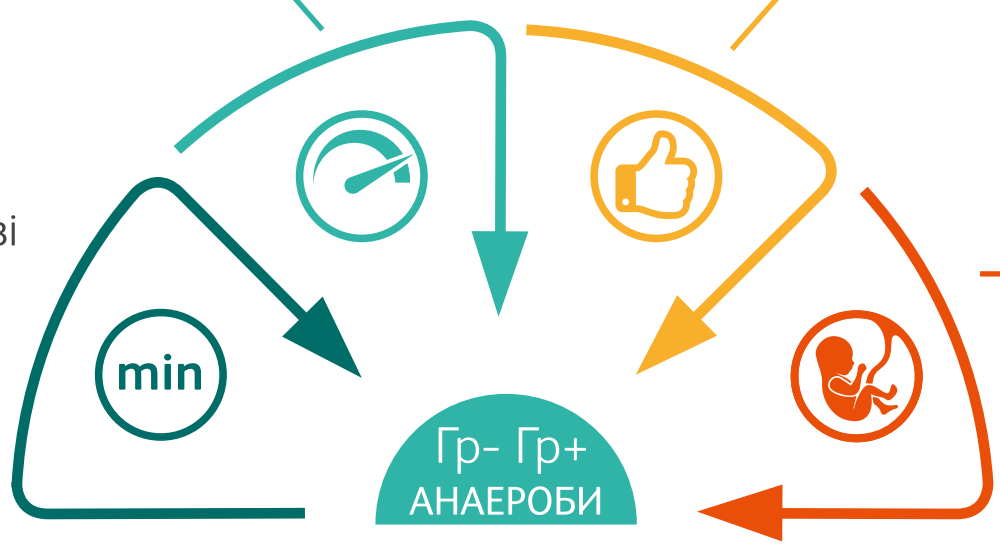
ДАЛАЦИН®
оригінальний кліндаміцин

Концентрація Далацину в органах жіночої статевої сфери перевищує МІК* при лікуванні гінекологічних анаеробних інфекцій[1]

Рекомендований CDC 2015** для лікування бактеріального вагінозу[2]

Усуває біоплівки при бактеріальному вагінозі у мінімальній концентрації в порівнянні з метронідазолом[3]

Дозволено у вагітних в II - III триместрі



*МІК - мінімальна інгібуюча концентрація
**CDC - Центр по контролю за захворюваннями - Сполучені Штати Америки

ДАЛАЦИН (кліндаміцин) супозиторії піхвові по 100 мг у одному супозиторії; по 3 супозиторія у ламінованій фользі, у картонній пачці з пластиковим аплікатором.
ДАЛАЦИН Ц (кліндаміцин) капсули, 150, 300 мг; по 16 капсул в упаковці
ДАЛАЦИН (кліндаміцин) вагінальний крем, 20 мг діючої речовини на 1 г крему; 20 г крему в тубах.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
Показання до застосування. Вагінальний крем та супозиторії піхвові: Лікування бактеріального вагінозу. Капсули: лікування тяжких інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами у пацієнтів які мають алергію на пеніциліни. При аеробних інфекціях кліндаміцин є альтернативою, якщо інші антимікробні препарати не діють або протипоказані. У випадках анаеробних інфекцій кліндаміцин вважається препаратом першого вибору. Інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів, тяжкі інфекції шкіри та м'яких тканин, кісток та суглобів, серйозні гінекологічні інфекції, включаючи ендометрит, інфекційні ураження жирової клітковини, парамагінальні інфекції, тубооваріальні абсцеси та сальпінгіти з одночасним призначенням антибіотиків з достатньою активністю проти грамнегативних аеробних мікроорганізмів, монотерапія кліндаміцином при цервіцитах, спричинених Chlamydia trachomatis, інфекції черевної порожнини, септицемія, ендокардит; стоматологічні інфекції, токсоплазмовий енцефаліт, пневмоцистна пневмонія у хворих на СНІД; малярія.
Спосіб застосування та дози. Супозиторії: 1 супозиторій інтравагінально, бажано перед сном, протягом 3 днів поспіль. Вагінальний крем: Застосовувати по 1 повному аплікатору (приблизно 5 г) інтравагінально перед сном упродовж 7 днів поспіль. Показано, що у пацієнток, яким рекомендований короткий курс лікування, ефективною є схема лікування тривалістю 3 дні. Капсули: дорослі: 600-1800 мг/добу, розділені на 3 або 4 прийоми. Діти 8-25 мг/кг/добу в 3 або 4 прийоми. Дози за окремими показаннями див. повну інструкцію по медичному застосуванню **Протипоказання.** Супозиторії та крем: наявність в анамнезі гіперчутливості до кліндаміцину, лінкоміцину або твердого жиру (основою супозиторіїв є суміш гліцеридів насичених жирних кислот), а також до будь-якого з компонентів основи крему; регіонарний ентерит, виразковий коліт та антибіотик-асоційований коліт в анамнезі. Капсули: підвищена чутливість до кліндаміцину, лінкоміцину або будь-якого з компонентів препарату, інфекційний менінгіт, діти до 6 років. **Побічні ефекти.** Супозиторії та крем: вагінальний кандидоз, вульвовагінальні розлади (більш детально див. інструкції для медичного застосування препарату). Капсули: біль у животі, блювання, діарея, макулопапульозні та короподібні висипання, надмірний ріст інших кишкових мікроорганізмів, зокрема дріжджів. **Особливості застосування.** Безпека та ефективність Далацину у формі вагінальних супозиторіїв не досліджувалися у вагітних, жінок які годують грудью, пацієнтів з порушенням функцій печінки, імунодефіцитом або колітом. Безпека та ефективність у пацієнтів педіатричної групи не встановлені. Дані, які б дозволили вважати, що Далацин може впливати на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами, відсутні. При застосуванні капсул може виникнути псевдомембранозний коліт, не слід призначати для лікування менінгіту. Для лікування вагітних капсули можуть бути призначені лише у випадку явної необхідності. Вагінальний крем слід застосовувати у період I триместру вагітності лише за нагальної потреби. У клінічних дослідженнях за участю вагітних жінок у період II триместру вагітності крем Далацин виявився ефективним при лікуванні бактеріального вагінозу, і його прийом не був пов'язаний з виникненням будь-яких негативних ефектів у новонароджених. Однак, перед призначенням крему Далацин слід ретельно зважити співвідношення користі і ризику. Рекомендується припинити годування грудью вигодовування у разі застосування препарату. Крем Далацин не рекомендовано застосовувати дітям віком до 12 років. Під час лікування кремом Далацин не слід застосовувати презервативи та протизаплідні діафрагми як засоби контрацепції або захисту від захворювань. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** супозиторії і крем: інформація про сумісне застосування з іншими препаратами для інтравагінального введення відсутня. Під час лікування супозиторіями Далацину не рекомендується використовувати презервативи з латексу. Даних про вплив супозиторіїв на стан діафрагм з латексу немає. Показано, що при системному застосуванні кліндаміцину фосфат має властивості нейром'язового блокатора, що може посилити дію інших нейром'язових блокаторів. Між кліндаміцином, еритроміцином та близькими за хімічним складом макролідами існує антагонізм. **Фармакологічні властивості:** Кліндаміцин — лінкозамідний антибіотик, що пригнічує синтез білків бактерій, діючи на бактеріальні рибосоми. Кліндаміцин може діяти бактерицидно або бактеріостатично, що залежить від чутливості мікроорганізму та концентрації антибіотика. **Умови відпуску:** За рецептом.
Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повними інструкціями по застосуванню.
Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/11124/01/01 від 25.09.15 г.; № UA/1903/02/01, UA/1903/02/02 від 01.10.2015 р; № UA/1903/03/01 від 15.12.2011, Наказ МОЗ України № 468 від 27.07.2015 р.

За додатковою інформацією звертайтеся
Представництво "Файзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн" в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Література:
1. De Paoli Taylor, T. Darville and L. Haggerty.
Does Bacterial Vaginosis Cause Pelvic Inflammatory Diseases &
Volume 40, Number 2, February 2013
2. CDC 2015 HMWR Vol 64? No 3 June 5,2015
3. S.G.Chadwich, J.A. Schuyler, E. Mordechai,
Disruption of Gardnerella vaginalis Biofilms with Clindamycin
and Metronidazole, Abstract ICAAC E-618, 2013

WUKDAL0216032

Pfizer

Клінічна ефективність протимікробних засобів Далацин Ц та Дифлюкан® у лікуванні запальних захворювань органів малого таза

23-24 березня 2017 р. у м. Дніпро за підтримки Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, ГО «Асоціація акушерів та гінекологів України» та ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні». У рамках цього заходу були представлені доповіді провідних спеціалістів України та зарубіжжя, які торкнулися проблем невідкладних станів в акушерстві, методів зниження рівня материнської смертності, міждисциплінарних підходів ведення пацієнток з патологією молочної залози, ендокринними порушеннями та захворюваннями жіночих репродуктивних органів. Окреме секційне засідання було присвячене акушерській та гінекологічній інфектології. На ньому розглядалися останні рекомендації щодо діагностики та лікування запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ). Ця проблема потребує уваги не тільки науковців, а й лікарів-практиків, адже вказана нозологічна група посідає чільні позиції в структурі гінекологічної захворюваності.

Про основні аспекти діагностики та лікування ЗЗОМТ розповіла в своєму виступі **професор кафедри акушерства і гінекології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук Галина Іванівна Резніченко.**

– Близько 60-65% пацієнток, які звертаються до лікаря-гінеколога, мають ЗЗОМТ, і 40% з них потребують лікування у стаціонарі. Нині спостерігається тенденція до збільшення частоти трансмісивних інфекцій, що призводить до репродуктивних втрат для населення.

Фактори ризику розвитку ЗЗОМТ можна поділити на декілька категорій: генітальні (хронічні запальні захворювання, бактеріальний вагіноз, захворювання, які передаються статевим шляхом), соціальні (шкідливі звички, порушення харчової поведінки), поведінкові (ранній початок статевого життя, велика кількість статевих партнерів) та екстрагенітальні (соматична патологія, авітаміноз, імунодефіцитні стани, цукровий діабет, дисбактеріоз). На превеликий жаль, у нашій державі існує проблема легкої доступності ліків, зокрема антибактеріальних засобів. Необґрунтоване та неконтрольоване застосування цієї групи препаратів провокує виникнення та стрімкий розвиток антибіотикорезистентності, що є одним з головних факторів ризику хронізації ЗЗОМТ. Окрім цього, необхідно враховувати й індивідуальні особливості клінічного перебігу захворювання та можливі порушення імунної системи пацієнтки. Така ситуація тягне за собою низку негативних наслідків: зниження якості життя, психоемоційні розлади, хронічний больовий синдром, безпліддя. Також існує значна кількість акушерських ускладнень, асоційованих із ЗЗОМТ: хоріоамніоніт, передчасний розрив навколоплідних оболонок, передчасні пологи, мимовільні викидні, народження дитини з низькою масою тіла та високим ризиком розвитку пневмонії, післяпологовий ендометрит, виникнення ускладнень після кесаревого розтину. І це далеко не повний перелік розладів репродуктивного здоров'я жінки, які можуть виникнути на тлі інфекційних захворювань статевих органів.

У більшості випадків ЗЗОМТ виникають унаслідок полімікробного інфікування. Серед основних збудників найчастіше зустрічаються: *Neisseria gonorrhoeae* (25-50%), *Chlamydia trachomatis* (25-30%), аеробно-анаеробні асоціації *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae*, *Clostridium* (25-60%), а також *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* (5-10%), *Candida albicans*, *Candida galbrata* (20-40%) та віруси (5-10%).

У нормі мікрофлора піхви й шийки матки запобігає ретроградному проникненню патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у порожнину матки та фалопієві труби. Інфікування ж відбувається внаслідок порушення фізіологічного біоценозу в піхві та дисфункції імунної системи в комплексі з наявними стимулювальними факторами.

До запальних захворювань нижніх відділів жіночих статевих органів відносять вульвовагініт, кольпіт, цервіцит та бартолініт. Клінічно вони проявляються слизово-гнійними чи гнійними білями, болем внизу живота, свербежем та печінням у промежині, посткоїтальними кров'янистими виділеннями з піхви, диспареунією (відчуттям болю під час статевого акту). Серед жіночого населення значно поширеними є кандидозний, трихомонадний та бактеріальний вагінози. Останній найчастіше асоційований з інфікуванням *Gardnerella vaginalis*, анаеробами *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Mobiluncus vaginalis*, які здатні до формування щільної біоплівки. Потрапляючи у спільне середовище, бактерії обмінюються між собою генетичною інформацією, що призводить до їх модифікації та появи нових властивостей. Цей процес суттєво ускладнює проникнення медикаментозного препарату до місця локалізації мікроорганізмів та знижує ефективність стандартних схем лікування.

Кандидоз – це системне захворювання, яке характеризується ураженням шкіри та слизової оболонки рота, кишечника й статевих шляхів. Клінічними еквівалентами кандидозного цервіциту та вульвовагініту є характерні сироподібні виділення з піхви, набряк, свербіж геніталій з подальшим поширенням процесу на шкіру і розвитком дерматиту. У клімактеричний період у жінок наявна схильність до формування склеротичних змін на тлі кандидозного цервіциту та вульвовагініту.

Відповідно до наказу МОЗ України від 15.12.2003 № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», алгоритм обстеження пацієнтів із запальними захворюваннями статевих органів передбачає:

– оцінку скарг пацієнтки на гострий біль у ділянці малого таза (одно- чи двобічний), підвищення температури тіла до 38 °С і вище, метрорагію, слизово-гнійні виділення з піхви, дизурію, нудоту та блювання;

– збір анамнестичних даних (поява симптомів після менструації, незахищений статевий акт, аборт, гістеросальпінгографія, наявність внутрішньоматкових контрацептивів, ранній початок статевого життя, наявність декількох статевих партнерів, ЗЗОМТ та інфекцій, що передаються статевим шляхом в анамнезі);

– огляд пацієнтки з використанням дзеркал та бімануальне обстеження з метою визначення характерної клінічної картини (слизово-гнійні виділення з цервікального каналу, ерозія шийки матки, незначне збільшення й болючість матки та її придатків, обмеження рухливості придатків, болючість при зміщенні матки, результати аміно-тесту та вимірювання pH піхви) з подальшим проведенням УЗД органів малого таза;

– клініко-лабораторне обстеження (загальний аналіз крові та сечі, тест на ВІЛ/СНІД і сифіліс);

– бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження виділень із цервікального каналу задля визначення характеру мікрофлори та її чутливості до антибактеріальних препаратів;

– дослідження мазків з уретри, цервікального каналу та вивідних проток парауретральних залоз на наявність *Neisseria gonorrhoeae*;

– визначення збудників у біоптатах, які були взяті зі слизових оболонок уретри та цервікального каналу, методом ІФА, ПЛР;

– за необхідності – лапароскопічне дослідження.

Слід відзначити, що відсутність хламідій та гонококів у каналі шийки матки не виключає ЗЗОМТ.

Лікування ЗЗОМТ у більшості випадків емпіричне і має бути розпочате одразу після встановлення попереднього діагнозу. Такий підхід дозволяє забезпечити профілактику віддалених наслідків та розвитку каскаду автоімунних процесів, які безпосередньо пов'язані зі строками призначеної терапії. Комплексне лікування ЗЗОМТ повинно включати:

– антибактеріальну терапію;

– інфузійну терапію;

– дезінтоксикаційну терапію (зокрема й екстракорпоральні методи – гемосорбцію, гемофільтрацію, плазмаферез);

– призначення анаболічних стероїдів з метою зниження інтенсивності катаболічних реакцій;

– відновлення білкових втрат;

– введення антигістамінних засобів;

– призначення нестероїдних протизапальних препаратів;

– корекцію водно-електролітного та кислотно-основного балансу;

– ультрафіолетове чи лазерне опромінювання та гіпербаричну оксигенацію крові – у тяжких випадках.

Сучасні схеми лікування ЗЗОМТ спрямовані на елімінацію широкого спектра мікроорганізмів: патогенної протозойної флори, ізольованої чи асоційованої бактеріальної та вірусної інфекції. Для отримання цільового результату лікування антибактеріальні засоби повинні відповідати таким критеріям:

– бути ефективними щодо основних потенційних збудників захворювання;

– впливати на резистентні штами мікроорганізмів;

– мати високий бактерицидний вплив та швидку проникність у тканини;

– бути безпечними для пацієнта.

Усім зазначеним критеріям відповідає сучасний антибактеріальний засіб Далацин Ц (компанія Pfizer), який включено в міжнародні рекомендації щодо комбінованої терапії різних інфекційних захворювань у гінекології. Оригінальний кліндаміцин у складі цього препарату охоплює широкий спектр патогенної та умовно-патогенної флори. Існує кілька форм випуску препарату: пероральні капсули, інтравагінальні супозиторії та вагінальний крем. Це дає можливість проводити лікування бактеріальних вагінозів системно та місцево, що суттєво підвищує його ефективність. Рекомендовані схеми лікування цервіциту, спричиненого *Chlamydia trachomatis,* передбачають пероральний прийом препарату Далацин Ц у дозі 450-600 мг кожні 6-8 год. Терапія тубооваріальних абсцесів – 600-900 мг оригінального кліндаміцину кожні 8-12 год у комплексі з антибіотиком, активним до грамнегативних аеробів, з подальшим переходом на попередню схему. Тривалість антибіотикотерапії – 10-14 днів. У лікуванні бактеріальних вагінозів перевага надається місцевій терапії: використання препарату Далацин Ц у формі 2% вагінального крему 1 раз на добу протягом 7 днів або вагінальних супозиторіїв протягом 3 днів. Існують схеми лікування ЗЗОМТ та бактеріальних вагінозів за допомогою метронідазолу, проте потрібно наголосити на тому, що цей препарат перфорує біоплівку, але не знищує мікроорганізми.

Ефективність застосування препарату Далацин Ц порівняно з метронідазолом у лікуванні бактеріального вагінозу була продемонстрована в дослідженні D.G. Ferris та співавт. (1995). Клінічна ремісія була відзначена у 86,2% пацієнток на тлі лікування препаратом Далацин Ц порівняно з 75% хворих, що отримували терапію метронідазолом, а частота виникнення вульвовагінального кандидозу після лікування препаратом Далацин Ц була удвічі нижча (14,8%), ніж при застосуванні метронідазолу (30,4%). При цьому клінічний ефект зберігався протягом 1 міс після лікування. Антибактеріальна терапія препаратом Далацин Ц сприяла зменшенню кількості вагінальних виділень у 43,5% пацієнток порівняно з 25% на тлі лікування метронідазолом ($p<0,01$). Локалізація симптомів після антибактеріальної терапії оригінальним кліндаміцином була зареєстрована у 62,1% жінок, а на тлі застосування метронідазолу – лише у 30,5% ($p<0,01$).

Високу ефективність у лікуванні вульвовагінального кандидозу показав лікарський засіб Дифлюкан® (Pfizer Inc.), діючою речовиною якого є флуконазол. Для цього протигрибкового засобу характерна системна дія, що дозволяє ліквідувати збудник в екстравагінальних резервуарах (ротоглотка, товстий кишечник), які є потенційними джерелами реколонізації та реінфекції. Така властивість препарату забезпечує високу частоту елімінації та низький ризик виникнення рецидивів. Крім того, після лікування препаратом Дифлюкан® суттєво знижується потреба у проведенні повторних курсів протигрибкової терапії (М.Б. Охапкін і співавт., 2003). Мінімальна пригнічувальна концентрація в тканинах та секреті зберігається протягом 72 год після прийому цього оригінального препарату флуконазолу (А.В. Михайлов і співавт., 2007).

За даними метааналізу результатів 28 клінічних досліджень, проведених C. De los Reyes і співавт. (1992), при лікуванні пацієнток з вульвовагінальним кандидозом флуконазолом (Дифлюкан® у дозі 150 мг одноразово) спостерігалася клінічна відповідь у 94% випадків, мікологічна ерадикація – у 85%.

При цьому не було виявлено жодних серйозних небажаних ефектів. Для проведення протирецидивного лікування хронічного кандидозу геніталій рекомендована тривала профілактична схема з призначенням препарату Дифлюкан® у дозі 150 мг на 1-й, 4-й та 7-й день лікування з подальшим переходом на щотижневий прийом препарату по 150 мг протягом 6 міс (P.G. Pappas et al., 2005).

При виникненні симптомів баланіту чи баланопоститу у партнера показане застосування протигрибкової терапії з використанням препарату Дифлюкан® у дозі 150 мг одноразово. За відсутності симптомів мікотичного ураження статевих органів у партнера профілактика рецидивів кандидозу не є необхідною.

Підбиваючи підсумки, слід зауважити, що ефективність лікування пацієнток із ЗЗОМТ залежить від здатності медикаментозного препарату до повноцінної елімінації збудника у зоні ураження. Тому обраний препарат повинен охоплювати весь потенційний спектр патогенної мікрофлори, мати тривалу терапевтичну дію та забезпечувати низький ризик виникнення рецидивів інфекційного захворювання. Таким критеріям цілком відповідають сучасний антибактеріальний засіб Далацин Ц та антимікотичний препарат Дифлюкан®, ефективність та високий профіль безпеки яких підтверджені доказовою базою та клінічним досвідом.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Ефективність застосування фітопрепаратів із метою корекції дисгормональних захворювань грудної залози

Проблема дисгормональних захворювань репродуктивної системи з кожним роком стає дедалі гострішою і частіше постає перед гінекологами в новому «клінічному образі». Це пов'язано з численними факторами ризику, що займають вагому нішу в житті жінки: екологічна ситуація, спосіб життя, стрес, генетична схильність, наявність генітальної та екстрагенітальної патології. Органом-мішенню, який завжди знаходиться під «прицілом» гормонального дисбалансу, є грудна залоза. Якщо на перших етапах зміни в цьому органі є проявом системного порушення гормональної рівноваги, то в подальшому вони інтегруються в самостійну нозологічну форму з тенденцією до можливої малігнізації. Своєчасне виявлення гормон-індукованої патології з подальшою її корекцією входить у комплекс профілактичних заходів щодо запобігання розвитку проліферативних захворювань грудної залози.
Ці та інші питання були розглянуті в рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні», яка відбулася 23-24 березня в м. Дніпро за підтримки Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, ГО «Асоціація акушерів та гінекологів України» та ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». У заході взяли участь понад 400 вітчизняних і зарубіжних спеціалістів, які розглянули проблеми, пов'язані з репродуктивним здоров'ям жінки, поділилися власним практичним досвідом та продемонстрували результати нещодавно проведених досліджень.

Про дисгормональну патологію грудних залоз як маркер репродуктивних розладів розповіла **завідувач кафедри акушерства, гінекології і перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Віра Іванівна Пирогова.**

– У загальній популяції до 92% жінок репродуктивного віку мають захворювання грудної залози, деякі форми яких пов'язані із загрозою малігнізації (Е.Б. Комповая-Полевая, С.С. Чистякова, 2006; В.П. Харченко і співавт., 2009). Необхідно зазначити, що дисгормональні порушення у жінок маніфестують ще в пубертатному віці. Як відомо, грудна залоза є індикаторним органом, який реагує на дисбаланс статевих гормонів, наявність генітальної чи екстрагенітальної патології та зміни психоемоційного статусу. Формування грудних залоз характеризується чіткою стадійністю, тому в дитячій гінекології широко застосовується їх детальних огляд з метою оцінки статевого розвитку, функціональної активності яєчників та репродуктивного потенціалу. За даними літератури, у кожної десятої дівчини-підлітка патологія грудних залоз виникає на етапі їх становлення. Нинішня онкологічна настороженість потребує своєчасного реагування пацієнток на виникнення тих чи інших симптомів. Проте наявність больових відчуттів при пальпації збільшеної грудної залози у дівчаток не завжди є проявом патології. Встановлення таких діагнозів, як мастит чи мастопатія, для цієї категорії пацієнток, виходячи лише з клінічної картини, є помилковим, а призначення системної протизапальної чи місцевої терапії є необґрунтованим, оскільки симптоми можуть бути проявом такого явища, як телархе (ріст грудних залоз) – болючості грудних залоз при пальпації за відсутності видимих структурних змін (мастодинії або масталгії). Циклічна масталгія зустрічається у 50-65% дівчаток. Згідно з результатами більшості досліджень у половини пацієнток зі скаргами на біль у грудних залозах було діагностовано фіброзно-кістозну хворобу. Тому виникнення циклічної мастодинії є показанням до подальшого ретельного обстеження.

З метою ретроспективної оцінки проблем, пов'язаних із захворюваннями грудної залози, було проведено анкетування 250 жінок із дисгормональною патологією репродуктивних органів і 50 здорових жінок вікової категорії 29,5±3,5 року. Результати дослідження вказують на те, що скарги та проблеми пубертатного віку (мастодинія до менархе, циклічна мастодинія в пубертаті та діагностована фіброзно-кістозна хвороба до 18 років) у 84% жінок в майбутньому еволюціонують у поєднану патологію.

Дуже часто фіброзно-кістозну мастопатію з переважанням залозистого компоненту інтерпретують як «фізіологічний минущий стан». Проте слід ураховувати ті ситуації, коли анатомічні зміни в грудній залозі виникають на фоні гормонального дисбалансу, недостатності лютеїнової фази менструального циклу, дефіциту прогестерону, порушеного синтезу пролактину, тестостерону, інсуліну та гормонів щитоподібної залози.

Інший патологічний стан, який потребує уваги, – це передчасне телархе. Воно може бути ізольованим і розглядатись як варіант норми або бути проявом передчасного статевого дозрівання, що вже є серйозною проблемою. Ізольоване телархе виникає у дівчаток із відповідним до їх віку рівнем статевих гормонів (фолікулостимулюючий гормон – 0,9-1,8 МО/л, лютеїнізуючий – 0,7-2,2 МО/л, естрадіол – 15-29 МО/л, пролактин – 3,8-5,9 нг/мл) і сонографічними показниками розміру матки та її придатків. Для 20% дівчаток характерним є транзиторне підвищення пролактину до 10,1 нг/мл. Ведення пацієнток з ізольованим телархе потребує системного підходу, який спрямований на корекцію психоемоційного статусу, упорядкування режиму сну, навчання та харчування, лікування екстрагенітальної патології, фітотерапію. Остання складова комплексного лікування включає застосування комбінованого фітопрепарату Мастодинон® (компанія Біонорика СЕ), що є патогенетично обґрунтованим для ліквідації больового синдрому. Використання цього засобу не призводить до небажаного зниження рівня пролактину порівняно з іншими дофаміноміметиками. Для отримання стабільного та надійного результату препарат Мастодинон® потрібно приймати безперервно протягом тривалого часу (по 30 крапель вранці та ввечері не менше трьох місяців). Лікування пацієнток із циклічною мастодинією та порушенням менструального циклу в пубертаті передбачає застосування сублінгвальних форм мікронізованого прогестерону та фітопрепарату Мастодинон®, використання якого дозволяє нормалізувати гомеостаз статевих гормонів у підлітків при стрес-індукованій гіперпролактинемії. Фітопрепарат показаний також при недостатності лютеїнової фази, безплідді поєднаного ґенезу, перенесених запальних захворюваннях органів малого таза (ЗЗОМТ), передменструальному синдромі (ПМС), з метою «захисту» грудних залоз при проведенні циклів індукції овуляції та суперовуляції.

У процесі 6-місячного лікування препаратом Мастодинон® спостерігається позитивна динаміка за даними ультразвукової діагностики у пацієнток із патологією грудних залоз – зменшення просвіту галактофорів (протоків) на 43% та товщини паренхіми на 26% (О.В. Доленко, 2014). На фоні прийому цього фітопрепарату у 78% жінок відмічається значне зменшення мастодинії, у 72% – проявів дифузної мастопатії, у 45% – ознак вогнищевих форм мастопатії (Л.М. Бурдина, 2009).

Основні аспекти Національного консенсусу щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією розглянула у своєму виступі **старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», кандидат медичних наук Ольга Олексіївна Єфименко.**

– Гіперпролактинемія – це міждисциплінарна проблема, яка потребує комплексного підходу для її ефективного вирішення. Гормональна гіперсекреція пролактину призводить до репродуктивних порушень як у жінок (порушення статевого дозрівання та менструального циклу, галакторея, безпліддя, ПМС, дисгормональна патологія грудних залоз, зниження статевого потягу), так і в чоловіків (порушення статевого дозрівання, зниження лібідо, еректильна дисфункція, зниження вираженості вторинних статевих ознак, зміни в спермограмі, безпліддя, гінекомастія та галакторея). Часто причиною психоемоційних розладів і змін нормального метаболізму (дисліпідемії, ожиріння, остеопорозу) є гіперпродукція пролактину. Відповідно до Національного консенсусу щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією метою лікування цього стану є нормалізація рівня біологічно активного пролактину, відновлення функції статевих залоз, припинення галактореї, а у випадку діагностованої пролактиноми – зменшення маси пухлини та зниження локальної компресії.

Якщо причиною надлишкового утворення пролактину є прийом певних фармацевтичних препаратів, то визначення гормону в крові проводять через 72 год після його відміни. Із метою виключення патології гіпоталамо-гіпофізарної області всім пацієнтам з гіперпролактинемією проводять нейровізуальні дослідження. Для проведення диференціальної діагностики станів, які можуть бути причиною порушень гормонального балансу, у жінок репродуктивного віку з аменореєю для виключення вагітності рекомендують визначення рівня бета-хоріонічного гонадотропіну, для виключення гіпотиреозу – тиреотропного гормону та вільного тироксину. У випадку діагностованої макропролактиноми чи неактивної аденоми гіпофіза необхідно проконсультуватися з нейрохірургом та офтальмологом. Протягом останніх років набула поширення стрес-індукована гіперпролактинемія, яка характеризується незначним підвищенням рівня пролактину або його коливанням на верхній межі від норми. Такі пацієнтки потребують персоналізованого підходу, який включає оцінку стресу, визначення рівня гонадотропінів, естрадіолу й прогестерону та інструментальне дослідження грудних залоз.

Гіперпролактинемія відіграє одну з головних ролей у патогенезі дисгормональних захворювань грудних залоз за рахунок збільшення рецепторів до естрадіолу та підвищення чутливості до його дії на фоні зниженого рівня прогестерону. Доведено, що підвищений вміст пролактину в крові стимулює як доброякісну, так і злоякісну проліферацію в тканині грудних залоз (Т.Ф. Татарчук і співавт., 2015).

Для нормалізації гормонального балансу широко застосовується фітопрепарат Мастодинон®, до складу якого входить стандартизований екстракт плодів *Vitex agnus castus* (BNO 1095). Використання цього рослинного засобу в пацієнток із циклічною масталгією ефективно нормалізує рівень пролактину, що було доведено в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (G. Gorkow, W. Wuttke, R.Z. Marz, 1997). З метою аналізу ефективності лікування масталгії та мастодинії у жінок з дисгормональними захворюваннями грудних залоз було проведене власне дослідження. Вибірка склала 72 жінки, які були розподілені на дві групи. В першу групу входили 35 пацієнток, які отримували комплексний курс лікування (дієтотерапія, омега-3-поліненасичені жирні кислоти та вітаміни). У схему терапії другої групи було включено фітопрепарат Мастодинон® по 30 крапель двічі на день протягом 3 міс. У результаті було доведено, що комплексне лікування жінок із дисгормональними захворюваннями грудних залоз із включенням лікарського засобу Мастодинон® знижує рівень мастодинії на 71,7%. На фоні застосування цього препарату відмічається достовірне зменшення кількості кіст при фіброзно-кістозній хворобі грудних залоз. Така тенденція зберігається навіть після завершення терапії (Т.Ф. Татарчук, 2012). Перевагою застосування унікального екстракту BNO 1095 (Мастодинон®) є ефективне зниження рівня пролактину (прирівнюється до дії бромокриптину) за відсутності побічних ефектів.

Доповідь про актуальність проблем, пов'язаних із патологією грудної залози, у практиці лікаря-гінеколога представив **завідувач кафедри акушерства та гінекології Вітебського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Сергій Миколайович Занько (м. Вітебськ, Білорусь).**

– Дисгормональні захворювання грудної залози займають чільне місце у структурі гінекологічної патології. Для цієї нозологічної категорії відведена окрема клінічна дисципліна – гінекологічна ендокринологія, з якою часто стикаються ендокринологи, онкологи та гінекологи. Проте тільки останні мають достатній практичний досвід ведення пацієнток із гормон-залежною патологією.

Гормональний фон жінки залежить від рівня та співвідношення статевих ензимів, яким віддається головна роль у розвитку грудних залоз. Причинами дисгормональних розладів є: постійний стрес, фактори

репродуктивного та сексуального характеру, ЗЗОМТ, ендокринні порушення, гострі запальні процеси (мастити) та травми грудних залоз, патологія гепато-біліарної системи, генетична схильність (Л.Н. Сидоренко, 1991). До факторів ризику диспластичних захворювань грудних залоз відносять обтяжений спадковий та акушерсько-гінекологічний анамнез, а саме: порушення менструального циклу, ановуляторне безпліддя, міому матки, ендометріоз, гіперплазію ендометрія, раннє менархе, відсутність повноцінної лактації. Взаємодія цих факторів і гормонального дисбалансу провокує виникнення проліферативних захворювань грудних залоз (ПЗГЗ). Клінічними еквівалентами цих процесів є ПМС, мастодинія, масталгія та мастопатія. У випадку спростування вузлових форм ПЗГЗ за допомогою УЗД і мамографії перевагу віддають медикаментозній корекції гормонального статусу жінки. Вона включає застосування вітамінів, ензимів, інгібіторів синтезу простагландинів, імунологічних і седативних препаратів, анаболічних стероїдів, фітопрепаратів та гормонів (агоністів гонатотропін-рилізинг гормону, блокаторів секреції пролактину, антиестрогенів, антигонадотропінів, гестагенів). Незважаючи на той факт, що гормонотерапія є найбільш патогенетично обґрунтованою тактикою ведення пацієнток із дисгормональними порушеннями, серед жінок дуже поширене таке явище, як гормонофобія. Гідною альтернативою гормональним засобам є фітоестрогени. Їх застосування є виправданим за наявності протипоказань до гормонотерапії, як стартове та пробне лікування підлітків із невстановленою менструальною функцією та жінок пременопаузального періоду при збереженні власних гормонів. За рахунок мультимодальності застосування невеликих доз цих засобів протягом тривалого часу та психологічної сумісності фітотерапія знайшла своє широке застосування серед жінок із дисгормональною патологією. Водночас існують деякі проблеми, пов'язані з цим напрямом терапії: відсутність стандартизованої сировини, виробничі труднощі, складність вивчення фармакокінетики, фармакодинаміки та клінічної ефективності, недостатня доказова база. Для фармацевтичної компанії Біонорика СЕ стратегічним завданням стало наукове обґрунтування ефективності фітопрепаратів та створення широкої доказової бази. Велика кількість публікацій присвячена лікарському засобу Мастодинон®, який довів свою результативність у відновленні гормональної рівноваги при мастодинії, ПМС, мастопатії, нерегулярному менструальному циклі, транзиторній гіперпролактинемії, телархе, перенесених ЗЗОМТ і абортах.

Стосовно купірування симптомів ПМС Мастодинон® продемонстрував свою ефективність у 77% жінок, у яких на фоні тривалої фітотерапії істотно зменшилися прояви мастодинії, психоемоційної лабільності, запаморочення, головного болю, симптомів нейроциркуляторної дистонії та симпатоадреналових кризів (Г.Д. Гордєєва, 2002).

Про важливість прегравідарної підготовки як запоруки нормального перебігу вагітності та пологів розповіла **професор кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Світлана Іванівна Жук.**

– Прегравідарна підготовка (ПП) – це комплекс профілактичних заходів, спрямованих на мінімізацію ризиків при реалізації репродуктивної функції конкретної подружньої пари. ПП є необхідністю для матері та батька, оскільки вони рівною мірою є донаторами генетичного матеріалу для своєї дитини і тому несуть відповідальність за її здоров'я разом. Цільове завдання ПП – корекція наявної патології у майбутніх батьків із метою забезпечення їх максимально коректного фізичного та психоемоційного стану на період гестації. Впровадження цієї стратегії достовірно знижує рівень материнської та перинатальної смертності, кількість передчасних пологів і самовільних викиднів, поширеність вроджених вад розвитку та хромосомної патології, ускладнення вагітності, які потребують госпіталізації. Безумовно, ПП є важливим компонентом успішного ведення вагітності та пологів у пацієнток із наявною патологією, яка може стати причиною виникнення ускладнень. Проте в цілому світі введено концепцію прегравідарного обстеження та підготовки умовно здорових пар, яка передбачає проведення прегравідарного консультування, первинного обстеження, модифікацію способу життя, профілактику резус-конфлікту, дотацію вітамінів і мікроелементів (фолатів, вітаміну D, йоду, заліза, поліненасичених жирних кислот) та корекцію вагінального мікробіоценозу. Для жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом включено комплекс додаткових заходів, які спрямовані на відновлення ендометрія, корекцію недостатності лютеїнової фази, синдрому полікістозних яєчників, ЗЗОМТ, лікування ендометріозу, захворювань шийки матки та папіломавірусної інфекції. Особлива увага приділяється пацієнткам із кесаревим розтином, звичним невиношуванням вагітності та діагностованим безпліддям в анамнезі. Не менш важливим є проведення лікувально-профілактичних заходів для жінок з екстрагенітальною патологією: гіперпролактинемією, ендокринними захворюваннями, розладами серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту, латентним дефіцитом заліза, запальними процесами органів видільної системи, безсимптомною бактерієурією. Рекомендований термін ПП – мінімум за 3 міс до запланованого зачаття.

Важливою умовою ефективності ПП є відновлення гормонального фону та лікування захворювань репродуктивної системи жінки. Особливе місце відводиться корекції недостатності лютеїнової фази. Першим етапом відновлення нормального двохфазного менструального циклу є проведення діагностики можливих причин дисгормонального розладу, виключення патології гіпоталамо-гіпофізарної системи та щитоподібної залози, після чого приступають до безпосереднього емпіричного лікування. Воно спрямоване на поліпшення імплантації плідного яйця, підвищення чутливості ендометрія та підтримку перебігу вагітності на ранніх термінах. Увагу клініцистів привертає фітопрепарат Циклодинон®, основним компонентом якого є спеціальний екстракт BNO 1095. Цей лікарський засіб може успішно використовуватися на етапі ПП жінок із дисгормональною патологією репродуктивної системи: недостатністю лютеїнової фази, гіперпролактинемією, ПМС, ановуляторним менструальним циклом.

Під час вивчення впливу препарату Циклодинон® на стабілізацію менструального циклу виявлено достовірне зниження рівня пролактину на 37% та підвищення рівня прогестерону на 13% (О.В. Доленко, 2014).

Роль Циклодинону у ПП пацієнток із дисгормональними станами, зокрема з дисменореєю, вивчена в наших нещодавніх дослідженнях. Відповідно до результатів ультразвукового обстеження застосування цього фітопрепарату дозволило підвищити кількість жінок із повноцінною овуляцією на 31,5% та знизити кількість пацієнток із персистуванням домінантного фолікула на 47,6%. Отже, включення лікарського засобу Циклодинон® у схему лікування дисгормональних порушень репродуктивної системи жінки є патогенетично обґрунтованим і характеризується найменшим переліком протипоказань та побічних ефектів.

Таким чином, природні компоненти препаратів Мастодинон® та Циклодинон® сприяють безпечній та ефективній нормалізації гормонального фону жінки, а позитивні результати його застосування з метою лікування мастодинії, масталгії, ПМС, мастопатії, гіперпролактинемії, недостатності лютеїнової фази та ановуляторного менструального циклу продемонстрували дані клінічних досліджень.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Е.Н. Носенко, д. мед. н., Одесский национальный медицинский университет

Секнидокс в амбулаторной практике лечения урогенитальных инфекций

Е.Н. Носенко

В микробиоме влагалища женщины репродуктивного возраста выявлено 282 филотипа микроорганизмов (J. Ravel et al., 2011). Филотипы индигенной флоры (постоянно присутствующей в организме человека) неидентичны у разных индивидуумов и представителей различных этнических групп. Микробиота влагалища сохраняет стабильность в условиях разнородных химических и корпускулярных потоков, пронизывающих муцин вдоль и поперек (при половой жизни, использовании интравагинальных средств, беременности и т.д.). Такая организация обеспечивает ее физиологическую и функциональную стабильность, колонизационную резистентность и, следовательно, является залогом конкурентного выживания в экологической нише.

Количественный состав микроорганизмов в микробиоценозе влагалища в норме динамично изменяется в течение менструального цикла (S. Srinivasan et al., 2010).

Избыточное размножение облигатных вагинальных анаэробов ассоциировано с бактериальным вагинозом (БВ).

БВ (по определению CDC, 2015) – это полимикробный клинический синдром, который развивается в результате замены нормальных, продуцирующих перекись водорода, *Lactobacillus spp.* во влагалище на анаэробные бактерии, например, *Prevotella spp.* и *Mobiluncus spp.*, *G. vaginalis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* и многочисленные труднокультивируемые или некультивируемые анаэробы. Наиболее распространенным маркерным микроорганизмом БВ является *G. vaginalis*. Это не только самый распространенный, но и самый патогенный из всех ассоциированных с БВ микроорганизмов ввиду возможности образования биопленок, способности к адгезии, продукции цитотоксинов (в том числе вагинолизина), угнетающих лейкоциты. Развитие БВ не сопровождается увеличением количества лейкоцитов во влагалищной среде.

Начиная с 1960-х гг. и по сегодняшний день для лечения анаэробной инфекции наиболее часто применяют препараты группы 5-нитроимидазолов – синтетических низкомолекулярных соединений, содержащих нитрогруппу (NO_2) в положении 5-го имидазольного цикла.

Имидазолы проявляют активность в отношении *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Clostridium difficile*, *Eubacterium spp.*, *G. vaginalis*, *Helicobacter pylori*. Кроме того, имидазолы оказывают действие на простейших (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba hystolitica*, *Lamblia*, *Leishmania*). Действующее вещество имидазолов достигает очага возбудителя, не вредит палочке Додерлейна и неактивно по отношению к *Candida albicans*.

Подробное изучение биологических и антимикробных свойств 5-нитроимидазолов установило их высокую активность в отношении облигатных анаэробов.

Наибольшее значение имеет их активность в отношении бактероидов, в первую очередь, в отношении *Bacteroides fragilis*, и различных представителей *Clostridium spp.*

Вместе с тем высокая биодоступность и оптимальное распределение в организме позволяют успешно применять 5-нитроимидазолы перорально с целью системного действия.

Нитроимидазолы проявляют свое действие только после трансформации в клетках бактерий или простейших. Нитроредуктазы катализируют процесс взаимодействия в микробной клетке белков группы ферридоксинов с нитросоединениями. В результате действия нитроредуктаз в клетке образуются активные метаболиты 5-нитроимидазолов, которые оказывают бактерицидное действие и влияют на цистные формы микроорганизмов. Мишенью этих метаболитов являются ДНК и РНК клеток и клеточные белки. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке. Этот процесс одновременно сопровождается образованием свободных радикалов, которые также оказывают повреждающее действие на ДНК. Аналогичное действие оказывает и препарат последнего поколения 5-нитроимидазолов – секнидазол (рис. 1).

Компания World Medicine (Великобритания) представила на рынок Украины препарат секнидазола – Секнидокс, который отличается от других 5-нитроимидазолов тем, что: Секнидокс – противопротозойный препарат с антибактериальным и бактерицидным действием; одна таблетка препарата содержит 1 г секнидазола; таблетки покрыты оболочкой. **Секнидазол – первый из нитроимидазолов, обеспечивающий 3-дневную активность после однократного приема.**

Обладая более длительным периодом полураспада, Секнидокс демонстрирует клиническую эффективность и повышает приверженность пациента к терапии ввиду короткого курса лечения.

Секнидокс проявляет активность в отношении анаэробных бактерий и простейших (рис. 2).

Секнидокс быстро всасывается после перорального приема. Его биодоступность составляет 80%. Метаболизируется препарат в печени. Максимальный уровень в плазме достигается после 3 ч (t max) после перорального приема 2 г препарата Секнидокс. Период полувыведения из плазмы составляет 20-25 ч. Большая часть препарата выводится с мочой (50% примененной дозы выводится в течение 120 ч). Выделяется с грудным молоком, проникает через плацентарный барьер.

Фармакокинетика Секнидокса демонстрирует самый длительный период полураспада из всех 5-нитроимидазолов, обеспечивая 72-часовую терапевтическую концентрацию в крови после однократного приема 2 г препарата.

Благодаря ограниченному и однократному приему не развивается резистентность к препарату Секнидокс по сравнению с избыточным приемом других 5-нитроимидазолов.

Не рекомендуется одновременный прием секнидазола с дисульфирамом в связи с риском развития состояний потери ориентации и параноидальных реакций. Применение секнидазола вместе с варфарином требует тщательного наблюдения, так как он усиливает действие оральных антикоагулянтов и может спровоцировать кровотечение.

Эффективность секнидазола в дозе 2 г однократно равна эффективности метронидазола при режиме дозирования 500 мг в течение 7 дней.

J.M. Bohbot и соавт. (2010) провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнили эффективность секнидазола (2 г, однократно) с эффективностью метронидазола (500 мг 2 р/день, курс – 7 дней). В общей сложности были рандомизированы 577 пациенток. Результаты продемонстрировали,

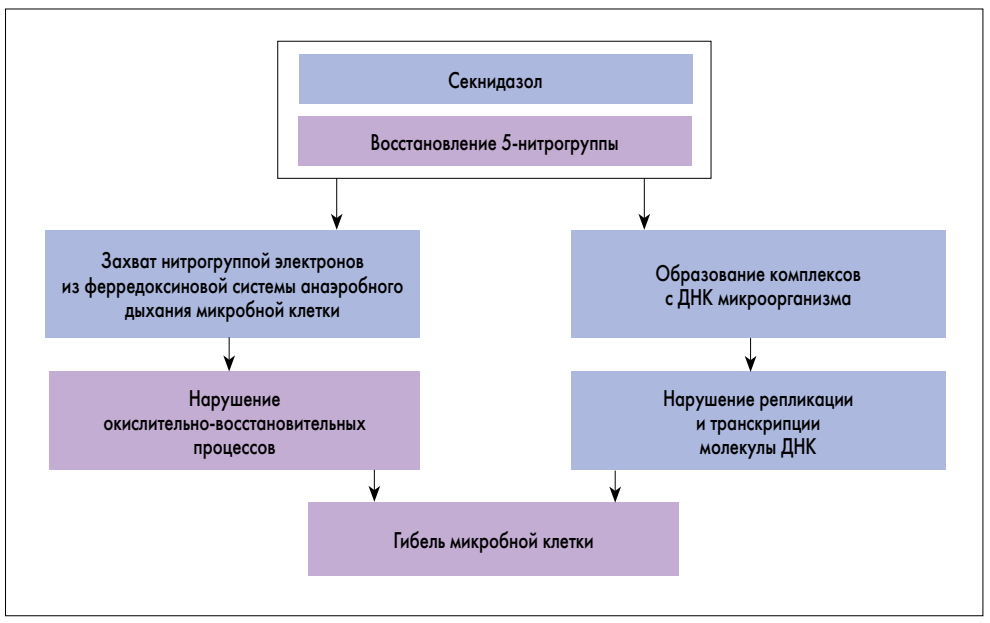


Рис. 1. Механизм действия секнидазола

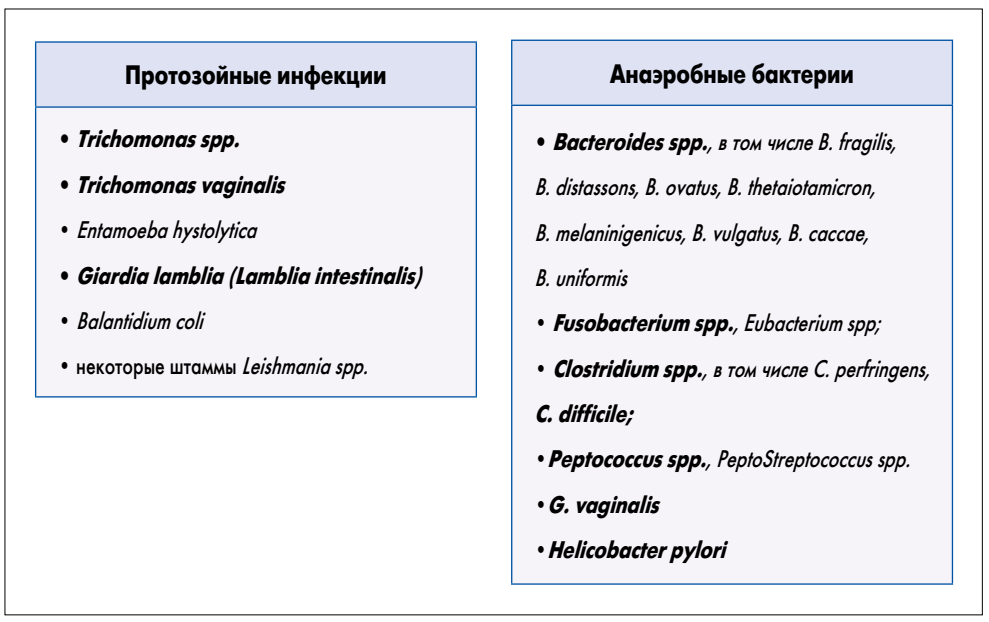


Рис. 2. Спектр активности Секнидокса

что однократная доза секнидазола по меньшей мере столь же эффективна, как и прием нескольких доз метронидазола (60,1 vs 59,5%). Профили безопасности были сопоставимы в обеих группах. Авторы сделали вывод о том, что применение секнидазола в дозе 2 г однократно является эффективной и удобной терапевтической альтернативой, которую клиницисты должны учитывать в обычной практике.

Высокая комплаентность однократного приема наряду с хорошей переносимостью и эффективностью делает секнидазол препаратом выбора в классе нитроимидазолов для терапии БВ и инфекций, вызванных простейшими.

J.C. Gillisand и L.R. Wiseman (1996) провели обзор литературы по антимикробной активности, фармакокинетическим свойствам и терапевтическому использованию секнидазола при лечении протозойных инфекций и БВ. Авторы отмечают, что после введения единственной дозы секнидазола эрадикация возбудителя была достигнута у 92-100% пациентов с урогенитальным трихомониазом. Пациенты с БВ реагируют на однодозовый прием секнидазола тинидазола или 7-дневный курс терапии метронидазолом. Клиническое улучшение и/или микробиологическое излечение было достигнуто у 59-96% пациентов. В рассмотренных клинических исследованиях указывается хорошая переносимость секнидазола. Большинство побочных эффектов отмечались со стороны желудочно-кишечного тракта и не требовали вмешательства в лечение или отмены терапии. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что секнидазол столь же эффективен, как и другие препараты 5-нитроимидазола, при лечении БВ и протозойных инфекций. Удобство и простота применения, связанные с однодозовой терапией, в сочетании с хорошим профилем переносимости делают секнидазол оптимальной альтернативой схемам терапии другими препаратами этого класса с множественным дозированием.

Даже однодозовый прием секнидазола (1 г) характеризуется высокими показателями эффективности при лечении БВ, вызванного *G. vaginalis*.

С целью определить, можно ли вылечить БВ с помощью однократной пероральной дозы секнидазола 1 г, J.T. Núñez и G. Gómez (2005) провели исследование с участием 80 женщин в амбулаторной гинекологической клинике больницы Мануэля Норьеги, г. Маракайбо, Венесуэла. Диагноз был основан на критериях Амселя. Участницы были рандомизированы в 2 группы. Пациентки 1-й группы (n=44) получили пероральную дозу секнидазола 1 г однократно, второй группы (n=32) – пероральную дозу секнидазола 2 г однократно. Клиническое излечение определяли как отсутствие характерных клинических симптомов (неприятный запах и обильные влагалищные выделения) и по меньшей мере двух из следующих: вагинальный pH <4,5, отсутствие запаха рыбы при добавлении KOH и отсутствие *G. vaginalis* или ключевых клеток при экспертизе влажных биоптатов.

Клиническое излечение наблюдалось у 95,5% женщин, получивших пероральную дозу секнидазола 1 г, и у 97,4% женщин, получивших пероральную дозу 2 г. Не установлено существенной разницы между группами в клиническом разрешении БВ. После лечения результат бактериоскопии у 94,7% женщин показал отсутствие *G. vaginalis*. В 1-й группе 41 женщина (93,2%), а во 2-й группе 31 женщина (96,9%), по данным микроскопии влагалищных мазков, имели подтвержденную бактериологическую эффективность препарата. Мазок по Папаниколау выявил *G. vaginalis* у 3 женщин в 1-й группе и у 1 женщины во 2-й группе (p=0,47). 27 женщин (35,5%) сообщили о слабых побочных эффектах. Большее количество побочных эффектов зарегистрировано у пациенток 1-й группы (n=16), чем 2-й (n=11), но эта разница не была статистически значимой. Таким образом, результаты проведенного клинического исследования показали, что однократная пероральная доза секнидазола 1 г эффективна для лечения БВ, ассоциированного с *G. vaginalis*.

В США M.A.B. Petrina и соавт. (2017) провели исследование восприимчивости вагиноз-ассоциированных бактерий к секнидазолу по сравнению с метронидазолом, тинидазолом и клиндамицином. В общей сложности 605 уникальных бактерий, ассоциированных с БВ, и 108 изолятов лактобацилл, выделенных из влагалища, у женщин в течение 2009-2015 гг., были протестированы на антимикробную восприимчивость для определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК). МИК90 (мкг/мл) для секнидазола была схожа с таковой для метронидазола и тинидазола в случае дифференцирования *Anaerococcus tetradius* (секнидазол: МИК90 2; метронидазол: МИК90 2; тинидазол: МИК90 4), *Atopobium vaginae* (32; >128; 128), видов *Bacteroides* (2; 2; 2), *Finegoldia magna* (2; 2; 4), *G. vaginalis* (128; 64; 32), *Mageeibacillus indolicus* (2; 2; 2), *Megasphaera*-подобных бактерий (0,5; 0,25; 0,5), *Mobiluncus curtisii* (128; >128; >128) и *Mobiluncus mulieris* (>128; >128; >128), *Peptoniphilus lacrimalis* (4; 4; 4) и *Peptoniphilus harei* (2; 2; 4), виды Porphyromonas (0,25; 0,5; 0,25), *Prevotella bivia* (8; 8; 8), *Prevotella amnii* (2; 1; 2) и *Prevotella timonensis* (2; 2; 2). В этой оценке 14 (40%) из 35 *P. bivia*, 5 (14%) из 35 *P. amnii* и 21 (58%) из 36 штаммов *P. timonensis* были устойчивы к клиндамицину с величинами МИК >128 мкг/мл. Активность секнидазола, как и метронидазола, превосходила таковую клиндамицина в отношении *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptoniphilus spp.*, *Anaerococcus tetradius* и *Finegoldia magna*. Клиндамицин имел большую активность против *Atopobium vaginae*, *G. vaginalis* и *Mobiluncus spp.* по сравнению с нитроимидазолами. Все 27 *Lactobacillus crispatus*, 26 (96%) из 27 *L. jensenii*, 5 (19%) из 27 *L. gasseri* и 18 (67%) изолятов 27 *L. iners* были восприимчивы к клиндамицину (МИК ≤2), тогда как величины МИК90 для всех тестируемых лактобацилл составляли >128 мкг/мл для секнидазола, метронидазола и тинидазола.

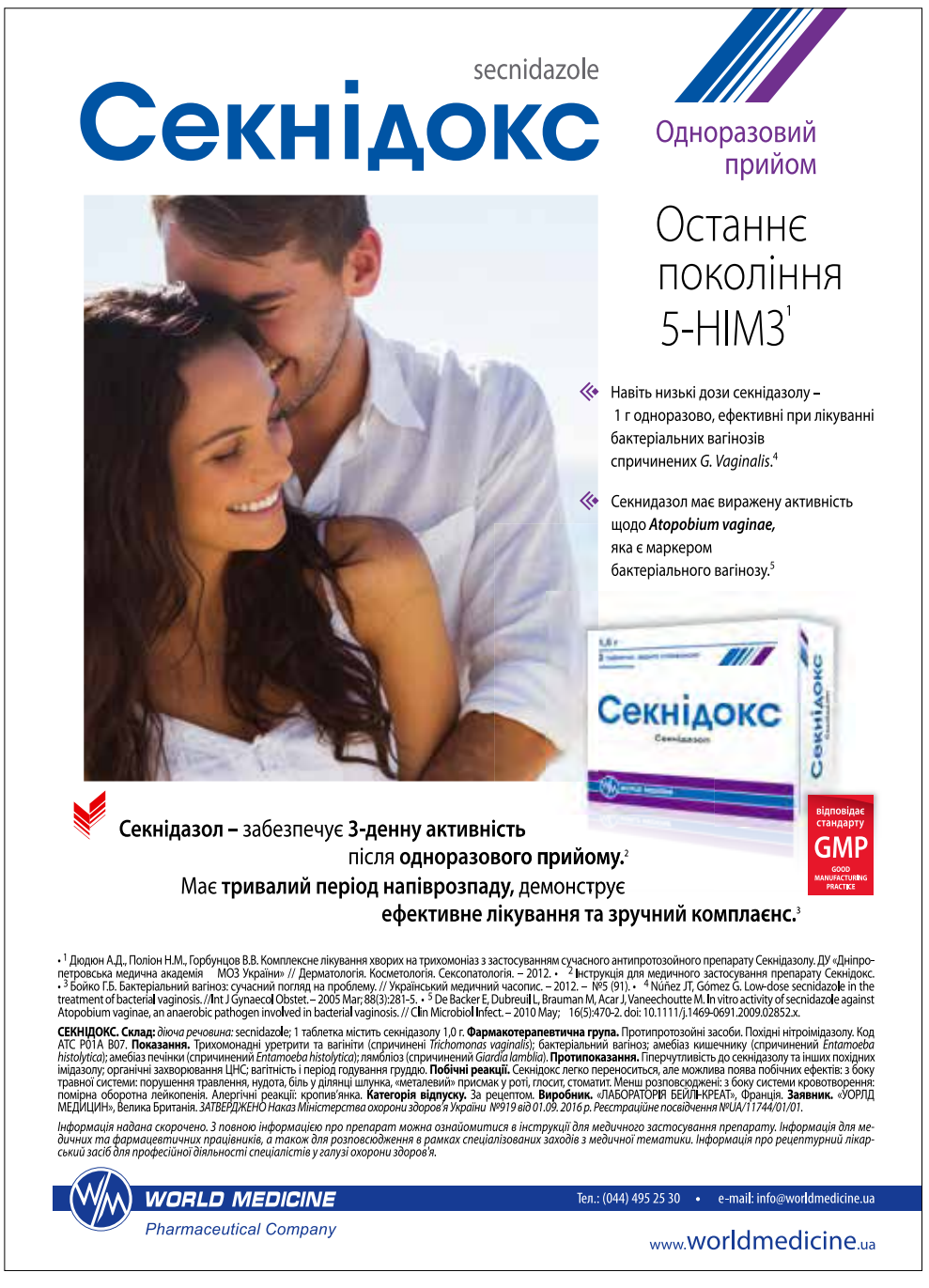
Авторы пришли к выводу о том, что **секнидазол обладает аналогичной активностью *in vitro* против ряда микроорганизмов, ассоциированных с БВ, по сравнению с метронидазолом или тинидазолом. Кроме того, секнидазол сохраняет лактобациллы, что характерно для препаратов, используемых в лечении БВ. При неосложненных формах воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), вызванных смешанной аэробно-анаэробной инфекцией в сочетании с *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* (*urealyticum* + *parvum*), *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, эффективно применение комбинации препаратов левофлоксацина и секнидазола.**

Нами проведено изучение клинической эффективности и переносимости перорального приема комбинации препаратов Левоксимед и Секнидокс при неосложненных формах ВЗОМТ (Е.Н. Носенко, 2016). В исследование были включены 30 пациенток репродуктивного возраста с неосложненными формами ВЗОМТ. Терапию ВЗОМТ проводили препаратами Левоксимед в форме таблеток в дозе 500 мг (1 таблетка) в сутки в течение 14 дней и Секнидокс – в однократной дозе 2 г (2 таблетки). Оценивали клинические показатели, эрадикацию возбудителей, переносимость препаратов и их безопасность. Проведенное лечение привело к элиминации болевого синдрома у 96,67% пациенток; дизурических явлений – у 46,67%; патологических выделений из половых путей – у 86,67%; субфебрильной температуры – у 36,67%. После проведенного лечения была отмечена полная эрадикация облигатных патогенов и элиминация условно-патогенных микроорганизмов в диагностически значимых количествах.

Переносимость комбинации препаратов Левоксимед и Секнидокс была признана отличной у 76,67%, хорошей – у 16,67%, удовлетворительной – у 6,67% пациенток. Таким образом, исходя из результатов проведенного исследования, был сделан вывод о высокой клинической эффективности, широком спектре антимикробной активности препаратов, проявляющих синергизм действия, отличной переносимости и безопасности, что позволяет рекомендовать комбинацию препаратов Левоксимед + Секнидокс для эмпирической терапии неосложненных форм ВЗОМТ в амбулаторных условиях.

Выводы

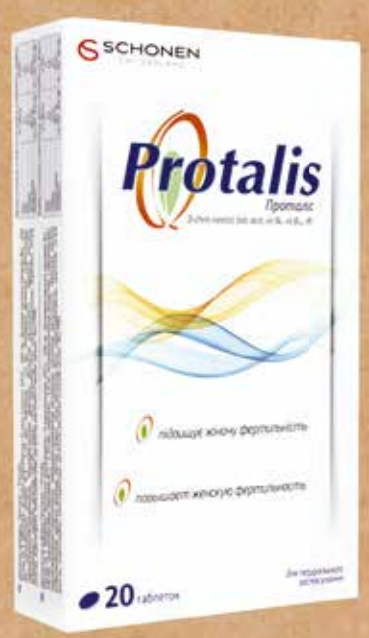
В амбулаторной практике лечения урогенитальных инфекций Секнидокс является препаратом выбора для терапии БВ, специфического трихомонадного вульвовагинита и неосложненных форм ВЗОМТ. Его рекомендуется применять как в качестве монотерапии, так и в комплексе с левофлоксацином.



SCHONEN
SWITZERLAND

Protalis
Проталіс

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 ДСЕЕ № 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.

swiss standard

Л. Леман, Школа медицины Университета штата Нью-Мексико, **Л.Т. Дресанг,** Школа медицины и общественного здравоохранения Университета штата Висконсин,
П. Фонтейн, Исследовательский и образовательный центр Фонда HealthPartners, США

Гипертензивные расстройства при беременности

По данным, полученным в США, гипертензивные расстройства осложняют течение беременности примерно в 10% случаев. Повышенное артериальное давление (АД) во время беременности может свидетельствовать о наличии хронической гипертензии (возникающей до 20-й недели гестации или сохраняющейся более 12 недель после родоразрешения), гестационной гипертензии (возникающей после 20-й недели гестации) либо преэклампсии (в том числе развившейся на фоне предшествующей хронической гипертензии).

Хроническая гипертензия

Хроническую гипертензию у беременной диагностируют на основании показателей АД как минимум 140/90 мм рт. ст. при двух измерениях, сделанных с интервалом не менее 4 ч, на сроке гестации 20 недель или менее. Хроническая гипертензия ассоциирована с преэклампсией, задержкой внутриутробного развития плода и отслойкой плаценты. Однако при легком или умеренном повышении АД лечение не оказывает положительного влияния на состояние плода и не предотвращает развитие преэклампсии. Агрессивная гипотензивная терапия может стать причиной неблагоприятных перинатальных исходов, развивающихся вследствие гипоперфузии плаценты. Поэтому медикаментозное лечение проводится у женщин с персистирующим повышением АД >150/100 мм рт. ст. У женщин с хронической гипертензией следует проводить регулярный ультразвуковой мониторинг с целью своевременного выявления задержки внутриутробного развития плода; интервалы проведения ультразвукового исследования (УЗИ) зависят от степени тяжести гипертензии, наличия сопутствующих заболеваний и акушерского анамнеза.

Наиболее широко применяемыми пероральными гипотензивными препаратами для лечения тяжелой хронической гипертензии при беременности являются метилдопа, лабеталол и нифедипин. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II при беременности противопоказаны ввиду ассоциации между их применением и задержкой внутриутробного развития плода, неонатальной почечной недостаточностью, маловодием и повышением показателей смертности. Бета-адреноблокатор атенолол также может вызывать задержку внутриутробного развития плода. Прием тиазидных диуретиков, которые использовались до наступления беременности, может быть продолжен, но их применение следует прекратить в случае развития преэклампсии, чтобы избежать гиповолемии. Во время активной родовой деятельности женщинам с неконтролируемой тяжелой хронической гипертензией требуется неотложное лечение, как правило, заключающееся во внутривенном введении лабеталола или гидралазина. Также можно прибегнуть к пероральному приему нифедипина; в ходе рандомизированного контролируемого исследования было показано, что он вызывает более быстрый ответ, чем внутривенно введенный лабеталол.

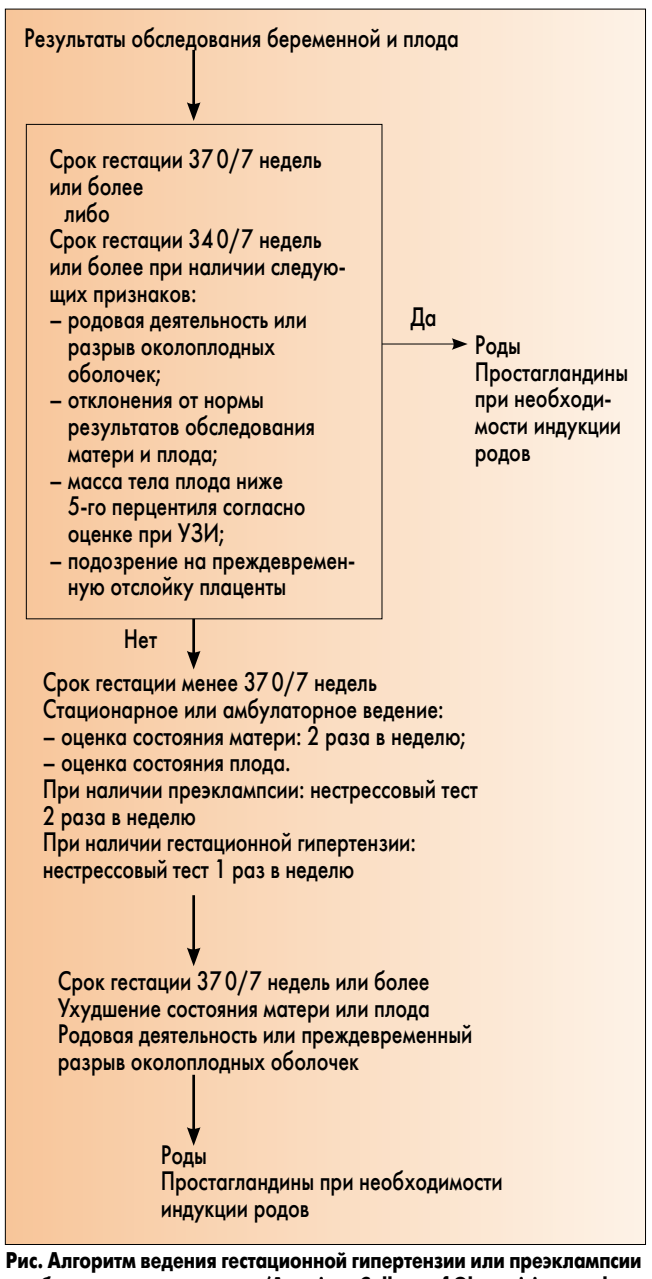


Рис. Алгоритм ведения гестационной гипертензии или преэклампсии без тяжелых симптомов (American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group Reports/Hypertension-in-Pregnancy)

Гестационная гипертензия

Гестационную гипертензию диагностируют у тех женщин, у которых гипертензия развилась после 20-й недели гестации и отсутствует протеинурия либо другие критерии преэклампсии. Это «рабочий» диагноз, устанавливающийся женщинам, у которых в конечном итоге развивается преэклампсия, женщинам с нераспознанной хронической гипертензией (диагностированной на основании постоянно повышенного АД спустя 12 недель после родов) и женщинам с транзиторной гипертензией во время беременности. Примерно у 50% женщин, которым был установлен диагноз гестационной гипертензии на сроке 24-35 недель гестации, в конечном итоге развивается преэклампсия. Ведение пациенток с гестационной гипертензией в целом аналогично таковому при преэклампсии и предполагает выжидательный мониторинг с индукцией родов на 37-й неделе гестации (рис.).

Преэклампсия

Преэклампсия представляет собой полиорганный патологический процесс, который характеризуется гипертензией и протеинурией или одним из следующих признаков, которые имеют диагностическую значимость в ситуации впервые выявленной гипертензии после 20-й недели гестации:

– тромбоцитопения;
– почечная недостаточность;
– нарушение функции печени;
– отек легких;
– симптоматика поражения центральной нервной системы (ЦНС) или зрительные нарушения.

Этиология преэклампсии становится более ясной по мере нашего понимания важности ее роли в развитии плацентарных ангиогенных белков, которые оказывают отрицательное воздействие на эндотелиальную функцию материнского организма.

Патофизиология преэклампсии

- Аномальное прикрепление плаценты (дефекты трофобласта и спиральных артериол)
- Ангиогенные факторы (низкий уровень плацентарного фактора роста)
- Генетическая предрасположенность (со стороны матери/отца, тромбофилии)
- Иммунологические феномены
- Повреждение эндотелия сосудов и оксидативный стресс

Биомаркеры и факторы риска имеют лишь умеренную прогностическую ценность (табл.).

Таблица. **Факторы риска развития преэклампсии**

Фактор риска	Относительный риск*
Антифосфолипидные антитела	10
Преэклампсия во время предыдущей беременности (особенно при тяжелом течении или развитии до 32-й недели гестации)	7
Сахарный диабет (предсуществующий)	3
Преэклампсия в семейном анамнезе (у родственниц первой линии)	3
Многоплодная беременность	3
Отсутствие родов в анамнезе	3
Увеличенный индекс массы тела	2
Возраст матери старше 40 лет	1,6
Хроническая гипертензия или болезнь почек	НД

*Примечание: НД – данные недоступны; *– по сравнению с беременными без фактора риска.*

Диагностика

Диагноз преэклампсии требует подтверждения систолического АД ≥140 мм рт. ст. или диастолического ≥90 мм рт. ст. при как минимум двух измерениях, выполненных с интервалом ≥4 ч, в сочетании с впервые появившейся протеинурией или каким-либо признаком тяжелого течения.

Признаки тяжелого течения преэклампсии*

- Повышенное АД (систолическое ≥160 мм рт. ст., диастолическое ≥110 мм рт. ст.)
- Повышенный уровень креатинина (>1,1 мг/дл (97 мкмоль/л) или повышение в 2 раза и более от исходного значения)
- Нарушение функции печени (уровень трансаминаз ≥2 верхних границ нормы) или боль в правом верхнем квадранте живота/эпигастрии
- Впервые возникшая головная боль или нарушения зрения
- Количество тромбоцитов <100×10^3/мкл (100×10^9/л)
- Отек легких

**По Leeman L., Dresang L., Fontaine P. Chapter B: Medical complications of pregnancy. ALSO Provider Syllabus. American Academy of Family Physicians. February 2015:7.*

Для постановки диагноза достаточно наличия одного признака тяжелого течения в сочетании с гипертензией. Диагностические критерии для подтверждения протеинурии включают наличие как минимум 300 мг белка в 24-часовой порции мочи или соотношение белок в моче/креатинин ≥0,3. Существенная протеинурия исключается, если соотношение белок/креатинин <0,19. Два результата анализа мочи с помощью тест-полосок как минимум 1+ (30 мг/дл), полученных с интервалом ≥6 ч, свидетельствуют о протеинурии на уровне преэклампсии; однако предпочтительнее использовать количественные методы анализа. Протеинурия не является критически важной для постановки диагноза, если есть симптомы тяжелого течения преэклампсии. Уровни белка в моче не коррелируют с тяжестью исхода и не рассматриваются как признак тяжелого течения.

Интенсивная головная боль, нарушения зрения и гиперрефлексия могут свидетельствовать о надвигающихся эклamptических судорогах. Повышение периферического сосудистого сопротивления или миокардиальная дисфункция могут приводить к развитию отека легких. Снижение скорости клубочковой

Продолжение на стр. 34.

Л. Леман, Школа медицины Университета штата Нью-Мексико, **Л.Т. Дресанг,** Школа медицины и общественного здравоохранения Университета штата Висконсин,
П. Фонтейн, Исследовательский и образовательный центр Фонда HealthPartners, США

Гипертензивные расстройства при беременности

Продолжение. Начало на стр. 33.

фильтрации может прогрессировать до олигурии и почечной недостаточности. Клинические проявления со стороны печени включают повышение уровней трансаминаз, субкапсулярные кровоизлияния с появлением боли в правом верхнем квадранте живота и разрыв капсулы печени с жизнеугрожающим внутрибрюшным кровотечением. Связанные с преэклампсией коагулопатии включают HELLP-синдром (гемолиз, повышенный уровень печеночных ферментов и тромбоцитопению) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Акушерские осложнения включают задержку внутриутробного развития плода, отслойку плаценты и гибель плода.

Ведение

Выжидательная тактика ведения преэклампсии без признаков ее тяжелого течения включает мониторинг АД 2 раза в неделю, еженедельное выполнение лабораторных анализов (развернутый анализ крови и мониторинг уровней креатинина, аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы), нестрессовый мониторинг состояния плода 2 раза в неделю, еженедельное определение показателей состояния околоплодных вод и ультразвуковую оценку развития плода каждые 3 недели. Ультразвуковое допплеровское исследование пупочной артерии плода рекомендуется при наличии задержки внутриутробного развития плода. Профилактика судорог посредством введения сульфата магния ($MgSO_4$) не рекомендуется до появления симптомов тяжелого течения (число больных, которых необходимо лечить, – NNT=400, в группе женщин без симптомов с АД <160/110 мм рт. ст., при допущении, что 50% эпизодов судорог можно предотвратить). Планирование сроков родоразрешения подразумевает тщательную оценку рисков, связанных с недоношенностью младенца, а также рисков, связанных с усугублением преэклампсии.

С целью улучшения исхода у матери родоразрешение обычно показано на 37-й неделе гестации у женщин, у которых преэклампсия не характеризуется признаками тяжелого течения. Экстренное родоразрешение на сроке 34-36 недель (+6 дней) не рекомендуется ввиду повышенного риска развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного.

Женщины, у которых преэклампсия характеризуется признаками тяжелого течения, нуждаются в госпитализации с целью проведения тщательного мониторинга. Целями лечения являются адекватная инфузионная терапия, профилактика судорог, снижение АД для предотвращения поражения органов-мишеней у матери и планирования срока родоразрешения в зависимости от степени тяжести заболевания и гестационного возраста плода. Следует помнить, что чрезмерное введение жидкости может привести к развитию отека легких и асцита, в то время как недостаточный объем инфузионной терапии способен усугубить гиповолемию и ишемию органов-мишеней. Необходимо поддерживать диурез на уровне >30 мл/ч; при введении $MgSO_4$ с целью мониторинга диуреза следует использовать катетер Фолея. Общий объем внутривенного введения жидкости не должен превышать 100 мл/ч, а общий объем поступления жидкости в организм (перорально+внутривенно) должен быть ≤125 мл/ч.

Использование $MgSO_4$ для профилактики судорог. $MgSO_4$ способствует предотвращению эклamптических судорог (NNT=100) и отслойки плаценты (NNT=100) у женщин с преэклампсией, характеризующейся симптомами тяжелого течения. Этот препарат более эффективен для профилактики рецидивирующих эклamптических судорог и для снижения материнской смертности, чем фенитоин, диазепам или комбинация хлорпромазина, прометазина и меперидина. У 30-60% женщин с эклампсией отмечается лишь легкое повышение АД. У женщин с преэклампсией без симптомов тяжелого течения необходимо проводить тщательный мониторинг; начинать терапию $MgSO_4$ следует при появлении клинических симптомов тяжелого течения.

Применение $MgSO_4$ при тяжелой преэклампсии и тяжелой гестационной гипертензии*

- Введите нагрузочную дозу 4-6 г, растворенную в 100 мл воды, 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида, внутривенно в течение 15-20 мин; затем осуществляйте непрерывную инфузию препарата в дозе 2 г/ч
- Осуществляйте мониторинг рефлексов, психического состояния, дыхания и диуреза
- Осуществляйте мониторинг уровней магния (терапевтический диапазон = 4-8 мг/дл), если у пациентки наблюдается нарушение функции почек, повышение уровней креатинина, диурез <30 мл/ч, утрата рефлексов или другие симптомы

** Sibai B.M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. Obstet Gynecol. 2005; 105 (2): 402-410.*

У женщин с нормальной функцией почек нет необходимости в рутинном лабораторном исследовании сывороточных уровней магния; однако у пациенток с отсутствием рефлексов, повышенным уровнем креатинина или сниженным диурезом данный анализ необходимо проводить каждые 6 ч. Токсичность магния может приводить к остановке дыхания, угнетению ЦНС и остановке сердца. Нарушение жизненноважных функций происходит в предсказуемой последовательности; если сохраняются глубокие сухожильные рефлексы, уровни магния редко являются токсичными. Введение $MgSO_4$ следует прекратить и незамедлительно определить сывороточный уровень магния при утрате глубоких сухожильных рефлексов, снижении частоты дыхания до менее 12 дыхательных движений в минуту или при снижении диуреза <30 мл/ч. При передозировке $MgSO_4$ антидотом является кальция глюконат, который вводится внутривенно в дозе 1 г в течение 2 мин.

Контроль АД. Оптимальное значение АД у женщин с тяжелой формой преэклампсии неизвестно. Сильное снижение АД может приводить к маточно-плацентарной недостаточности. Рекомендуется поддерживать систолическое АД на уровне <160 мм рт. ст., а диастолическое – <110 мм рт. ст. Ретроспективное исследование историй болезни 28 женщин с преэклампсией, у которых произошел инсульт, продемонстрировало, что более чем у 90% из них систолическое АД >160 мм рт. ст., а у 12,5% – диастолическое АД >110 мм рт. ст. Это свидетельствует о важности начала фармакологического лечения при получении данных пороговых значений АД. В качестве неотложной терапии обычно прибегают к внутривенному введению лабеталола или гидралазина, эффективность которых сопоставима. Пероральный прием нифедипина рекомендуется в качестве альтернативы, особенно при необходимости экстренного снижения АД и отсутствии внутривенного доступа.

Дозирование гидралазина, лабеталола и нифедипина при тяжелой форме преэклампсии

- Гидралазин в дозе 5-10 мг внутривенно в течение 2 мин. Если систолическое АД ≥160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥110 мм рт. ст. спустя 20 мин, дополнительно введите 10 мг внутривенно. Если АД превышает пороговое значение по истечении еще 20 мин, перейдите к внутривенному введению лабеталола. Возможно проведение внутривенной инфузии с постоянной скоростью 0,5-10 мг/ч
- Лабеталол в дозе 20 мг внутривенно (начальная доза). Если начальная доза неэффективна, увеличьте дозу до 40 мг, а затем снова до 80 мг с 10-минутными интервалами до достижения целевого значения АД. Если систолическое АД ≥160 мм рт. ст. или диастолическое ≥110 мм рт. ст. после введения 80 мг, перейдите к внутривенному введению гидралазина. Максимальная дозировка лабеталола при внутривенном введении составляет 220-300 мг в течение 24 ч
- Нифедипин в дозе 10 мг перорально (начальная доза). Если систолическое АД ≥160 мм рт. ст. или диастолическое ≥110 мм рт. ст. спустя 30 мин, дополнительно примите 20 мг препарата перорально. Если АД превышает пороговое значение через 30 мин после приема второй дозы, дополнительно назначьте еще 20 мг препарата. Затем можно принимать 10-20 мг каждые 4-6 ч

Выжидательная тактика. Антенатальное обследование женщин с тяжелой формой преэклампсии может включать ежедневное проведение нестрессовых тестов, оценку состояния околоплодных вод и периодическое УЗИ для оценки развития плода. В период с 24-й по 34-ю неделю гестации созревание легких плода может быть ускорено посредством использования бетаметазона (две внутримышечные инъекции в дозе 12 мг с интервалом 24 ч) или дексаметазона (четыре внутримышечные инъекции в дозе 6 мг с интервалом 12 ч).

Способ родоразрешения и его сроки зависят от состояния матери (например, прогрессирование заболевания, количество родов в анамнезе, результаты оценки состояния шейки матки) и факторов со стороны плода (например, гестационный возраст, антенатальное тестирование). Имеются ограниченные данные в отношении выжидательной тактики ведения женщин с преэклампсией, характеризующейся признаками тяжелого течения на сроке гестации 24-34 недели. Выжидательная тактика, реализуемая в условиях стационара с возможностями оказания высококвалифицированной помощи беременным и новорожденным, способствует снижению неонатальной смертности и сокращению периода госпитализации. Однако у многих женщин выжидательная тактика не приемлема, и они нуждаются в экстренном родоразрешении, которое показано после стабилизации состояния матери без ожидания в течение 48 ч после введения кортикостероидов. К этой категории относятся женщины с резистентной тяжелой гипертензией, эклампсией, отеком легких, отслойкой плаценты или другими тяжелыми нарушениями состояния матери и плода. Родоразрешение через 48 ч после антенатального введения кортикостероидов следует проводить у женщин с тромбоцитопенией (количество тромбоцитов $<100\times10^3$/мкл, или 100×10^9/л), уровнем трансаминаз, в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы, задержкой внутриутробного развития плода (масса тела ниже 5-го перцентиля), тяжелым маловодием, обратным конечно-диастолическим кровотоком в пупочной артерии, впервые возникшим или усугубившимся нарушением почечной функции. Если состояние матери и плода позволяет это сделать, следует ввести кортикостероиды женщинам с преэклампсией и преждевременной родовой деятельностью либо разрывом околоплодных оболочек на сроке гестации <34 недель.

Попытка вагинального родоразрешения рекомендована женщинам с преэклампсией, характеризующейся признаками тяжелого течения, при отсутствии других противопоказаний. Показания к выполнению кесарева сечения включают рецидивирующие судороги, рефрактерные к медикаментозному лечению, выраженное повышение АД, резистентное к антигипертензивным препаратам, а также ухудшение состояния матери и плода, делающее невозможным родоразрешение через естественные родовые пути. Некоторые эксперты рекомендуют кесарево сечение пациенткам с тяжелым течением преэклампсии и неблагоприятным состоянием шейки матки, которым требуется родоразрешение на сроке гестации до 30 недель.

HELLP-синдром

HELLP-синдром встречается менее чем в 1% всех случаев беременности, однако при беременности, осложненной тяжелой преэклампсией, его частота возрастает до 20%. HELLP-синдром может развиваться при доношенной беременности (18%), преждевременных родах (53%, из них 11% до 27 недель гестации) или в послеродовом периоде (30%). Диагностика этого синдрома затруднена ввиду того, что симптоматика может имитировать клиническую картину других заболеваний. Клиницисты должны помнить о возможности развития HELLP-синдрома у пациенток без классических симптомов преэклампсии, поскольку у 12-18% женщин

с данной патологией АД остается нормальным, а у 13% не отмечается протеинурии. Хотя HELLP-синдром может рассматриваться как подтип преэклампсии, атипичное его течение может быть диагностировано без соответствия критериям АД для постановки диагноза преэклампсии. Обследование включает выполнение развернутого общего анализа крови и лабораторное исследование уровней трансаминаз.

Диагностические критерии HELLP-синдрома*

- Уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более чем в 2 раза превышают верхнюю границу нормы
- Гемолиз
- Лактатдегидрогеназа >600 Ед/л (10 мкмоль/с/л)
- Признаки повреждения эритроцитов в мазке периферической крови (например, шизоциты, акантоциты, шлемовидные эритроциты)
- Уровень сывороточного билирубина ≥1,2 мг/дл (20,5 мкмоль/л)
- Количество тромбоцитов $<100\times10^3$/мкл (100×10^9/л)

HELLP = гемолиз, повышение уровней печеночных ферментов и тромбоцитопения.
**American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. http://www.acog.org/Resources-And- Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy.*

Лабораторное исследование с целью выявления диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (фибриноген, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время) должно быть проведено у женщин с кровотечением или количеством тромбоцитов $<50\times10^3$/мкл (50×10^9/л).

Женщины с HELLP-синдромом должны получать $MgSO_4$ с момента госпитализации и в течение еще 24-48 ч после родоразрешения. Тромбоцитарная трансфузия показана пациенткам с количеством тромбоцитов $<20\times10^3$/мкл (20×10^9/л) до вагинальных родов или $<50\times10^3$/мкл до кесарева сечения, а также женщинам с кровотечением. Регионарная анестезия безопасна, если количество тромбоцитов $>100\times10^3$/мкл, но ее следует избегать, если количество тромбоцитов составляет $<50\times10^3$/мкл. Кортикостероиды увеличивают количество тромбоцитов у женщин с HELLP-синдромом, однако за исключением ускорения созревания легких плода на сроке гестации до 34 недель не было продемонстрировано их другого положительного влияния на исходы у плода или матери.

Эклампсия

Эклamптические судороги представляют собой жизнеугрожающее неотложное состояние, которое может развиваться до родов (53%), во время родов (19%) или после родов (28%). При отсутствии гестационной трофобластической болезни эклампсия редко встречается на сроке гестации до 20 недель. Эклампсии могут предшествовать симптомы со стороны ЦНС, такие как головная боль (80%) и нарушения зрения (45%). Однако судороги могут возникать без других серьезных признаков преэклампсии и при нормальном АД; 15% женщин с эклампсией имеют диастолическое АД <90 мм рт. ст. Эклamптические судороги обычно являются генерализованными и продолжаются в течение 60-90 с. После судорожного припадка может отмечаться спутанность сознания, ажитация или агрессивность. Во время эклamптических судорог у плода часто возникает связанная с гипоксией брадикардия, но обычно его состояние восстанавливается. Ниже представлены принципы лечения эклamптических судорог.

Принципы лечения эклamптических судорог

- Сохраняйте владение ситуацией. Эклamптический судорожный припадок всегда драматичен и вызывает тревогу. Лечащий врач должен сознательно сохранять спокойствие и избегать ненужных вмешательств, которые могут привести к ятрогенным осложнениям
- Избегайте полипрагмазии. Не предпринимайте попыток сократить продолжительность первоначальных судорог или купировать их посредством введения таких препаратов, как диазепам или фенитоин. Препаратом выбора при первичных и рецидивирующих судорогах является $MgSO_4$. Полипрагмазия может привести к угнетению дыхания у матери и новорожденного, аспирации и другим нежелательным эффектам
- Защитите дыхательные пути и минимизируйте риск аспирации. Положите пациентку на левый бок и осуществите аспирацию из ротовой полости. Обеспечьте непосредственное присутствие квалифицированного специалиста, способного выполнить интубацию
- Предупредите травмы у матери. Падения с кровати могут привести к ушибам или переломам, а травма головы может произойти вследствие неконтролируемой судорожной активности. Предотвратить эти травмы может тщательное наблюдение за пациенткой и использование мягкой обивки и бокового ограждения койки
- Вводите $MgSO_4$ с целью контроля судорог. Если пациентка уже получила профилактическую нагрузочную дозу и далее ей проводится непрерывная инфузия $MgSO_4$, на момент возникновения судорог необходимо дополнительно внутривенно ввести 2 г препарата. В ином случае следует внутривенно ввести нагрузочную дозу (4-6 г) препарата в течение 15-20 мин, а затем осуществить непрерывную инфузию в дозе 2 г/ч. Нагрузочная доза и последующая болюсная доза не должны в совокупности превышать 8 г при лечении рецидивирующих судорог
- Следуйте плану родоразрешения. Избегайте соблазна выполнить экстренное кесарево сечение по поводу кратковременного эпизода судорог

Ведение преэклампсии в послеродовом периоде

После родоразрешения у большинства женщин с преэклампсией отмечается восстановление диуреза, снижение АД и улучшение общего состояния. Наибольший риск послеродовой эклампсии отмечается в первые 48 ч; гипертензия может усугубиться после родов, поскольку жидкость из интерстициального пространства возвращается в сосудистое русло. Введение $MgSO_4$ должно быть продолжено на протяжении 12-42 ч после родов. Стационарное наблюдение или тщательный амбулаторный мониторинг рекомендуются на протяжении 72 ч после родов у женщин с гестационной гипертензией или преэклампсией. Пороговым значением АД для назначения лечения в послеродовом периоде является систолическое АД ≥150 мм рт. ст. или диастолическое ≥100 мм рт. ст. при двух измерениях с интервалом ≥4 ч. Женщины с систолическим АД ≥160 мм рт. ст. или диастолическим ≥110 мм рт. ст. должны быть обследованы повторно в течение 15 мин, а гипотензивная терапия должна быть начата в течение 60 мин после подтверждения того факта, что АД все еще остается повышенным.

Женщины с гипертензией, которая сохраняется >24 ч после родов, не должны принимать нестероидные противовоспалительные препараты, поскольку они могут усугублять гипертензию. Хотя данные о гипотензивном лечении в послеродовом периоде ограничены, обычно с этой целью используют пероральный нифедипин или лабеталол либо внутривенное введение лабеталола или гидралазина. Пациентки должны быть обследованы повторно через 7-10 дней после выписки или ранее при наличии соответствующих симптомов. Преэклампсия может начинаться в послеродовом периоде, поэтому всем женщинам следует предоставить информацию о ее симптомах перед выпиской. Преэклампсия является фактором риска развития в будущем сердечно-сосудистых заболеваний, особенно если она отмечалась во время нескольких беременностей, ассоциировалась с задержкой внутриутробного развития плода или потребовала родоразрешения на сроке гестации до 37 недель. Таким пациенткам рекомендуется профилактика или лечение сопутствующих заболеваний, которые способствуют развитию сердечно-сосудистой патологии.

Профилактика

Применение аспирина в низких дозах (80 мг) характеризуется умеренным эффектом в отношении профилактики преэклампсии (NNT=72); он наиболее выражен (NNT=19) у женщин с самым высоким риском развития преэклампсии. Эксперты Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) рекомендуют начинать прием аспирина в низкой дозе в конце I триместра беременности у женщин с ранним родоразрешением до 37-й недели гестации из-за преэклампсии или при более одной предшествующей беременности. Американская рабочая группа по профилактике заболеваний (The U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) расширяет данную рекомендацию, включая в нее женщин с многоплодной беременностью, хронической гипертензией, сахарным диабетом 1 или 2 типа, болезнью почек, аутоиммунными заболеваниями или наличием нескольких умеренных факторов риска. Восполнение дефицита кальция может предотвратить гипертензию, преэклампсию и материнскую смертность у женщин из группы высокого риска с низким потреблением кальция (хотя следует учитывать, что в развитых странах это наблюдается редко). Анализ модели принятия решения продемонстрировал, что использование расширенных критериев USPSTF снизило бы частоту преэклампсии с 4,18% до 3,83% за счет лечения 23,5% женщин по сравнению со снижением до 4,17% за счет лечения 0,35% женщин при использовании критериев ACOG.

Ключевые рекомендации для клинической практики

Клиническая рекомендация	Уровень доказательности
У женщин с гестационной гипертензией или преэклампсией без серьезных симптомов следует осуществлять плановое родоразрешение на 37-й неделе гестации	B
$MgSO_4$ является препаратом выбора для предотвращения эклamптических судорог (NNT=100) и отслойки плаценты (NNT=100) у женщин, у которых преэклампсия сопровождается серьезными симптомами	A
$MgSO_4$ более эффективен, чем диазепам или фенитоин, для профилактики рецидивирующих эклamптических судорог и снижения материнской смертности	A
Внутривенное введение лабеталола или гидралазина либо пероральный прием нифедипина могут быть использованы для лечения тяжелой гипертензии во время беременности	B
Для женщин с преэклампсией с серьезными признаками на 24-34-й неделе гестации необходима выжидательная тактика ведения с тщательным мониторингом состояния матери и плода, что способствует снижению частоты неонатальных осложнений и уменьшению количества дней пребывания в отделении интенсивной терапии	B
Аспирин в низких дозах имеет незначительные либо умеренные преимущества в профилактике преэклампсии у женщин из группы риска (NNT=72). NNT снижается до 19 у женщин с наиболее высоким риском	A
Восполнение дефицита кальция может снижать частоту гипертензии, преэклампсии и смертность женщин из группы высокого риска с низким потреблением кальция. Однако женщины из развитых стран вряд ли окажутся в более выгодном положении от выполнения данной рекомендации	B

Примечание: NNT (number needed to treat) = число больных, которых необходимо лечить; A – согласующиеся пациент-ориентированные доказательства хорошего качества; B – несогласующиеся или ограниченные по качеству пациент-ориентированные доказательства; C – консенсус, болезнь-ориентированные доказательства, повседневная практика, экспертное мнение или серия клинических случаев.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.
Leeman L., Dresang L.T., Fontaine P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Am Fam Physician. 2016; 93(2):121-127.

Перевела с англ. ***Елена Терещенко***

www.tivortin.com

Тівортін. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/8954/01/01 до 13.09.2018.
Тівортін аспартат. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/9941/01/01 до 29.07.2019.

ТІВОРТІН® *аспартат*

Створений для фізіологічного перебігу **вагітності!**

Фізіологічний перебіг вагітності –

ключ до народження здорової дитини

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях та для розповсюдження на семінарах і конференціях з медичної тематики. Інформацію приведено в скороченому вигляді. Перед призначенням необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування. Тівортін. **Склад:** 1 мл містить 42 мг L-arginini hydrochloridum. Розчин для інфузій 100 мл. Тівортін аспартат. 1 мл розчину містить L-аргініну аспартату 200 мг. Розчин оральний по 100 мл, 200 мл у флаконі. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, міокардіопатія, гострі та хронічні гепатити різної етіології, гіперамоніємія, гіпоксичні стани, астенічні стани в процесі реконвалесценції, в тому числі після інфекційних захворювань та оперативних втручань, метаболічний алкалоз, зниження функції вилочкової залози, затримка розвитку плода і прееклампсія та ін. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. **Побічні реації.** гіпертермія, сухість у роті, нудота, реакції гіперчутливості, головний біль, запаморочення, слабкість, частіше при перевищенні швидкості введення, гіперкаліємія та ін.

Покращення репродуктивних результатів: можливості L-аргініну

Вплив L-аргініну на неонатальні результати при вагітностях, ускладнених затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) і гестаційною гіпертензією

NB! Гестаційна гіпертензія і ЗВУР – тяжкі ускладнення вагітності, які асоціюються з неадекватним матково-плацентарним кровообігом. Вони – серед основних причин передчасних пологів, захворюваності та смертності новонароджених.

A. Dera і співавт. вивчали вплив L-аргініну на неонатальні результати при ускладнених вагітностях. У проведеному ними дослідженні взяли участь дві групи жінок: з гестаційною гіпертензією (артеріальний тиск >140/90 мм рт. ст.) і зі ЗВУР (прогнозована маса тіла при народженні <10-го перцентилю за даними УЗД). Вагітних кожної групи розділили на дві підгрупи для призначення L-аргініну 3 г/добу перорально або плацебо додатково до стандартної терапії.

У вагітних, які приймали L-аргінін, отримано такі результати порівняно з плацебо:

- значне збільшення середньої маси тіла при народженні (2261 г vs 1864 г);
- значне збільшення середнього гестаційного віку при народженні (36,2 vs 34,3 тижня);
- значне покращення середньої оцінки за шкалою Апгар через 1 хв (8 vs 5) і 5 хв після народження (9 vs 7);
- значне зниження частоти випадків ацидозу, внутрішньомозкового крововиливу й респіраторного дистрес-синдрому в новонароджених;
- відсутність негативного впливу L-аргініну на будь-які неонатальні результати.

Висновки авторів дослідження

Прийом L-аргініну вагітними із гестаційною гіпертензією або ЗВУР є безпечним, може значно покращувати стан новонароджених після пологів та істотно знижує ризик розвитку тяжких ускладнень.

Вплив L-аргініну на стан плода і неонатальні результати при прееклампсії

NB! Прееклампсія (поява гіпертензії та протеїнурії після 20-го тижня гестації) ускладнює 6-8% вагітностей і є однією з основних причин ЗВУР, передчасних пологів, смертності новонароджених, розвитку ускладнень у матері.

K. Rytlewski і співавт. дослідили вплив L-аргініну на біофізичний профіль, фетоплацентарний кровообіг і неонатальні результати при прееклампсії. Вагітних рандомізували на дві групи для призначення L-аргініну в дозі 3 г/добу перорально або плацебо до пологів.

У групі L-аргініну було отримано такі результати:

- L-аргінін добре переносився вагітними, побічних ефектів у них не спостерігалося;
- протягом перших 2 тижнів лікування значно збільшилася середня маса плода (на 281 г vs 133 г у групі плацебо);
- після 2 тижнів терапії значно збільшилася кількість вагітних із високою оцінкою біофізичного профілю плода (8-10 балів);
- L-аргінін запобігав зростанню пульсаційного індексу (PI) пупкової артерії після 3 і 4-го тижнів лікування;
- L-аргінін підвищував PI середньої мозкової артерії після 2 і 4-го тижнів лікування;
- L-аргінін значно покращував церебро-плацентарний індекс;
- у групі L-аргініну зареєстровано більше пологів природним шляхом (36,7 vs 13% у групі плацебо);
- призначення L-аргініну дозволило значно зменшити потребу в антигіпертензивних препаратах;
- у групі L-аргініну, на відміну від групи плацебо, не зафіксовано жодного випадку відшарування плаценти.

Висновки авторів дослідження

У вагітних з прееклампсією пероральна терапія L-аргініном є ефективною стратегією покращення стану плода і неонатальних результатів.

Роль L-аргініну при олігогідрамніоні

Олігогідрамніон (маловоддя) – акушерське ускладнення, що характеризується дефіцитом амніотичної рідини. Зустрічається в 4% вагітностей, клінічно може проявлятись малими розмірами живота для відповідного терміну вагітності та болючістю при рухах плода в матці після 18-20-го тижня гестації. Олігогідрамніон асоціюється з підвищеною перинатальною смертністю, передчасними й ускладненими пологами, часто призводить до недорозвиненості легенів, порушення будови скелета й іншої патології у плода.

A. Soni і співавт. (2016) вивчали вплив L-аргініну на оптимізацію фетальних результатів у випадках олігогідрамніону. У дослідження включили 100 жінок із маловоддям (індекс AFI <8 см). Середній гестаційний вік становив 32,3 тижня, середній AFI – 5,421 см. Пацієнткам призначили L-аргінін у дозі 3 г/добу перорально, лікування продовжували до адекватного покращення об'єму амніотичної рідини.

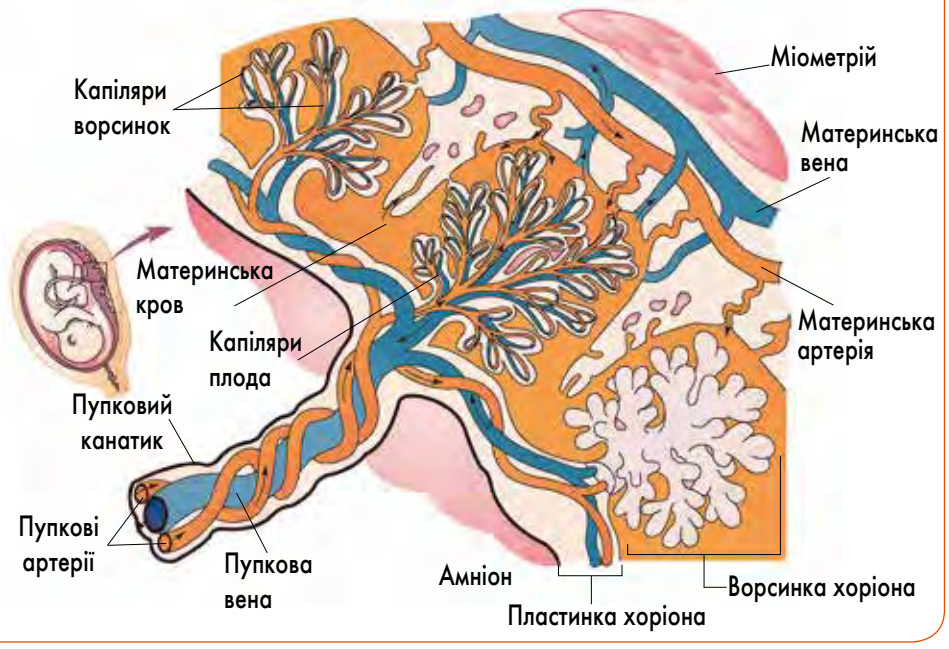
У дослідженні отримано такі результати:

- у кінці лікування індекс AFI підвищився в середньому на 3,332 см – до 8,753 см;
- вагітність вдалося пролонгувати в середньому на 2,4±1,1 тижня;
- не зареєстровано жодного тяжкого неонатального ускладнення;
- L-аргінін добре переносився вагітними, побічних ефектів у них не спостерігалося.

Висновки авторів дослідження

У випадках олігогідрамніону пероральна терапія L-аргініном є безпечною, ефективно нормалізує об'єм амніотичної рідини і пролонгує вагітність, що сприяє дозріванню легенів плода і покращує неонатальні результати.

L-аргінін регулює фетоплацентарний кровообіг



L-аргінін модулює фетоплацентарний кровообіг із високим ризиком передчасних пологів

У дослідженні K. Rytlewski і співавт. вивчали вплив низькодозової пероральної терапії L-аргініном на фетоплацентарний кровообіг жінок із ризиком передчасних пологів. Пацієнток рандомізували для отримання L-аргініну (3 г) або плацебо додатково до стандартної токолітичної терапії. Лікування продовжували до пологів.

У групі L-аргініну було отримано такі результати:

- значне зниження PI у матковій і пупковій артеріях починаючи з 2-го тижня терапії;
- значне підвищення PI у середній мозковій артерії починаючи з 3-го тижня терапії;
- значне підвищення цереброплацентарного індексу;
- подальша нормалізація фетоплацентарного кровообігу з досягненням максимальної різниці з групою плацебо після 4 тижнів лікування;
- зазначені позитивні зміни фетоплацентарного кровообігу не корелювали з плазмовими рівнями L-аргініну, L-орнітину та оксиду азоту;
- зменшення потреби в токолітичних препаратах;
- збільшення середньої тривалості вагітності (37,2 vs 35,8 тижня);
- відсутність побічних ефектів, які могли бути пов'язані з прийомом L-аргініну.

Висновки авторів дослідження

У жінок із ризиком передчасних пологів пероральне введення L-аргініну, призначене додатково до стандартної токолітичної терапії, поступово нормалізує фетоплацентарний кровообіг і зменшує гіпоксію плода за рахунок NO-незалежних механізмів.

Схеми прийому L-аргініну для покращення репродуктивних результатів (за даними клінічних досліджень)

Стан	L-аргінін розчин пероральний (5 мл = 1 г L-аргініну)	Основні результати, отримані в клінічних дослідженнях
Синдром полікістозних яєчників	2 мл 4 р/ день, тривалий час у складі комплексної терапії	Відновлення гонадної функції
Запліднення *in vitro*	5 мл 8 р/день, починаючи з 1-го дня менструального циклу у протоколі з агоністом гонадотропного рилізинг-гормону	Збільшення товщини ендометрію, кількості зібраних фолікулів і перенесених ембріонів. Підвищення частоти випадків вагітності, що триває
Гестаційна гіпертензія Затримка внутрішньоутробного розвитку	5 мл 3 р/день, додатково до стандартної терапії	Збільшення гестаційного віку і маси тіла при народженні, покращення оцінки за шкалою Апгар, запобігання неонатальним ускладненням
Прееклампсія	5 мл 3 р/день, до пологів	Покращення стану плода і неонатальних результатів
Олігогідрамніон	5 мл 3 р/день, до адекватного покращення індексу AFI	Нормалізація об'єму амніотичної рідини, покращення неонатальних результатів
Ризик передчасних пологів	5 мл 3 р/день, додатково до токолітичної терапії	Нормалізація фетоплацентарного кровообігу, зменшення гіпоксії плода

Література

1. Shunping Gui et al. Arginine supplementation for improving maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorder of pregnancy: A systematic review. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2014, Vol. 15 (1) 88-96.
2. Rytlewski K. et al. Effects of oral L-arginine on the foetal condition and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006 Aug; 99 (2): 146-52.
3. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Український медичний часопис. – 2009. – 6 (74).
4. Dera A. et al. The effect of L-arginine treatment on the neonatal outcome from pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and gestational hypertension. Archives of Perinatal Medicine 2007; 13 (3): 35-39.
5. L-Arginine: The Monograph. http://www.altmedrev.com/publications/10/2/139.pdf.
6. Battaglia C. et al. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. Human Reproduction 1999; 14 (7): 1690-1697.
7. Method and agents for control and management of labor during pregnancy. Patent US5508045 A.
8. Rytlewski K. et al. Effects of oral L-arginine on the pulsatility indices of umbilical artery and middle cerebral artery in preterm labor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 May; 138 (1): 23-8. Epub 2007 Aug 23.
9. Masha A. et al. Prolonged treatment with N-acetylcysteine and L-arginine restores gonadal function in patients with polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2009 Dec; 32 (11): 870-2.
10. Soni A. et al. Role of l-Arginine in Oligohydramnios. J Obstet Gynaecol India. 2016 Oct; 66 (Suppl 1): 279-83.

Д.С. Янковский, д. биол. н., профессор, директор НПК «О.Д. Пролисок»; **В.П. Широбоков**, академик НАН и НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; **Ю.Г. Антипкин,** академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор, директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»; **Г.С. Дымент**, к. т. н., НПК «О.Д. Пролисок»; **Т.Ф. Татарчук**, член-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Поддержание микробиома женщины – эффективный способ улучшения здоровья детей

Д.С. Янковский

В.П. Широбоков

Ю.Г. Антипкин

Т.Ф. Татарчук

Взаимосвязь здоровья детей и их родителей, особенно матери, доказана многими исследованиями и не вызывает сомнений. Поэтому устойчивая тенденция к увеличению частоты женских болезней вызывает тревогу относительно состояния здоровья новорожденных и детского населения в целом. Одной из причин сложившейся ситуации является недостаточное внимание к микробиому, который сегодня рассматривается как отдельный «орган» человека, необходимый для поддержания гомеостаза его организма.

Осознание важного значения микробиома в формировании и поддержании женского репродуктивного здоровья в значительной степени определило возрастающий интерес к вопросу сохранения и восстановления микробной экосистемы женщины. Поэтому в современных условиях многие специалисты предлагают использование комплексного подхода к лечению больных, нацеленного не только на устранение возбудителя заболевания, но и на восстановление нарушенного микробиома.

В вопросе оздоровления микробиома в последние годы большие надежды возлагаются на пробиотики – средства на основе жизнедеятельных клеток физиологических бактерий, оказывающих благотворное воздействие на симбиотические микробные сообщества.

Целесообразность использования пробиотиков в лечении инфекций урогенитального тракта была обоснована в 70-х годах прошлого века канадским урологом A.W. Bruce. Позже эффективность пробиотической терапии в лечении пациентов с различными формами урологической и акушерско-гинекологической патологии была убедительно подтверждена результатами многочисленных исследований.

Большая часть гинекологических пробиотиков содержит лактобациллы, что определяется их преобладающим представительством в составе вагинального микробиома. Установлено, что отдельные виды лактобацилл оказывают терапевтическое действие при назначении их как *per vaginam*, так и *per os*.

Пробиотические лактобациллы могут воздействовать на вагинальный биоценоз через восстановление его состава, а также путем модуляции иммунных механизмов. Показана способность этих микроорганизмов проникать через дисбиотическую биопленку и разрушать ее за счет синтеза бактериоцинов, молочной кислоты, перекиси водорода и других биологически активных метаболитов.

По данным клиницистов, при комплексном лечении больных бактериальным вагинозом терапевтическая эффективность применения пробиотиков на основе лактобацилл проявляется в уменьшении частоты реинфекций и повышении уровня sIgA в цервикальной слизи.

Показано, что интравагинальное введение пробиотиков способствует снижению роста патогенных микроорганизмов, оказывая благоприятное влияние на терапевтический эффект различных схем лечения бактериального вагиноза и инфекций урогенитального тракта. В некоторых исследованиях отмечено значительное снижение колонизации слизистой влагалища грибковой флорой и грамотрицательными палочками, а также повышение количества молочнокислых бактерий при включении бактериальных препаратов в схему лечения.

Так, A. Delia и соавт. показали целесообразность одновременного использования пероральных и вагинальных пробиотиков, содержащих лактобактерии. Комплексное воздействие на кишечный и вагинальный микробиом значительно улучшало результативность лечения и сокращало частоту рецидивов болезни.

Одновременная санация наиболее важных резервуаров микрофлоры женского организма, которыми являются кишечная и влагалищная микробные экосистемы, способствует повышению эффективности профилактики и лечения гинекологической патологии.

P. Mastromarino и соавт. наблюдали негативное влияние штамма лактобацилл вида *L. brevis* на элементарные тельца хламидий, процессы внутриклеточной репликации и адгезивные свойства возбудителя хламидиоза.

Особое значение пробиотическая терапия гинекологических заболеваний, связанных с нарушениями микробиома, приобретает во время беременности. На прямую связь между нарушениями вагинального микробиома и неблагоприятным исходом беременности указывают многие исследователи.

Использование пробиотиков на основе физиологической микрофлоры является наиболее безопасным методом поддержания микробиома беременной и защиты плода от инфицирования опасной микрофлорой. Поэтому своевременное выявление беременных из группы риска и проведение курса пробиотического оздоровления имеет большое значение для предупреждения многих заболеваний, ассоциированных с микробиомными нарушениями.

Большая часть научных публикаций в этой области посвящена лечению женщин с бактериальным вагинозом, поскольку данная форма дисбиотической патологии является серьезным риском осложнения беременности и родов. Вагинальный дисбиоз, в ряде случаев протекающий бессимптомно, не только может оказать негативное влияние на здоровье самой женщины, течение ее беременности и послеродового периода, но и привести к формированию патологического микробиома младенца и развитию ассоциированных с этим заболеваний. По данным B. Anderson, у 84,6% беременных с задержкой развития плода был обнаружен бактериальный вагиноз в сочетании с инфекциями, передающимися половым путем, что подтверждает важность пробиотической подготовки женщин к беременности и родам.

Пробиотики должны стать обязательным компонентом схем подготовки женщин к зачатию, профилактики осложнений беременности и родов, а также реабилитации женщин после внутрибольничного инфицирования, перенесенных гнойно-септических процессов и другой патологии, ассоциированной с микробиомными нарушениями. Своевременное восстановление нормальной микробной системы урогенитального тракта может предупредить развитие многих опасных заболеваний или при их наличии повысить эффективность лечения.

Механизм положительного воздействия вагинальных пробиотиков изучен недостаточно. Он, безусловно, имеет многофакторный характер и, в частности, обусловлен продукцией короткоцепочечных жирных кислот, бактериоцинов и перекиси водорода, модуляцией иммунного ответа и рядом других факторов. Некоторые исследователи полагают, что положительное воздействие на организм вагинальных пробиотиков основано на продукции соединений, подавляющих адгезию к эпителию уропатогенных бактерий. Существует мнение о способности пробиотических лактобацилл блокировать процесс патологического пленкообразования.

Весьма обнадеживающими являются результаты исследования по коррекции местного и общего иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией шейки матки с помощью пробиотика, содержащего лактобактерии. Женщины с предраковыми заболеваниями шейки матки при наличии папилломавирусной инфекции получали пробиотик *per os* в дозе $7x10^{11}$ клеток в течение 10 дней. После проведения терапии у пациенток в слизи цервикального канала отмечалось значительное повышение количества иммуноглобулинов классов sIgA, IgA и IgG. В периферической крови восстанавливались до нормы уровни лейкоцитов и лимфоцитов, повышалось содержание $CD\text{-}4^+$- и $CD\text{-}8^+$-Т-лимфоцитов. Продолжение исследований в данном направлении представляет большой интерес, поскольку распространенность онкологической патологии органов женской репродуктивной системы имеет тенденцию к росту.

Установлено, что отдельные пробиотики оказывают нормализующее воздействие на женский гормональный профиль, что является основанием для поиска новых возможностей улучшения репродуктивного здоровья.

Следует отметить, что в ряде исследований по изучению эффективности пробиотиков при лечении урогенитальных инфекций у женщин не был выявлен положительный эффект. В частности, отрицательные результаты получены при попытке лечения микозов. Следует учитывать, что большинство представителей рода *Lactobacillus* в аэробных условиях вступают в симбиоз с грибами. Поэтому для успешного лечения вагинального микоза требуется тщательный отбор и использование в составе пробиотиков штаммов лактобацилл и других физиологических бактерий, обладающих антимикотической активностью.

Одним из проблемных вопросов применения пробиотиков в комплексном лечении пациенток с инфекционной урогенитальной патологией является чувствительность большей части пробиотических штаммов к антибиотикам. Кроме того, показано, что применение широко используемых противомикробных препаратов, например метронидазола, способствует селекции устойчивых к терапии штаммов *Gardnerella vaginalis*, которые приобретали также устойчивость к антагонистически активным лактобациллам. В этой связи вопрос создания пробиотиков, резистентных к антибиотикам, становится все более актуальным.

Прогресс в области пробиотического лечения невозможен без уточнения механизмов воздействия различных пробиотиков на микробную экосистему урогенитального тракта, обоснования оптимального

состава пробиотика, продолжительности курса лечения, дозировки препаратов и других параметров с целью разработки эффективных схем лечения и их широкого внедрения в клиническую практику.

Исходя из современных научных данных, касающихся особенностей микробной системы урогенитального тракта, несложно понять причины недостаточной эффективности большинства пробиотиков, используемых в гинекологии.

Ограничение состава пробиотика одним или смесью нескольких штаммов микроорганизмов не позволяет сконцентрировать в нем весь биологический потенциал, необходимый для поддержания или восстановления многокомпонентного вагинального микробиома. Вызывает сомнения и эффективность лиофилизированной формы пробиотиков, особенно при местном применении. Известно, что лиофилизированная микрофлора достаточно длительно восстанавливает свою активность (8 ч и более в зависимости от условий реактивации). Очевидно, что введение лиофилизированного пробиотика во влагалище, насыщенное большим количеством активных клеток вагинальной микробиоты и ее противомикробных метаболитов, будет сопровождаться интенсивной гибелью вводимых бактерий и резким снижением их концентрации еще до начала восстановления жизнеспособности.

Одним из главных требований к составу вагинальных пробиотиков является использование только тех видов микроорганизмов, которые безопасны для здоровья женщины и при этом обладают достаточным биологическим потенциалом для эффективного восстановления состава и структуры физиологического микробиома.

Большинство пробиотиков, содержащих лактобактерии и рекомендуемых для акушерско-гинекологических целей, при их местном применении активизируют рост дрожжеподобных грибов и повышают риск развития или осложнения микозов, получивших в последние годы широкое распространение. Это требует особой осторожности при выборе препарата для пробиотической терапии гинекологических пациенток, особенно в период беременности.

Вагинальный биотоп женщины легко колонизируется кишечной микрофлорой. Поэтому интравагинальная пробиотикотерапия не может способствовать достижению стойкого клинического эффекта без параллельного восстановления кишечного микробиома. Пробиотическое лечение также необходимо половому партнеру пациентки, поскольку обмен микрофлорой между ними неизбежен.

Более двух десятилетий назад мы начали работу по созданию, организации производства и внедрению в практику отечественных пробиотиков нового поколения, в том числе для гинекологии. Центральное место в предложенной нами концепции мультипробиотиков занимает методология искусственного биоконструирования многокомпонентного микробно-метаболитного комплекса, который можно рассматривать как модель естественного симбиоза физиологической, заключенной в биопленку, нормобиоты человека.

Учитывая особое значение в современных условиях вопроса безопасности пробиотиков, поиск перспективных микроорганизмов был ограничен видами, которые характеризуются доказанной безопасностью для здоровья человека. Поэтому мультипробиотики не только не способны при длительном использовании повредить индивидуальную микробиоту пациента, но и создают условия для ее активного восстановления. Благодаря многокомпонентному составу мультипробиотики отличаются полифункциональностью, что способствует эффективному оздоровлению эндогенной микробиоты.

Согласно результатам клинических исследований, применение мультипробиотика «Симбитер-2», который является специализированной пробиотической композицией для использования в акушерстве и гинекологии, перорально и интравагинально для лечения бактериального вагиноза позволяет у 93±2,05% ($p<0,05$) пациенток устранить нарушения состава вагинального и толстокишечного микробиома, что позитивно отражается на купировании симптомов заболевания.

Введение мультипробиотика в схему лечения урогенитальных инфекций у супружеских пар способствует более ранней элиминации инфекционного агента, ускоренной регрессии клинических проявлений болезни, восстановлению кишечного и урогенитального микробиома.

Использование мультипробиотика «Симбитер-2» беременными с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциированными с нарушениями кишечного и вагинального микробиома, заметно улучшало состояние здоровья женщин и их младенцев. Пациентки принимали мультипробиотик *per vaginam* и *per os*. Трехмесячное наблюдение показало, что у детей, матери которых прошли комплексную пробиотическою подготовку, легче протекал период неонатальной адаптации, у этих детей быстрее формировался физиологический микробиом, значительно реже развивались инфекционные и неврологические заболевания.

Кроме пробиотиков, важным средством оздоровления микробиома являются сорбенты, которые все чаще включают в схемы лечения больных гинекологического профиля.

Интравагинальное использование сорбента с соответствующими свойствами может способствовать очистке отделяемого из половых путей от микробных токсинов и других вредных соединений, повышая эффективность естественных механизмов женщины в противостоянии инфекции, а также результативность лечения в целом.

Перспективными для использования в гинекологии являются энтеросорбенты серии «*Симбиогель*®» (ранее «*Смектовит*®»), разработанные в Украине. Их основой является стерильный гель глинистых минералов группы смектита (бентонита). Технология «*Симбиогеля*» позволяет эффективно очистить природный минерал от загрязняющих минералов, тяжелых металлов, радионуклидов, микроорганизмов и при этом не только сохранить структуру минерала, но и наделить ее дополнительными полезными характеристиками. Важно, что гель смектита эффективно связывает микробные и пищевые токсины, продукты гниения, вирусы, тяжелые металлы и другие вредные соединения. Вместе с тем он не связывает бактериальные клетки, поэтому не способен нарушать микробный баланс в биотопах и вызывать метаболические нарушения. Напротив, «*Симбиогель*®» выполняет функцию специфического минерального пребиотика, стимулирующего физиологическую микробиоту и улучшающего ее жизнедеятельность в естественных условиях биотопов человека. В связи с этим очень эффективным является комплексное применение данного энтеросорбента с мультипробиотиками на основе анаэробных сахаролитических бактерий. Сочетание эфферентной и пробиотической терапии является весьма эффективным и перспективным направлением в гинекологии.

Разработанные смектитовые препараты сочетают в себе качества мультиминерального средства; энтеросорбента с высокими ионообменными и адсорбционными свойствами; цитомукопротектора, оказывающего защитное воздействие на слизистые оболочки; протектора индигенных микробиоценозов, создающего условия для оптимизации их состава и функций.

Среди минералов смектита особый интерес вызывает кремний, который относится к числу эссенциальных для человека элементов. Интересно, что в онтогенезе человека наибольшая концентрация кремния содержится в плоде, причем на начальных этапах его развития, что свидетельствует о важной роли данного микроэлемента в механизмах антенатальных физиологических процессов. Поэтому беременные, а также кормящие матери и дети раннего возраста больше всех нуждаются в кремнии.

Стерильная гелевая форма «Симбиогеля» удобна как для перорального, так и интравагинального применения.

В заключение следует отметить, что прогресс в области изучения вагинального микробиома и понимания важнейшей роли симбиотической микрофлоры в поддержании здоровья женщины создал все предпосылки для более активного внедрения современных пробиотиков, энтеросорбентов и других средств оздоровления микробиома в акушерско-гинекологическую практику, поскольку данная область медицины наиболее тесно связана с сохранением здоровья детей, а следовательно, всего населения.

Список литературы находится в редакции.

О.Д.ПРОЛІСОК®

ТОВ фірма «О.Д.Пролісок»,
Україна, 08671, Київська обл.,
Васильківський р-н, с. В. Вільшанка,
тел. (044) 331-98- 68, www.symbiter.ua

НОВИНИ

Как снижение массы тела влияет на сроки наступления пубертата?

Группа специалистов из Германии и США провела клиническое исследование, в ходе которого оценивалось влияние изменения массы тела на сроки начала пубертатного периода у детей с избыточной массой тела. В него было включено 160 детей с избыточной массой тела в препубертатном периоде (в возрасте 11,2±1,0 лет), которые в течение 1 года пытались придерживаться рекомендаций по модификации образа жизни. Исходно и затем через 1 год у всех детей определяли индекс массы тела (ИМТ) и стадию пубертата, а также оценивали уровни в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), белок 3, связывающий IGF-1, инсулинорезистентность (индекс HOMA), а также содержание сывороточных гонадотропинов.

Анализ полученных в течение 1 года результатов наблюдения показал, что начало пубертата достоверно чаще ($p=0,014$) имело место у девочек без снижения ИМТ (75%) по сравнению с девочками, которым удалось снизить массу тела (45,7%). Напротив, начало пубертата достоверно чаще ($p=0,024$) отмечалось у мальчиков со снижением ИМТ (76,9%) по сравнению с мальчиками без его снижения (53,6%). При выполнении логистического регрессионного анализа, скорректированного по исходному возрасту и ИМТ, снижение ИМТ было ассоциировано со сниженной вероятностью наступления пубертата у девочек (ОР 0,24; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,07-0,85) и повышенной вероятностью его наступления у мальчиков (ОР 3,77; 95% ДИ 1,34-10,52). Центральный генез начала пубертата подтверждался повышением концентрации ЛГ и увеличением соотношения ЛГ/ФСГ как у мальчиков, так и у девочек. Показатели индекса HOMA и IGF-1 и их изменения не были ассоциированы с влиянием на начало пубертата.

По заключению авторов исследования, снижение ИМТ у детей с избыточной массой тела было ассоциировано с более ранним гонадотропинзависимым началом пубертата у мальчиков и более поздним его началом у девочек. Это свидетельствует о более раннем естественном пубертате у девочек с избыточной массой тела и более позднем – у мальчиков с избыточной массой тела.

Reinehr T. et al., J Pediatr. 2017 May; 184: 143150.e1 (Epub 2017 Feb 24)

Эндометриоз повышает риск преждевременных родов: данные метаанализа

Ученые из Южной Кореи недавно опубликовали результаты выполненного ими метаанализа клинических исследований, в ходе которого сравнивались акушерские исходы у женщин с эндометриозом и без такового. Были проанализированы проспективные и ретроспективные когортные исследования, крупные популяционные когортные исследования, ретроспективные вторичные анализы, обсервационные и многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования, сведения о которых были размещены в период с марта 1994 г. по февраль 2016 г. в базах данных PubMed, Medline, Scopus и национальной корейской базе данных. Критериям включения отвечали 6 клинических исследований, участие в которых приняли в целом 50 472 женщины с первой одноплодной беременностью: из них 39 659 страдали эндометриозом, а 10 813 – не имели этого заболевания. Результаты метаанализа продемонстрировали, что у женщин с эндометриозом отмечается повышенный риск преждевременных родов (ОР 1,473; 95% ДИ 1,216-1,785), следовательно, во время беременности они должны находиться под особо тщательным наблюдением акушеров-гинекологов.

Kim S.G. et al., Obstet Gynecol Sci. 2017 May; 60 (3): 283-288 (Epub 2017 May 15)

Факторы риска формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения

Ученые из Китая выполнили ретроспективное клиническое исследование, в ходе которого установили факторы, ассоциированные с риском образования дефектов рубца на матке после выполнения кесарева сечения (КС). В него были включены 69 женщин с дефектами рубца на матке после КС и 107 женщин со сформированным состоятельным рубцом после оперативного родоразрешения. Для получения сведений о клинических характеристиках пациенток и факторах риска использовался анализ медицинских карт и протоколов операции. Между двумя группами не было различий по возрасту рожениц, гестационному возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и массе тела ребенка при рождении. В группе родильниц, у которых после КС сформировались дефекты рубца на матке, отмечалась более высокая частота анемии, нейтрофилеза и выполнения экстренного КС (все значения $p<0,05$). Формированию несостоятельного рубца на матке были в большей мере подвержены женщины с предшествующим КС в анамнезе и с как минимум 5-летним интервалом до последующей операции, с неудовлетворительным заживлением разреза и ретропозицией матки. Как заключили авторы исследования, формирование несостоятельного рубца на матке после КС наиболее вероятно при сочетании таких факторов, как возраст роженицы ≥30 лет, ИМТ ≥27,3 кг/м^2, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, послеоперационная анемия, количество лейкоцитов в периферической крови ≥12,5×10^9 г/л и ретропозиция матки.

Chen Y. et al., Arch Gynecol Obstet. 2017 Jun 6 [Epub ahead of print]

Подготовила ***Елена Терещенко***

Целесообразность комбинированного подхода к лечению эндометриоза

Т.Ф. Татарчук

Мы продолжаем публиковать тезисы самых интересных докладов, которые были представлены на I Международном конгрессе «Репродуктивное здоровье: мультидисциплинарный подход к беспрерывному профессиональному развитию врачей», который состоялся 27-28 апреля в г. Киеве. На этот раз речь пойдет об эндометриозе – распространенном гинекологическом заболевании у женщин репродуктивного возраста, которое является причиной бесплодия в 45-50% случаев (D. Nobel, 2005). При этом только 10% пациенток с эндометриозом этой возрастной категории (20-45 лет) обращаются за помощью к врачу-гинекологу.

На сегодняшний день многие вопросы по лечению эндометриоза и ведению пациенток с этим заболеванием все еще остаются невыясненными, а большинство врачей сталкиваются с проблемой выбора между хирургическим и медикаментозным лечением.

Для того чтобы расставить все точки над «i» и разобраться в наиболее важных аспектах данной проблемы, предлагаем нашим читателям ознакомиться с докладом **члена-корреспондента НАМН Украины, заместителя директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Татьяны Феофановны Татарчук.**

– Эндометриоз – одно из самых распространенных гинекологических заболеваний, его наличие регистрируется практически у каждой 10-й женщины (A. Mounsey et al., 2006). До 70% пациенток страдают от хронической тазовой боли, а у 30-50% данная патология является основной причиной бесплодия (R.P. Buyalos et al., 2000; C. Neukomm et al., 2008).

Разработка и унификация методов диагностики и лечения эндометриоза приобретают особую актуальность, поскольку в понимании некоторых аспектов механизмов развития и лечения данной патологии отмечаются «слепые пятна»:

- существует множество суждений относительно этиологии и патогенеза данного заболевания;
- нет однозначного мнения в подходах к выбору медикаментозных средств лечения;
- аргументированные рекомендации по выбору хирургической тактики лечения отсутствуют.

При этом необходимо учитывать то, что эндометриоз – это эпигенетическое хроническое заболевание, которое могут вызвать, в частности, стрессы и негативное влияние факторов внешней среды и которое характеризуется стойкой тенденцией к прогрессированию и рецидивированию. Поэтому для достижения максимального терапевтического эффекта медикаментозного лечения и предотвращения повторных хирургических вмешательств наличие эндометриоза требует разработки долгосрочного плана ведения целевой группы пациенток. Кроме того, в лечении данного заболевания крайне важен индивидуализированный подход.

В соответствии с клиническим протоколом по ведению пациенток с генитальным эндометриозом, имплементированным в соответствии с Приказом МЗ Украины от 06.04.2016 № 319 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при генитальном эндометриозе», алгоритм лечения должен учитывать медикаментозный и хирургический подходы. При этом медикаментозная терапия первой линии при эндометриозе предполагает назначение прогестинов. Принимают также комбинированные оральные контрацептивы, агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и другие аналгетики, их следует назначать пациенткам до возраста менопаузы или момента планирования беременности.

Хирургическое лечение, в свою очередь, следует проводить при наличии противопоказаний к медикаментозной терапии и недостаточной ее эффективности, внешних формах эндометриоза или его глубоких инфильтративных формах с поражением кишечника, мочевого пузыря, мочеточника или тазовых нервов при тяжелых осложнениях.

Хирургическое вмешательство также необходимо при острых заболеваниях матки и ее придатков (перекрут кисты или разрыв кисты яичника), прогрессировании синдрома тазовой боли (несмотря на адекватное медикаментозное лечение), наличии эндометриомы яичника (с использованием методик, направленных на сохранение овариального резерва, или в случае неэффективности консервативных методов лечения бесплодия).

Согласно данным, опубликованным в руководствах Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC, 2010) и Европейского общества по репродукции и эмбриологии человека (ESHRE, 2013), в качестве метода постоперационной адъювантной терапии рекомендовано применение гормональных препаратов, в том числе и с целью облегчения выраженого болевого синдрома. Для вторичной профилактики эндометриоза длительность гормональной терапии должна составлять от 6 мес до 2 лет, ее можно применять до момента планирования беременности и далее продолжать до возраста менопаузы.

В Украине, в соответствии с резолюцией Экспертного совета «Современные подходы к хирургическому и постхирургическому медикаментозному ведению пациенток с эндометриозом» (2016), различные подходы к лечению данного заболевания следует рассматривать в свете утверждения: «От конкуренции к общим целям». Так, с целью предотвращения рецидивов эндометриоза рекомендуется применять комбинированный подход, т.е. сочетать хирургические методы лечения и гормональную терапию. Кроме этого, доказано, что комбинированная (хирургическая + медикаментозная) терапия достоверно снижает частоту рецидивов болевого синдрома при эндометриозе (I. Mettler, R. Ruprai, I. Alkatout, 2014).

Гормональная терапия позволяет сохранить положительный эффект хирургического лечения на протяжении длительного времени и минимизировать риск повторных рецидивирующих эндометриоидных очагов и болевого синдрома. Для профилактики повторного развития эндометриоза и ассоциированной с ним боли рекомендованы длительные курсы гормональной терапии (>6 мес).

Целесообразность проведения послеоперационной медикаментозной терапии обусловлена тем, что хирургический подход сам по себе не разрешает всех проблем, связанных с эндометриозом:

- практически в 20-40% случаев консервативная хирургия не приводит к значительному улучшению состояния пациентки (уменьшению болевого синдрома);
- удалить все очаги заболевания в большинстве случаев невозможно;
- существует риск уменьшения овариального резерва;
- эффективность хирургического метода зависит от соответствующих навыков хирурга.

Поэтому послеоперационная профилактика рецидивов является важным этапом ведения пациенток с эндометриозом. Послеоперационная медикаментозная терапия в обязательном порядке предполагает назначение и негормональных лекарственных средств: НПВП, антиоксидантов, противоанемических и седативных средств, а также антипролиферативных, дренажных, иммуномодулирующих препаратов, средств, влияющих на функцию печени.

В нашей клинической практике на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» в качестве лекарственного средства, применяемого с этой целью, хорошо зарекомендовал себя препарат производства компании фармаркетинга ZDRAVO – Глутоксим. Это лекарственное средство относится к адаптогенам иммунорегуляторного и гемопоэтического характера, обладает способностью препятствовать угнетению процессов кроветворения, усиливает иммунную защиту при различных воспалительных и опухолевых процессах. Кроме того, он активирует детоксикационную функцию печени и оказывает влияние на 3 этапа работы гепатоцитов: усиление эндоцитоза (захват токсинов), активацию ферментов 2-й фазы детоксикации (гемоксигеназы, глутатионредуктазы, глутатионтрансферазы), усиление экзоцитоза (выброса токсинов в желчные протоки). Биодоступность препарата Глутоксим, который принадлежит к группе природных метаболитов, составляет 90%, а его максимальное накопление происходит в печени, почках, а также в органах иммуногенеза и гемопоэза.

Р.С. №UA/5228/01/01 от 13.06.2017 г. Р.С. №UA/5228/01/02 от 13.06.2017 г.

Таким образом, медикаментозные и хирургические методы лечения эндометриоза следует рассматривать не как конкурирующие, а как совмещаемые, комплексное использование которых увеличивает эффективность лечения и улучшает прогноз заболевания. Гормональная терапия позволяет сохранить положительный эффект хирургического лечения на протяжении длительного времени и минимизировать риск возникновения рецидивов боли и эндометриальных очагов. При этом решение о назначении послеоперационной медикаментозной терапии принимает хирург, именно он определяет терапевтическую стратегию на первые 6 мес после хирургического вмешательства (при согласовании с врачом амбулаторной практики). При комплексном подходе к лечению эндометриоза необходимо учитывать общее состояние физического и психологического здоровья женщины и в обязательном порядке использовать негормональные методы лечения, в том числе применять адаптогены с иммунорегуляторным, антипролиферативным и токсикомодифицирующим действием.

Подготовил ***Антон Вовчек***

К. Хан, З. Лі, Р. Баргава, С. Тейлор, К. Лі, Д. Йадав,
Медичний центр Університету Пітсбурга, США

Поліпоїдний ендометріоз, який маніфестував як пухлина товстої кишки

Жінка 58 років з хронічною діареєю і післяменопаузальною матковою кровотечею проходила планову колоноскопію для скринінгу колоректального раку. Під час процедури було виявлено велике новоутворення, яке простягалося від проксимальної частини прямої кишки до дистальної частини сигмоподібної кишки і майже перекривало кишковий просвіт (рис. 1). Колоноскоп, який вдалося

Рис. 1. Колоноскопія: новоутворення, яке частково перекриває просвіт ректосигмоїдного відділу

просунути проксимальніше, показав, що інші відділи товстої кишки в нормі. При гістологічному дослідженні біоптатів новоутворення було виявлено грануляційну тканину, ендометріоїдні залози і строму. Імуногістохімічний аналіз виявив CK7, PAX8, віментин, рецептори естрогенів і прогестерону в залозах і стромі, що є характерним для ендометріозу. Ознаки малігнізації були відсутніми навіть у більш глибоких гістологічних зрізах. Проте, враховуючи великі розміри новоутворення, на підставі лише гістологічного дослідження зразків виключити злоякісний процес було неможливо. Комп'ютерна томографія живота й таза показала збільшену матку з нерівномірним контрастуванням, ректосигмоїдне потовщення з нерівномірним контрастуванням, а також множинні однаково контрастовані вузлові м'якотканинні вогнища в брижі сигмоподібної кишки і параректальній жировій клітковині. За даними комп'ютерної томографії грудної клітки ознак метастазів у легенях не виявлено.

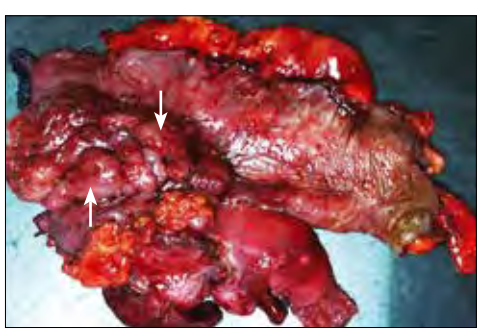


Рис. 2. Новоутворення, видалене з ректосигмоїдного відділу (13×7×4 см). Стрілками позначений поліпозний ендометріоз слизової оболонки товстої кишки

Пацієнтці було виконано експлораторну лапаротомію з видаленням ректосигмоїдної маси, проктосигмоїдектомію з низьким тазовим анастомозом і формуванням проксимальної петльової ілеостоми, тотальну абдомінальну гістеректомію і двосторонню сальпінгооваріектомію. Видалений матеріал являв собою масу розміром 13×7×4 см, що містила слизову оболонку товстої кишки (рис. 2). Ендометріоз розповсюджувався на шийку матки і тканину між маткою і кишечником. Гістологічне дослідження видаленого матеріалу виявило ендометріоїдні залози і строму без атипії та вогнища простої гіперплазії і слизової метаплазії, що відповідало діагнозу поліпоїдного ендометріозу без злоякісної трансформації (рис. 3). У післяопераційному періоді пацієнтку двічі госпіталізували для дренування абдомінального серединного вертикального розрізу накладанням вакуумної пов'язки і лікування поверхневого целюліту навколо ілеостоми, який розвинувся внаслідок негерметичного з'єднання між стомним мішком і шкірою. Інші ускладнення не відзначалися.

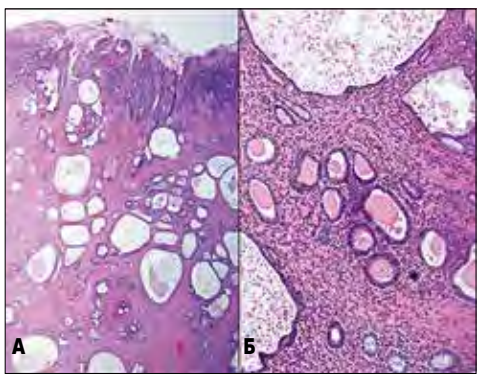


Рис. 3. Мікроскопія з великим збільшенням. А – кістозно розширені залози під слизовою оболонкою товстої кишки. Б – ендометріоїдні залози, що мають доброякісний вигляд, і строма без атипії

Поліпоїдний ендометріоз – рідкісний стан, який важко діагностувати на підставі лише ендоскопії і дослідження біопсійного матеріалу. Це захворювання асоціюється з різноманітними неспецифічними ендоскопічними знахідками, зокрема поліпоїдними утвореннями від невеликих пласких поліпів до масивних поліпів на ніжці сіро-білого, рожево-червоного або жовто-коричневого забарвлення, іноді кістозних або геморагічних. Ці новоутворення часто піддаються хірургічній резекції через те, що їх важко відрізнити від злоякісного процесу.

Список літератури знаходиться в редакції.

Han K., Li X., Bhargava R. et al. Polypoid Endometriosis Presenting as a Colonic Mass. ACG Case Rep J 2017; 4: e39.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

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

Здоров'я України

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – XXI СТОРІЧЧЯ»
35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»
89326

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»
37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»
37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»
37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»
37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»
37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ПЕДІАТРІЯ»
37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»
37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ, АНДРОЛОГІЯ»
86683

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»
49561

НАШ САЙТ:
www.health-ua.com

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

У середньому понад 8000 відвідувань на день

ЄНАТ 400

натуральний* вітамін Є 400 МО

Натуральне-
завжди більш
бажане!

РП №9439/01/01 від 18.03.2014

* Під словом "натуральний" мається на увазі- D-альфа-токоферил ацетат

Ефективний шлях відновлення антиоксидантного потенціалу

11-12 травня 2017 р. на базі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за підтримки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», ГО «Асоціація акушерів та гінекологів України», Асоціації педіатрів України та Української асоціації медичних освітніх симуляційних технологій відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки». У рамках цього масштабного заходу свої доповіді представили провідні вітчизняні науковці, а також гості з Польщі та Білорусії, одночасно працювали кілька секцій з гінекології, акушерства та педіатрії, було проведено унікальні симуляційні тренінги. Учасники конференції мали можливість ознайомитись із цікавими стендовими доповідями, взяти участь у наукових дискусіях стосовно основних шляхів поліпшення репродуктивного здоров'я жінки.

На стан жіночої репродуктивної системи впливає багато різних факторів, однак її репродуктивне здоров'я залежить передусім від низки внутрішньоклітинних біохімічних процесів, зокрема від стану антиоксидантної системи. Так, актуальність проблеми зміщення рівноваги між активними формами кисню та вільними радикалами мотивує науковців до пошуку шляхів відновлення внутрішньоклітинного молекулярного гомеостазу. Незважаючи на той факт, що оксидативний стрес є обов'язковим компонентом неспецифічного імунітету, зокрема фагоцитозу, постійне переважання процесів вільнорадикального окиснення може спровокувати пошкодження найбільш вразливих і чутливих клітин жіночої репродуктивної системи. Саме тому одним із нагальних питань у збереженні, підтриманні та відновленні жіночого репродуктивного потенціалу є вибір високоефективного та безпечного методу профілактики та лікування такого серйозного порушення внутрішньоклітинного молекулярного гомеостазу.

Одним із найбільш оптимальних методів корекції цього патологічного стану є призначення антиоксидантних препаратів, зокрема токоферолу (вітаміну Е). Його важливе значення розглянула у своїй доповіді **завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Віра Іванівна Пирогова.**

Згідно з загальновживаним визначенням, оксидативний стрес – це стан організму, за якого спостерігається порушення в біологічній системі антиоксидантів та оксидантів зі зміщенням концентраційної рівноваги у бік останніх. Дисбаланс між синтезованими та детоксифікованими активними формами кисню та вільними радикалами спричиняє дія стрес-факторів, походження яких не завжди вдається встановити. З одного боку, оксидативний стрес – це відображення захисної реакції організму на вплив негативного фактора, а з іншого, – патогенетична ланка багатьох захворювань. Цей процес відіграє головну роль у розпізнаванні та посиленні стрес-сигналів, внаслідок чого запускається програмована загибель клітини. Саме на цій властивості вільних радикалів ґрунтується їх ототожнення із «гормонами» чи «регуляторами» стресу.

Біохімічним еквівалентом дистресу є інтенсифікація процесів окиснення та утворення пероксидів ліпідів. За рахунок наявності в молекулі вільного радикала одного чи двох неспарених електронів ці сполуки вступають у хімічну реакцію з нейтральними клітинами, що призводить до їх пошкодження чи руйнації.

Дисбаланс у антиоксидантній та оксидантній системі здебільшого стає причиною розвитку серйозної патології репродуктивної системи жінки (полікістозу яєчників, ендометріозу, безпліддя), а також станів, асоційованих із порушенням перебігу вагітності (прееклампсії, невиношування вагітності, дисфункції плаценти). Слід наголосити, що радикально-окислювальні реакції впливають на процеси клітинної проліферації, пухлинної трансформації та апоптоз. Сприятливими факторами розвитку оксидативного стресу є погана екологічна обстановка, наявність шкідливих звичок та ожиріння, нераціональне харчування, прийом деяких лікарських препаратів.

Запальні захворювання органів репродуктивної системи супроводжуються розвитком гіпоксії та ішемії в тканинах, що провокує активацію реакції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), у результаті якої утворюються простагландини та їх похідні – тромбоксани і простацикліни. Кінцевим продуктом ПОЛ є малоновий діальдегід – інгібітор простацикліну. Накопичення останнього метаболіту сприяє агрегації тромбоцитів та порушенню мікроциркуляції, внаслідок чого запускається атероматозний процес. За умов зниженого антиоксидантного потенціалу клітини ПОЛ призводить до нерегульованої окислювальної модифікації білків і втрати їх біологічної активності, появи нових антигенів і запуску автоімунних процесів. Таким чином, ці біохімічні реакції утворюють «зачароване коло», яке необхідно розімкнути шляхом впливу на його основний компонент – оксидативний стрес (рис. 1).

Враховуючи етіопатогенетичні механізми розвитку оксидативного стресу, основним завданням лікарів у таких випадках є відновлення рівноваги між вільнорадикальними процесами та антиоксидантною системою за допомогою специфічних біоокислювачів (антиоксидантів) – речовин, які за відносно низької концентрації пригнічують або повністю припиняють окиснення субстрату.

У сучасній клінічній практиці як біоокислювач широко застосовують жиророзчинний мембранопротектор – токоферол (вітамін Е). Він стимулює підвищення рівня природних ліпідних антиоксидантів шляхом взаємодії з гідроксильним радикалом, інактивації супероксидних та інгібування ліпідних радикалів. Токоферол сприяє збереженню активності мембранозв'язаних ферментів клітинних мембран, захищає клітини від токсичної дії озону. Для досягнення цільового ефекту при призначенні цього антиоксиданта необхідно враховувати деякі його особливості.

«Вітамін Е» – це загальна назва речовин, представників групи токоферолів і токотрієнолів. Альфа-токоферол – це синтетична сполука, яка належить до істинних антиоксидантів, так званих пасток вільних радикалів, вона локалізується в ліпопротеїдних комплексах клітинних мембран. До складу натурального вітаміну Е входять α-, β-, γ- і δ-токофероли, кожен з яких має різні антиоксидантні властивості. Згідно з даними досліджень, застосування ізольованої α-одиниці збільшує потребу організму в інших ізомерах цієї сполуки. Враховуючи це, при виборі медикаментозної терапії з метою корекції балансу в оксидантній та антиоксидантній системі необхідно розрізняти синтетичний (маркування DL) і натуральний (маркування D) вітамін Е, надаючи перевагу останньому.

Особливу увагу слід приділити якісному представнику засобів натурального вітаміну Е – препарату **Енат 400** (Mega Lifesciences Ltd.), до складу якого входить 400 МО D-α-токоферолу ацетату. Цей антиоксидант не синтезується в людському організмі. Єдиним джерелом його надходження є продукти харчування, споживаючи які, людина не завжди отримує необхідну кількість мікронутрієнту (добова потреба вітаміну Е для дорослої людини коливається у межах від 30 до 400 МО). Лікувальні дози є значно вищими і становлять від 600 до 1600 МО. Основним компонентом препарату є соєва олія, яка містить одиничні унікальні стереоізомери D-α-токоферолу. Синтетичні препарати вітаміну Е отримують шляхом специфічної хімічної реакції, в результаті якої синтезують 8 стереоізомерів, серед яких лише 12,5% – це D-форма α-токоферолу. Решта ізомерів мають різну біологічну активність, яка становить від 21 до 90%. Лікарський засіб **Енат 400** значно довше утримується в тканинах організму, а його реальна біодоступність удвічі вища порівняно із синтетичними аналогами.

Продовження на стор. 44.

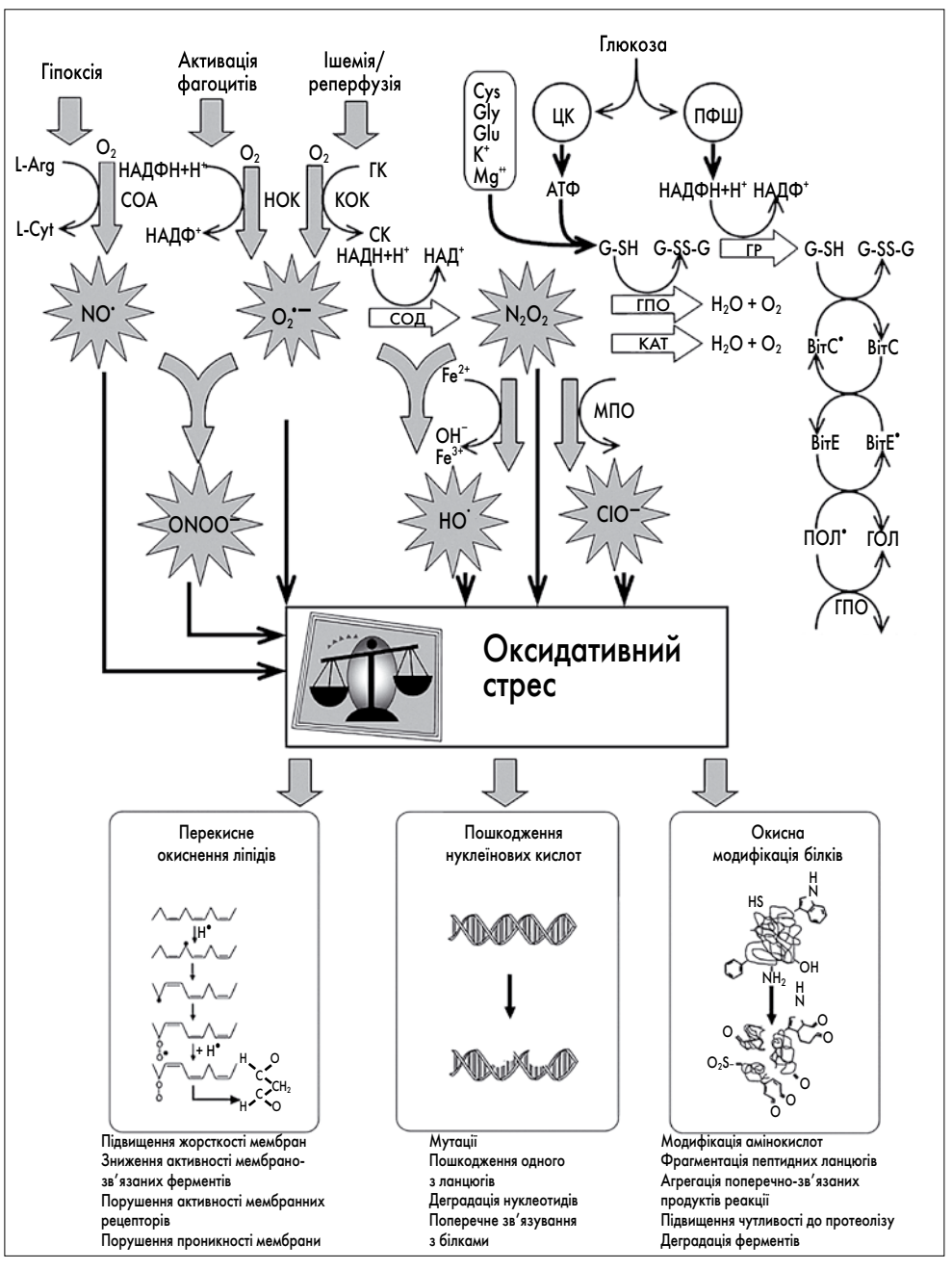


Рис. 1. Активація вільнорадикального метаболізму та його наслідки за критичного стану

Примітки: Cys – цистеїн; Glu – глютамінова кислота; Gly – гліцин; G-SH, G-SS-G – відновлена та окиснена форми глутатіону; L-Arg – L-аргінін; L-Cut – L-цитрулін; АТФ – аденозинтрифосфат; ВітЕ – токоферол; ВітС – аскорбінова кислота; ГК – гіпоксантин; ГОЛ – гідропероксид ліпіду; ГПО – глутатіонпероксидаза; ГР – глутатіонредуктаза; КАТ – каталаза; КОК – ксантиноксидаза; МПО – мієлопероксидаза; НОК – НАДФН-оксидаза; ПОЛ – пероксид ліпіду; ПФШ – пентозофосфатний шунт; СК – сечова кислота; СОА – синтетаза оксиду азоту; СОД – супероксиддисмутаза; ЦК – цикл Кребса.

Ефективний шлях відновлення антиоксидантного потенціалу

Продовження. Початок на стор. 43.

Застосування природного вітаміну Е виправдане для корекції запальних захворювань органів репродуктивної системи та лікування безпліддя. На молекулярному рівні α-токоферол є основним мембранним антиоксидантом, який забезпечує оптимальні умови для функціонування рецепторів зовнішньої клітинної оболонки, ферментних структур і реалізації міжклітинного транспорту.

Вагітність – це особливий стан жіночого організму, за якого підвищується потреба в антиоксидантах для ефективної протидії оксидативному стресу. Надмірні радикально-окислювальні реакції провокують пошкодження та апоптоз клітин. Недостатня антиоксидантна здатність матері та плода може стати причиною передчасного розриву навколоплідних оболонок, розвитку плацентарної дисфункції, синдрому затримки розвитку плода, передчасних пологів, народження дитини із вродженими вадами розвитку. Цей дефіцитний стан становить велику загрозу для нормального розвитку плода, підвищуючи ризики ускладнень неонатального періоду: бронхолегеневої дисплазії, ретинопатії недоношених, некротизуючого ентероколіту, перивентрикулярної лейкомаляції.

До груп високого ризику розвитку оксидативного стресу під час вагітності належать жінки з хронічним ендометритом, урогенітальними інфекціями, запальними захворюваннями сечовидільної системи та екстрагенітальною патологією. Окрім цього, препарат **Енат 400** під час вагітності необхідно призначати при загрозі викидня та передчасних пологів, наявності ретрохоріальної гематоми, бактеріального вагінозу, плацентарної дисфункції, інфекції сечовидільних шляхів та як засіб профілактики прееклампсії.

З метою вивчення ефективності природного вітаміну Е робоча група кафедри акушерства, гінекології та перинатології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького провела дослідження за участю 170 жінок із високим ризиком розвитку оксидативного стресу та пацієнток із патогенетично обґрунтованою необхідністю призначення антиоксидантної терапії. Основна група (n=100) отримувала комплексне лікування з призначенням препарату **Енат 400** по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 14 днів та мікронізованого прогестерону по 100 мг вагінально 2 рази на добу. Група порівняння (n=45) отримувала класичну терапію (відповідно до сучасних нормативних документів) без використання препаратів α-токоферолу. Контрольна група складалася з 25 здорових жінок без соматичної та гінекологічної патології. Як продемонстровано на рисунках 2 та 3, в результаті проведеного лікування, за даними лабораторного дослідження, у пацієнток основної групи встановлено достовірне зниження продуктів вільнорадикального каскаду (дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду) та підвищення активності антиоксидантної системи (оцінка здійснювалася за рівнем глутатіонредуктази еритроцитів і плазми крові). При цьому схема терапії з включенням препарату **Енат 400** дозволила досягнути пролонгації вагітності до 37-38 тижнів у 82% жінок, на 26% зменшити кількість випадків анемії, на 41% знизити ризик розвитку плацентарної дисфункції та на 39% – прееклампсії.

Отже, оксидативний стрес – це важлива етіопатогенетична ланка у процесі порушення нормальної функції репродуктивної системи жінки та фізіологічного перебігу вагітності. Відновлення оксидативного потенціалу клітин організму дозволяє створити сприятливі умови для виношування плода, знизити ризик розвитку ускладнень під час вагітності та в неонатальний період.

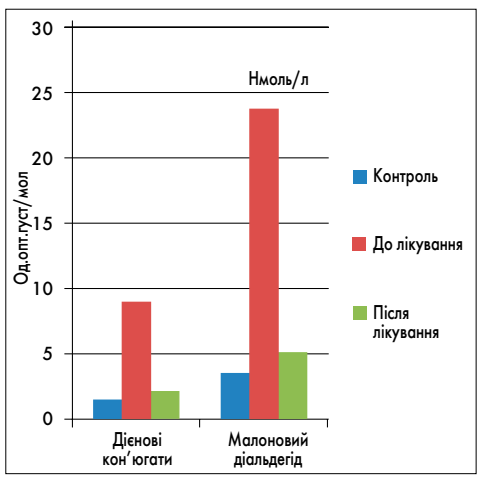


Рис. 2. Рівень основних продуктів вільнорадикального каскаду

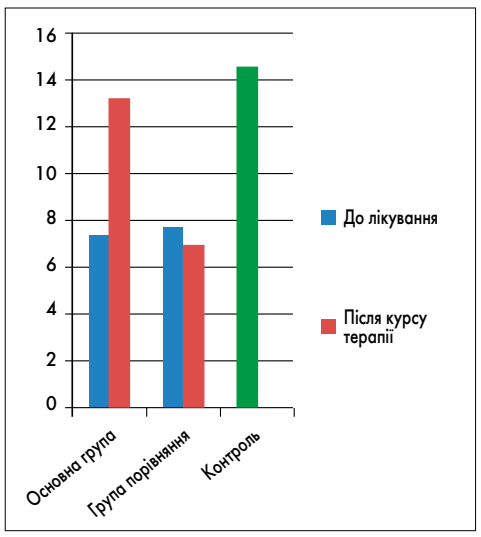


Рис. 3. Активність антиоксидантної системи за рівнем глутатіонредуктази крові (мкмоль/л)

Препарат натурального вітаміну Е Енат 400 – це високоефективний лікарський засіб у протидії оксидативному стресу у вагітних, що підтверджують результати зарубіжних та вітчизняних досліджень. Застосування цього препарату в комплексному лікуванні гінекологічної та акушерської патології сприяє нормалізації біохімічних показників крові, зниженню ризиків розвитку захворювань репродуктивної системи жінки та покращує подальші прогнози вагітності та здоров'я майбутньої дитини.

Підготувала ***Ілона Цюпа***

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество .....

.....

.....

Специальность, место работы .....

.....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом. .....

раб. .....

моб. .....

E-mail: .....

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

Подпись _____

Нам важно знать ваше мнение!

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

.....

Назовите три лучших материала номера .....

1. .....

2. .....

3. .....

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

.....

.....

.....

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть? .....

.....

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

На какую тему? .....

.....

Является ли наше издание эффективным для повышения вашей врачебной квалификации? .....

Подольський В.В., к. мед. н., завідувач відділення проблем здоров'я жінки фертильного віку;
Подольський В.В., д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Сучасні погляди на патогенез змін репродуктивного здоров'я на тлі порушень вегетативного гомеостазу у жінок із соматоформними захворюваннями

Подольський В.В.

Подольський В.В.

Стан репродуктивного здоров'я жінок найкраще характеризує рівень розвитку суспільства, адже від нього залежить здоров'я майбутніх поколінь. Охорона здоров'я як найвищої суспільної та особистісної цінності є пріоритетом держави. Здоров'я нації значною мірою впливає на економічний, соціальний та культурний розвиток країни, тому його забезпечення є питанням національної безпеки та важливим критерієм добробуту держави.

Зміна реалій життя сучасної жінки, зростання її соціальної ролі, крім позитивного загальносуспільного значення, мають і певні негативні наслідки. Насамперед це пов'язано зі значним фізичним, психоемоційним та стресорним навантаженням на жіночий організм. До психоемоційного стресу призводять складні соціально-економічні умови життя, масова міграція населення, інформаційне перевантаження в психологічно значущих сферах діяльності, яке зумовлене політичною, соціально-економічною та морально-етичною дестабілізацію суспільства.

Україна нині переживає чи не найскладніший період її новітньої історії. Протягом останніх років точаться бої, здійснюються терористичні акти, багато людей змушені покинути свої домівки – ці події зумовлюють дуже високий рівень соціальної напруги, що вкрай негативно позначається на здоров'ї жінки внаслідок надмірного стресорного навантаження на її організм.

Вегетативна регуляція – один із основних механізмів адаптації організму до стресогенних умов. Саме тому вивчення клінічних проявів змін вегетативного гомеостазу дає змогу об'єктивно оцінити вплив стресорної реакції на організм, а отже, і на стан репродуктивної системи жінки.

Загальновідомо, що вегетативна нервова система (ВНС) відіграє важливу роль у забезпеченні гомеостазу, здійсненні різних форм фізичної та психічної діяльності, впливає на обмін речовин та регулює діяльність ендокринної системи, задіяна у функціонуванні серцево-судинної, дихальної та інших, найбільш важливих, систем організму.

Така багатофункціональність ВНС в організмі, безумовно, безпосередньо або опосередковано може впливати і на стан репродуктивної системи.

Зміни вегетативного гомеостазу можуть проявлятися у вигляді синдрому вегетативної дисфункції (СВД) та соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи (СДВНС), що, за попередньою класифікацією, відповідає терміну «нейроциркуляторна астенія». СДВНС клінічно проявляється за гіпертонічним, гіпотонічним і кардіальним типом.

Сьогодні серед цілої низки порушень репродуктивного здоров'я жінок особливо актуальними є зміни, спричинені абортами, безпліддям та доброякісними пухлинними захворюваннями матки (лейоміомою матки). Ці різні, на перший погляд, зміни репродуктивного здоров'я пов'язані між собою тісними причинно-наслідковими взаємозв'язками і можуть бути ланками логічного ланцюга послідовного їх розвитку: аборт → безпліддя → лейоміома матки.

Саме тому ми зосередились на дослідженні цих змін репродуктивного здоров'я жінок. Нами було клінічно обстежено 360 жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу (СВД і СДВНС за гіпертонічним, гіпотонічним і кардіальним типом) та змінами репродуктивного здоров'я (безпліддям та лейоміомою матки, розладами, пов'язаними з перенесеним артифіційним абортом). Усі обстежені жінки були розподілені на 4 групи залежно від наявних у них порушень вегетативного гомеостазу у вигляді:

1-ша група – СВД (90 жінок);

2-га група – СДВНС за гіпертонічним типом (90 жінок);

3-тя група – СДВНС за гіпотонічним типом (90 жінок);

4-та група – СДВНС за кардіальним типом (90 жінок).

Окрім цього, жінок фертильного віку кожної групи було розділено на 3 підгрупи залежно від змін їх репродуктивного здоров'я: в 1-шу підгрупу входили ті, котрі перенесли артифіційний аборт (30 жінок); у 2-гу – з безпліддям (30 жінок); у 3-тю – з лейоміомою матки (30 жінок). Контрольну групу склали 30 жінок без порушень вегетативного гомеостазу.

Напрями проведеного нами дослідження були різними:

- епідеміологічні дослідження в популяції жінок фертильного віку;
- клінічні та інструментальні методи дослідження;
- визначення стану вегетативного гомеостазу;
- дослідження психоемоційного здоров'я жінок;
- дослідження біотопів організму;
- визначення стану імунітету;
- аналіз гормональної регуляції менструальної функції;
- генетичні обстеження;
- визначення перекисного окислення ліпідів;
- визначення морфофункціонального стану органів репродуктивної системи.

Продовження на стор. 46.

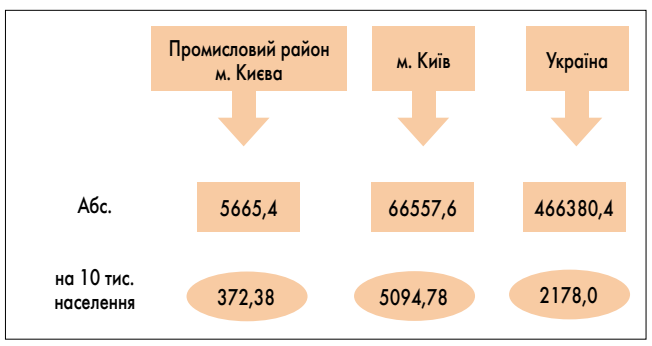


Рис. 1. Показники поширеності вегето-судинної дистонії серед жінок фертильного віку у промисловому районі м. Києва, у м. Києві та в Україні (середній показник за останні 5 років)

Таблиця 1. **Характеристика стану репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку**

Параметр, що характеризує стан репродуктивного здоров'я	Значення (на 1000 обстежених жінок), абс. (%)
Артифіційні аборти	15 (1,5)
Безпліддя	24 (2,4)
Доброякісні пухлини матки (лейоміома)	53 (5,3)

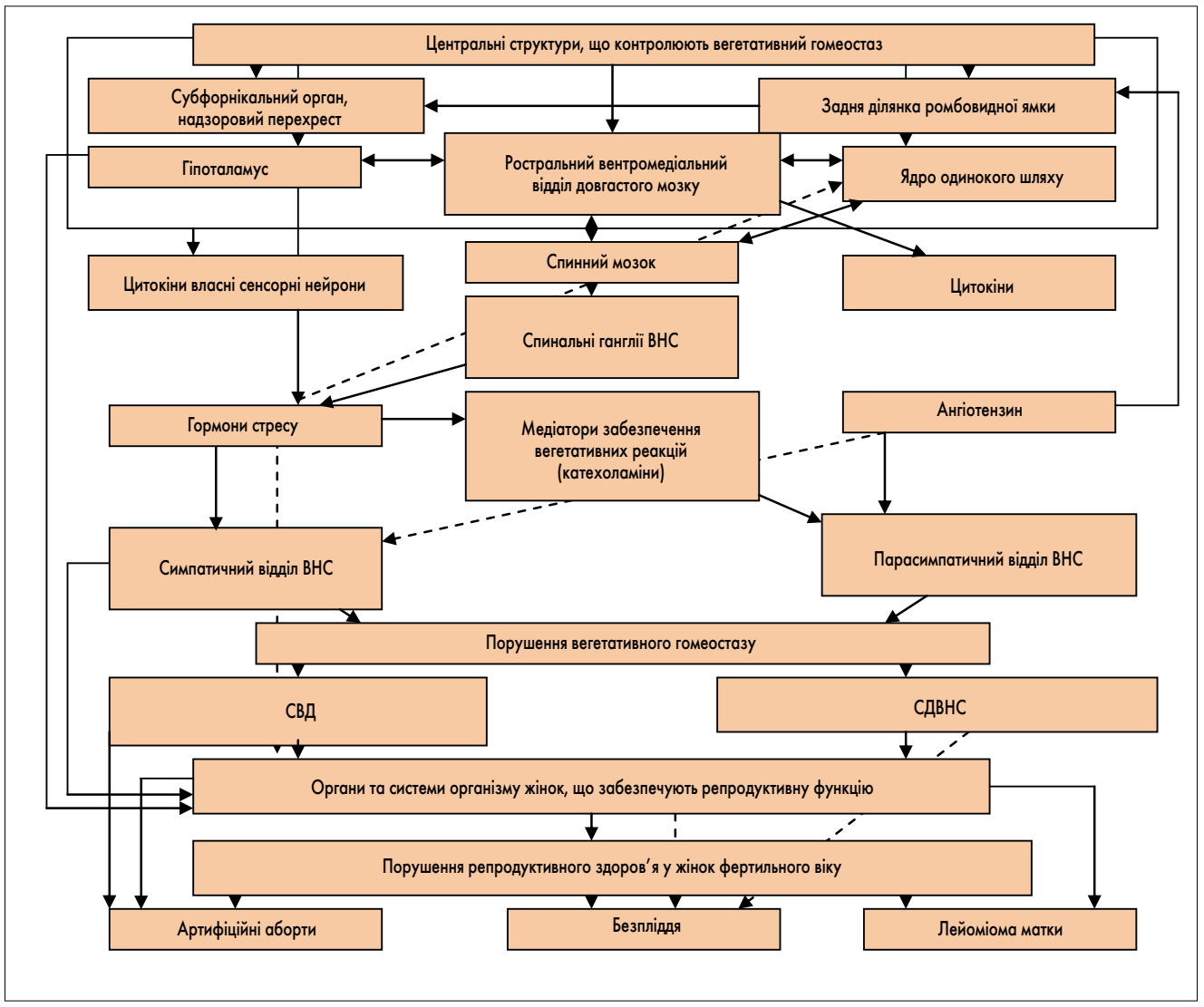


Рис. 2. Схема взаємозв'язків між станом ВНС, механізмами її регуляції (центральними і периферичними) та взаємозв'язків її порушень зі змінами репродуктивного здоров'я у жінок фертильного віку (абортами, безпліддям і лейоміомою матки)

Подольський В.В., к. мед. н., завідувач відділення проблем здоров'я жінки фертильного віку;
Подольський В.В., д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Сучасні погляди на патогенез змін репродуктивного здоров'я на тлі порушень вегетативного гомеостазу у жінок із соматоформними захворюваннями

Продовження. Початок на стор. 45.

Клініко-епідеміологічні дослідження

Дані клініко-епідеміологічних досліджень, клінічної характеристики жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу та аналіз змін стану їх репродуктивного здоров'я у подальшому показали, що, порівняно з даними офіційної статистики, частота таких змін репродуктивного здоров'я, як артифіційні аборти, безпліддя та лейоміома матки, є дещо вищою (табл. 1).

Поширеність вегето-судинної дистонії (ВСД) як прояву порушень вегетативного гомеостазу серед жінок фертильного віку у промисловому районі м. Києва, у м. Києві та в Україні загалом є досить високою (рис. 1). Тому слід визначити патогенетичні механізми розвитку змін репродуктивного здоров'я у жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу.

Дослідження стану вегетативного гомеостазу

Отримані результати дослідження вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я дозволяють стверджувати, що: динаміка показників варіабельності серцевого ритму у жінок, які перенесли аборт, за наявності СДВНС за гіпертонічним та кардіальним типом, вказує на низьку стійкість до змін факторів навколишнього середовища, зокрема до стресорних факторів; поєднання безпліддя і СДВНС за будь-яким типом характеризується переважанням центральних механізмів регуляції серцевого ритму та домінуванням симпатикотонічних впливів, що при зміні зовнішніх чи внутрішніх умов середовища відіграє роль фактора переднавантаження та може бути передумовою розвитку інших порушень гомеостазу.

Поєднання СДВНС за гіпотонічним типом і лейоміоми матки є передумовою вираженого парасимпатичного впливу та переважання гуморального механізму регуляції серцевого ритму, що разом із дисбалансом гормонів також є фактором ризику розвитку стійких порушень нейрогуморальної регуляції. Використання комбінації кардіоінтервалографії та ортостатичної проби дозволило визначити розлади у вегетативному забезпеченні підтримання гомеостазу у жінок досліджуваних груп (табл. 2 і 3).

Результати дослідження стану вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я дозволили створити логічну схему взаємозв'язків між станом ВНС, механізмами її регуляції (центральними і периферичними) та взаємозв'язків її порушень зі змінами репродуктивного здоров'я – з абортами, безпліддям та лейоміомою матки (рис. 2).

Дослідження психоемоційного здоров'я жінок

Аналіз психоемоційного стану жінок показав, що його зміни наявні у жінок зі всіма видами змін репродуктивного здоров'я на тлі порушень вегетативного гомеостазу. Вони характеризуються проявами психоемоційного стресу високого і середнього рівня – дезадаптацією та вираженою особистою і ситуативною занепокоєністю залежно від наявних змін, зниженням резервних можливостей організму.

Дослідження біотопів організму

Якісні та кількісні показники мікрофлори виділень зі статевих шляхів у жінок із СВД при переважанні симпатичних проявів характеризуються незначними концентрацією та частотою стафілококів із патогенними властивостями та ентеробактерій (рис. 3). Концентрація лактобактерій не досягала рівня, який відмічається у здорових жінок.

У групі жінок із СВД за наявності парасимпатичних проявів характерною ознакою порушень мікроекології статевих шляхів є висока частота гарднерельозу (32%) і герпесвірусної інфекції (15%) у поєднанні з представниками умовно-патогенної флори. Дво- та трикомпонентні асоціації умовно-патогенної мікрофлори виявили у 45% пацієнток.

В обстежених жінок із СДВНС за кардіальним типом умовно-патогенні бактерії висівались із низькою частотою та у невеликих концентраціях (рис. 4).

У пацієнток із гіпертонічним і гіпотонічним типом СДВНС показники обсіменіння піхви значно перевищували рівень контамінації статевих шляхів жінок із кардіальним типом захворювання та із СВД. Спостерігалось підвищення частоти виявлення у високих концентраціях грампозитивних коків та ентеробактерій разом із грибами роду *Candida*, які входили до складу три- і чотирикомпонентних асоціацій мікроорганізмів. Асоціативні форми інфікування виявили у 63-65% жінок.

У пацієнток із гіпертонічним та гіпотонічним типом СДВНС спостерігається висока частота

Таблиця 2. **Характеристика вегетативного тонусу у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я на тлі порушень вегетативного гомеостазу (за шкалою М. Вейна)**

Група	Показники вегетативного тонусу							
	Середня сума балів симпатичних проявів, абс.				Середня сума балів парасимпатичних проявів, абс.			
	Група*				Група			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Жінки, які перенесли артифіційний аборт	56,84±3,70	66,12±7,99	48,61±4,88	63,46±4,86	55,96±3,75	46,35±4,61	63,02±6,29	50,77±5,53
Жінки з безпліддям	57,07±3,52	79,27±8,93	42,74±5,6	66,35±6,19	54,59±3,39	33,97±5,61	68,4±6,89	44,04±6,83
Жінки з лейоміомою матки	54,54±3,27	61,41±5,66	26,27±5,66	49,77±3,92	57,26±3,4	50,25±4,98	84,9±7,02	62,66±5,7

**Примітка:*
I група – жінки із СВД;
II група – жінки із СДВНС за гіпертонічним типом;
III група – жінки із СДВНС за гіпотонічним типом;
IV група – жінки із СДВНС за кардіальним типом.

Таблиця 3. **Оцінка вегетативних показників у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я на тлі порушень вегетативного гомеостазу**

Група	Показники вегетативного тонусу							
	Середнє значення вегетативного індексу Кердо				Середнє значення хвилинного об'єму крові, мл/хв			
	Група				Група			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Жінки, які перенесли артифіційний аборт	0,47±0,29	7,53±1,34	–2,44±1,07	2,26±1,43	2822,74±210,57	2705,57±220,43	2850,79±209,34	2791,77±209,51
Жінки з безпліддям	0,3±0,14	10,16±2,93	-4,76±2,99	4,53±3,14	2793,69±203,16	2570,32±215,06	2814,8±205,04	2745,42±206,19
Жінки з лейоміомою матки	–0,24±0,13	5,24±3,32	–9,55±6,46	2,3±1,66	2826,95±208,28	2775,92±234,47	2920,54±253,07	2844,77±220,87

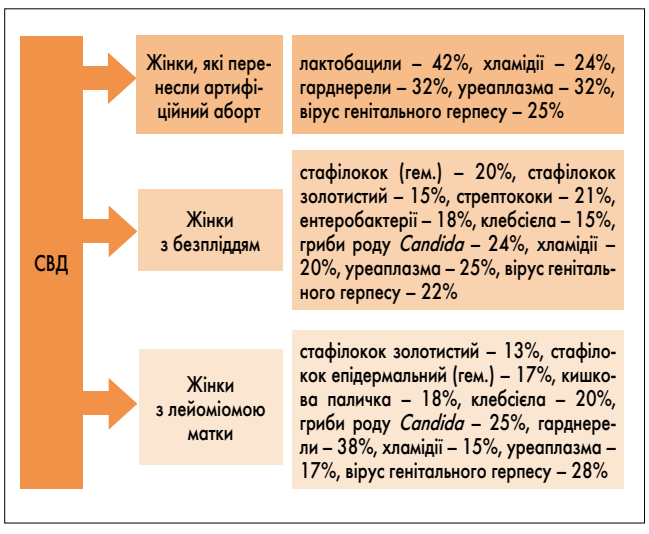


Рис. 3. Якісні та кількісні показники мікрофлори виділень зі статевих шляхів у жінок із СВД

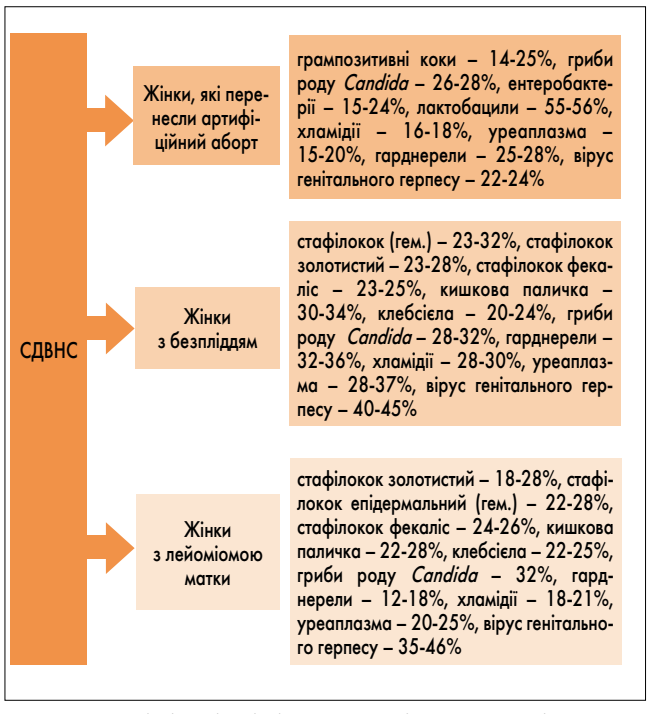


Рис. 4. Якісні та кількісні показники мікрофлори виділень зі статевих шляхів у жінок із СДВНС

вірусу герпесу – 25-29%, гарднерельозу – 38-37% та уреаплазмозу – 32-34%.

Мікроекологія статевих шляхів у жінок, які перенесли артифіційний аборт, у пацієнток із безпліддям та лейоміомою матки з порушеннями вегетативного гомеостазу характеризується більш значними змінами біоценозу піхви.

Збільшення показників бактеріального обсіменіння піхви жінок зі змінами репродуктивного здоров'я і порушеннями вегетативного гомеостазу різними інфекційними агентами свідчить про підвищення у них ризику розвитку запальних захворювань та про доцільність проведення своєчасного бактеріологічного контролю стану мікроекології статевих шляхів.

Імунологічні дослідження

Стрес вкрай негативно впливає на стан різних органів і систем організму. Його наслідками можуть бути, зокрема, порушення вегетативної регуляції, що, у свою чергу, може призводити до змін в імунній системі організму.

Аналіз показників імуноглобулінів сироватки підтвердив підвищення рівнів IgG в обстежених жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним та кардіальним типом (табл. 4).

У всіх жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та СДВНС рівні імуноглобуліну А були підвищеними, що вказує на наявність патогенетичного механізму контролю концентрації прозапальних хемокінів у тканинах організму.

Рівні імуноглобуліну М були підвищеними у жінок із гіпотонічним та гіпертонічним типом СДВНС.

Суттєві відмінності встановлено відносно рівнів фактору некрозу пухлин (ФНП). Підвищення рівнів ФНП спостерігалося частіше у жінок із СДВНС за гіпертонічним та гіпотонічним типом.

Таким чином, отримані результати дослідження підтверджують значення прозапальних цитокінів, зокрема ФНП, у розвитку дисфункції ВНС.

У жінок із СДВНС за гіпертонічним типом, які перенесли артифіційний аборт, концентрація ФНП була найвищою серед жінок з іншими змінами репродуктивного здоров'я (табл. 5). У жінок із безпліддям та із усіма зазначеними порушеннями вегетативного гомеостазу спостерігалося підвищення концентрації кардіоліпінових та антифосфадилсеринових антитіл. Підвищення концентрації ФНП як наслідок апоптозу, викликаного патогенною репрезентацією кардіоліпіну та фосфадилсерину, є вторинною реакцією імунної системи при виявленому підвищенні концентрації специфічних антитіл. Таким чином, підвищення рівня антикардіоліпінових і антифосфадилсеринових антитіл може бути ознакою тривалого оксидативного стресу, який пов'язаний насамперед із порушеннями вегетативного гомеостазу.

Поєднання змін репродуктивного здоров'я жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу супроводжуються значними змінами регуляторних механізмів менструальної функції.

Гормональні дослідження

У жінок із безпліддям та лейоміомою матки незалежно від типу вегетативної дисфункції концентрації гонадотропних гормонів достовірно знижуються у I фазу менструального циклу при незміненій або підвищеній секреції у II фазу, що призводить до одноманітності секреції гонадотропних гормонів упродовж менструального циклу. Найнижчі концентрації фолікулостимулюючого гормону визначено в сироватці крові у жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу, які перенесли артифіційний аборт. Концентрація лютеїнізуючого гормону у таких жінок відповідала показникам контрольної групи у II фазу менструального циклу.

Концентрація пролактину (Прл) у більшості жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу незалежно від змін репродуктивного здоров'я не відрізнялася від значень відповідного показника у жінок без порушень вегетативного гомеостазу (контрольна група). Виняток становили жінки із СДВНС за кардіальним типом, у яких секреція гормону достовірно знижувалася, проте значення усіх показників були в межах референтної норми для використаних діагностичних тест-систем.

Безпліддя у жінок із СДВНС супроводжується достовірним зниженням концентрації Прл і тенденцією до підвищення секреції естрадіолу (Е2) у II фазу менструального циклу. Найбільш значні зміни біосинтезу гормонів яєчника спостерігаються у жінок із СДВНС за гіпотонічним типом та з безпліддям, які проявляються достовірним підвищенням концентрації Е2 та Прл у I фазі циклу та зниженням секреції Прл у II фазу менструального циклу. Це може сприяти порушенню процесів фолікулогенезу, овуляції та формування жовтого тіла.

За наявності у жінки лейоміоми матки в поєднанні з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СВД та СДВНС гормональні зміни відповідають змінам у жінок із безпліддям, проте ступінь їх вираженості відрізняється. Концентрація Е2 у сироватці крові у II фазу менструального циклу достовірно збільшується незалежно від клінічних проявів СДВНС, що разом із зниженням концентрації Прл у крові забезпечує стан гіперестрогенії (абсолютної та відносної) у таких пацієнток. Найбільш істотні гормональні зміни визначено у жінок із СДВНС за гіпотонічним типом, найменш виражені – у жінок із СВД.

Значення показників концентрації Е2 та Прл у сироватці крові у жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу, які перенесли артифіційний аборт, варіюють у широкому діапазоні, що значною мірою залежить від гормональних змін, пов'язаних із перерваною вагітністю. Концентрація тестостерону у сироватці крові у всіх жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу незалежно від змін репродуктивного здоров'я помірно знижується порівняно з показниками у жінок контрольної групи, проте перебуває в межах референтної норми для використаних діагностичних тест-систем.

У жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СВД та СДВНС за гіпертонічним типом простежується чітко виражена тенденція до збільшення концентрації кортизолу в сироватці крові за наявності безпліддя та лейоміоми матки порівняно з показниками у жінок без порушень вегетативного гомеостазу (контрольна група). Особливо високі показники кортизолу визначено у жінок із СВД, які перенесли артифіційний аборт. Зміни вегетативного гомеостазу у жінок у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом супроводжуються зниженням секреції кортизолу, достовірним

Продовження на стор. 48.

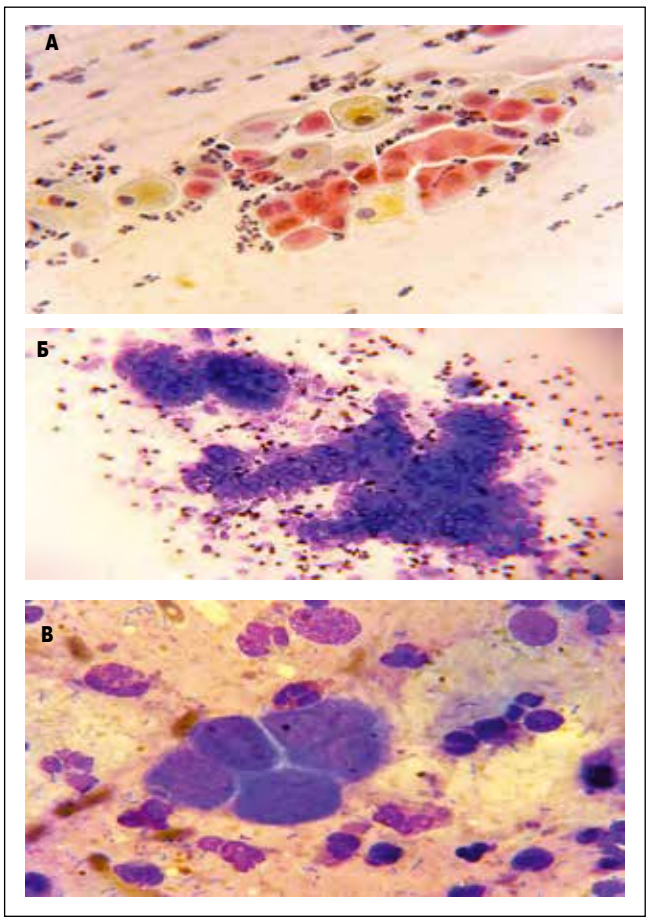


Рис. 5. Дослідження цитологічних мазків за Папаніколау в жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та порушеннями вегетативного гомеостазу

А. Мазок із цервікального каналу жінки з СДВНС за гіпертонічним типом із безпліддям. Пласт клітин багатошарового плоского епітелію з атипією ядер та вираженим дискаріозом (легка дисплазія шийки матки – CIN 1). Забарвлення за Папаніколау. Ок. 10, об. 40.
Б. Мазок із цервікального каналу жінки з СДВНС за гіпотонічним типом та безпліддям. Пласти проліферуючих клітин залозистого епітелію. Забарвлення за Папаніколау. Ок. 10, об. 40.
В. Мазок із цервікального каналу жінки з СВД та лейоміомою матки. Група атипових клітин багатошарового плоского епітелію (помірна дисплазія шийки матки – CIN 2 (HSIL)). Забарвлення за Романовським-Гімзе. Ок. 10, об. 90.

Таблиця 4. **Концентрація цитокінів та імуноглобулінів у сироватці крові у жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС**

Група	Показники				
	МСР-1, пг/мл	ФНП, пг/мл	IgG, г/л	IgA, г/л	IgM, г/л
Жінки з СДВНС за гіпертонічним типом	25,6±4,4	148,1±67,7	14,4±1,1	3,2±0,3	1,75±0,3
Жінки з СДВНС за гіпотонічним типом	46,5±29,2	37,6±18,1	13,8±1,0	3,4±0,3	1,6±0,2
Жінки з СДВНС за кардіальним типом	40,6±22,0	25,8±6,8	15,3±1,1	2,7±90,3	1,5±0,2
Жінки без порушень вегетативного гомеостазу (контрольна група)		27,6±10,8	11,0±0,6	1,8±0,2	0,9±0,1
p*		2-1=0,05 1-4<0,02	3-4<0,03 1-4<0,05	2-4<0,01 3-4<0,01 1-4<0,01	2-4<0,01 1-4<0,02

Примітка: p – достовірність різниці показників між групами жінок із СДВНС за гіпертонічним типом (I), з СДВНС за гіпотонічним типом (II), з СДВНС за кардіальним типом (III) та жінок без порушень вегетативного гомеостазу (IV), при p<0,05.*

Таблиця 5. **Рівні цитокінів та антифосфоліпідних антитіл у сироватці крові у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом**

Група	Показники		
	Антикардіоліпінові антитіла, мкг/мл	Антифосфатидилсеринові антитіла, мкг/мл	ФНП, пг/мл
Жінки, які перенесли артифіційний аборт	8,1±1,7	3,87±0,6	39,9±5,6
Жінки з безпліддям	9,4±1,2	4,3±0,9	33,7±5,1
Жінки з лейоміомою матки	6,8±1,4	3,1±0,7	45,6±5,9
Жінки без порушень вегетативного гомеостазу (контрольна група)	1,2±0,1	1,3±0,2	27,6±10,8
p I та IV	<0,05	<0,05	<0,05
p II та IV	<0,04	<0,04	<0,04
p III та IV	<0,04	<0,04	<0,05

Примітка: p – достовірність різниці показників між групами жінок із СДВНС за гіпертонічним типом, які перенесли артифіційний аборт (I), з безпліддям (II), із лейоміомою матки (III) та жінок без порушень вегетативного гомеостазу (IV), при p<0,05.

Подольський В.В., к. мед. н., завідувач відділення проблем здоров'я жінки фертильного віку;
Подольський В.В., д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Сучасні погляди на патогенез змін репродуктивного здоров'я на тлі порушень вегетативного гомеостазу у жінок із соматоформними захворюваннями

Продовження. Початок на стор. 45.

при безплідді. У жінок із СДВНС за гіпотонічним типом, які перенесли артифіційний аборт, відмічалася лише тенденція до зниження концентрації кортизолу, а у жінок цієї групи з лейоміомою матки змін не виявлено. Враховуючи вазоконстрикторну дію цього гормону, одержані дані свідчать про можливу участь кортизолу в розвитку порушень вегетативного гомеостазу. Таким чином, зміна взаємозв'язків стрес-асоційованих гормонів в організмі жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу погіршує стан їх репродуктивного здоров'я.

Особливості змін гормонального балансу в обстежених жінок залежать від наявних у них типу порушень вегетативного гомеостазу та змін репродуктивного здоров'я.

Дослідження концентрації гормонів гіпофізу і статевих гормонів показало недостатність II фази менструального циклу та переважання вироблення гормонів I фази циклу.

Генетичні обстеження

Сьогодні загальні методи молекулярної медицини знаходять своє місце у клінічній практиці, розширюють діагностичні можливості та допомагають вирішувати питання щодо профілактичних заходів. Можливість генетичної зумовленості порушень стану репродуктивного здоров'я потребує поглибленого вивчення. Вплив шкідливих факторів і факторів довкілля на організм жінки може бути генетично детермінованим, тому ми дослідили епігенетичні фактори, що можуть впливати на стан здоров'я жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та порушеннями вегетативного гомеостазу.

На стан здоров'я жінок фертильного віку в сучасних умовах впливають різні фактори ризику, більшість з яких належать до епігенетичних факторів.

Результати досліджень показали, що у жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу до епігенетичних факторів ризику розвитку таких порушень належать: тютюнопаління, зловживання алкоголем, надмірне вживання психотропних засобів і ліків.

Зміни репродуктивного здоров'я у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу розвиваються внаслідок дії багатьох епігенетичних факторів, які в поєднанні з поліморфізмом генів можуть брати участь у виникненні цих змін, якщо жінка перенесла артифіційний аборт, має безпліддя або лейоміому матки.

Генотипічне тестування жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я дозволило вперше визначити частоту поширення делеційного поліморфізму гена Глутатіон-S-трансферази *(GSTM1*) та інерційно-делеційного поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту (*ACE)* у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я у вигляді безпліддя та лейоміоми матки в українській популяції.

За його результатами виявлено схожі генетичні особливості у розвитку порушень фертильності у жінок репродуктивного віку зі змінами репродуктивного здоров'я у вигляді безпліддя та лейоміоми матки на тлі порушень вегетативного гомеостазу.

Комбінація генотипів *ID(ACE)/allele (GSTT1)/ del(GSTM1*) збільшує ризик розвитку безпліддя у жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу майже у 13 разів (χ^2=18,52, p<0,001, співвідношення шансів – СШ – 12,75; 95% довірчий інтервал – ДІ – 3,72-23,67).

У жінок, які перенесли артифіційний аборт і мали делеційний поліморфізм гена *GSTM1*, генотипи *ID, DD* гена *ACE,* частіше виявляли порушення вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним та кардіальним типом.

Розподіл поліморфних варіантів генів у обстежених жінок виявив закономірності, пов'язані з впливом генів на показники артеріального тиску, що стосувалося переважно жінок із СДВНС за гіпертонічним та гіпотонічним типом. У жінок, які перенесли артифіційний аборт і мали делеційний поліморфізм гена *GSTM1,* генотипи *ID, DD* гена ACE, частіше виявляли порушення вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним та кардіальним типом.

У ході дослідження також були з'ясовані особливості розподілу генотипів поліморфізму гена ФНП у тканинах репродуктивних органів, виділених під час оперативних втручань у жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я (табл. 6).

Результати проведених генетичних досліджень свідчать про збільшення частоти генотипів GG і GA поліморфної G-308A гена ФНП у жінок із безпліддям і порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС порівняно з жінками з безпліддям за наявності СВД.

Таблиця 6. **Розподіл генотипів гена ФНП (*G-308A*) у жінок фертильного віку з безпліддям та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СВД і СДВНС**

Група	Генотипи гена ФНП (*G-308A*)		
	GG **(%)**	***GA*** **(%)**	***AA*** **(%)**
Жінки з первинним безпліддям і СВД	44,1	15,8	5,3
Жінки з вторинним безпліддям і СВД	35,3	17,4	4,3
Жінки з первинним безпліддям і СДВНС	78,9	32,4	23,5
Жінки з вторинним безпліддям і СДВНС	78,3	35,3	29,4

Таблиця 7. **Розподіл генотипів гена ФНП (*G-308A*) у жінок фертильного віку з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СВД і СДВНС**

Група	Генотипи гена ФНП (G-308A)		
	GG **(%)**	***GA*** **(%)**	***AA*** **(%)**
Жінки з СВД та лейоміомою матки	21,1	–	–
Жінки з СДВНС та лейоміомою матки	73,7	5,3	–

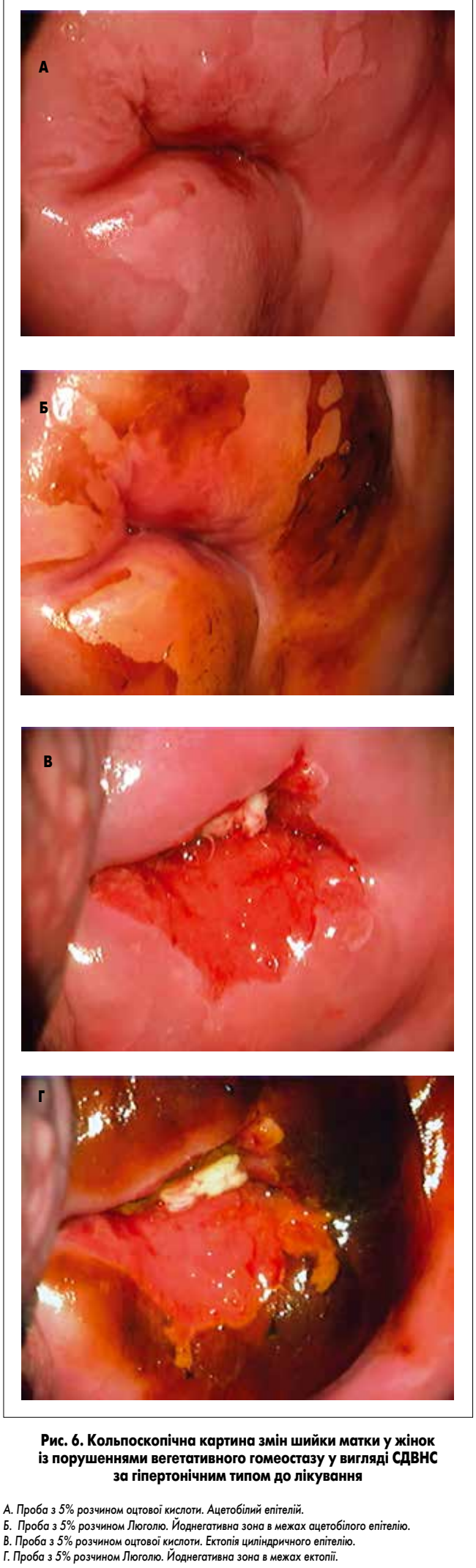


Рис. 6. Кольпоскопічна картина змін шийки матки у жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом до лікування

А. Проба з 5% розчином оцтової кислоти. Ацетобілий епітелій.
Б. Проба з 5% розчином Люголю. Йоднегативна зона в межах ацетобілого епітелію.
В. Проба з 5% розчином оцтової кислоти. Ектопія циліндричного епітелію.
Г. Проба з 5% розчином Люголю. Йоднегативна зона в межах ектопії.

Отримані результати дослідження вказують на наявність можливого взаємозв'язку між гомозиготним носійством поліморфізму гена ФНП і проявами порушень вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС у жінок із лейоміомою матки (табл. 7).

Виявлення поліморфізму гена ФНП у жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу і змінами репродуктивного здоров'я свідчить про наявність генотипових передумов для виникнення неспецифічної імунної відповіді та розвитку гіперпластичних процесів за наявності безпліддя та лейоміоми матки.

Результати дослідження поліморфізму гена ФНП дозволяють провести паралелі між генетичними та імунологічними дослідженнями щодо його ролі в патогенезі розвитку як змін репродуктивного здоров'я, так і порушень вегетативного гомеостазу у жінок із цією патологією.

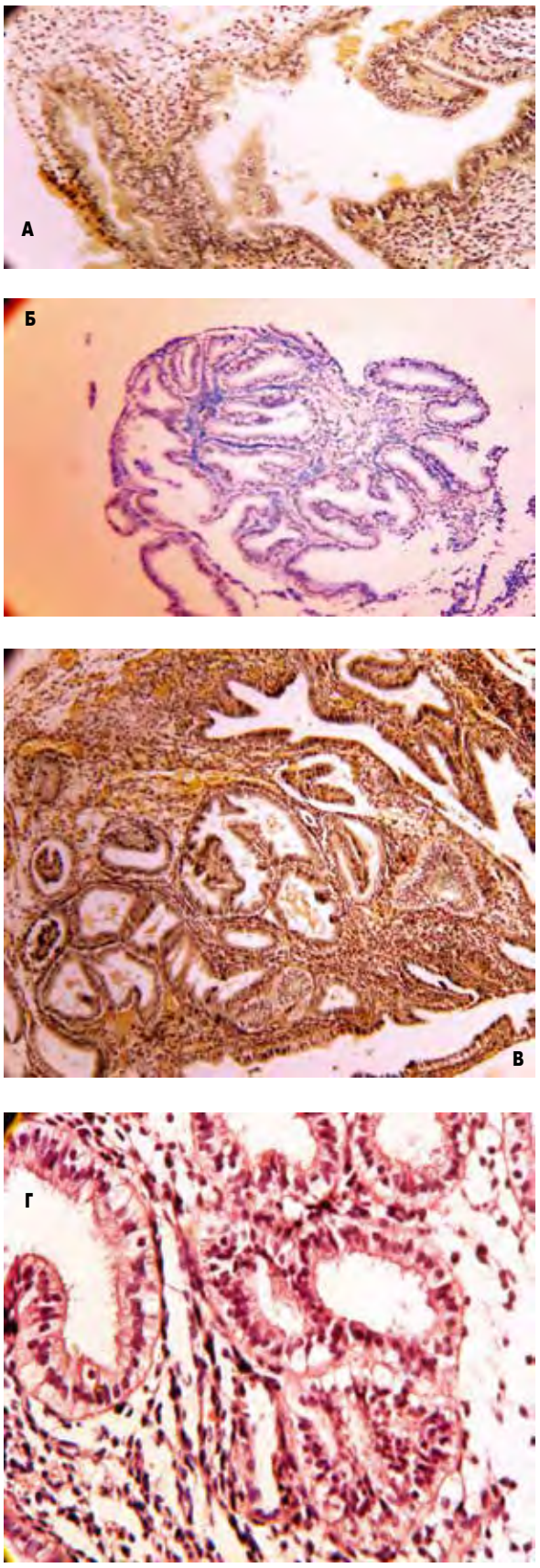


Рис. 7. Морфофункціональні особливості ендометрію у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я

А. Вогнище простої гіперплазії ендометрію. Забарвлення пікрофуксином по Ван-Гізону. Ок. 10; Откр. 20.
Б. Поліп ендометрію. Напівтонкий зріз. Забарвлення толуїдиновим синім. Ок. 10. Об. 40.
В. Вогнище комплексної неатипової гіперплазії ендометрія на тлі лімфоплазмоцитарної інфільтрації. Забарвлення пікрофуксином по Ван-Гізону. Ок. 10; Откр. 20.
Г. Вогнище комплексної неатипічної гіперплазії ендометрія. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. 10; Об. 40.

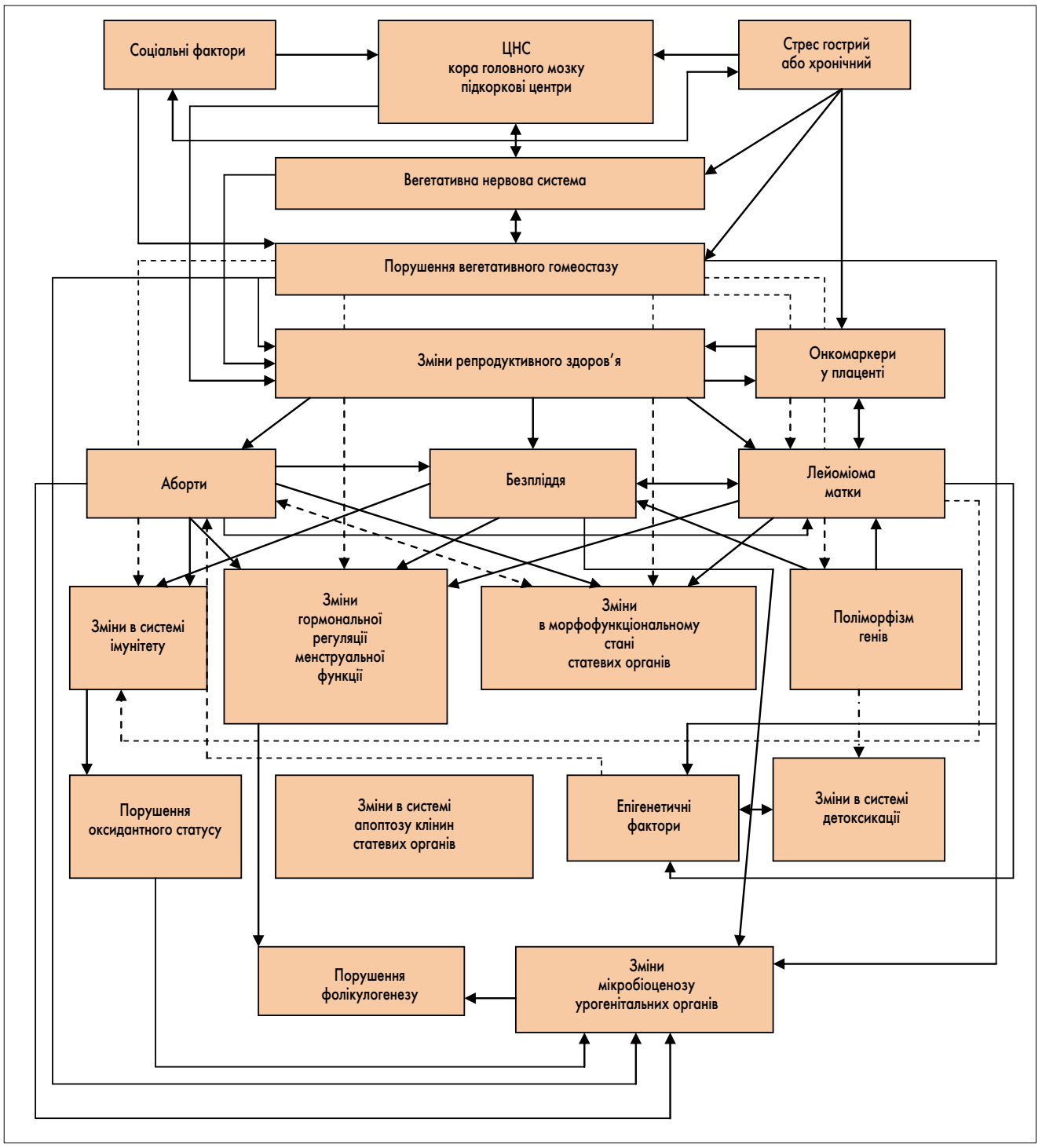


Рис. 8. Зміни стану різних органів і систем організму жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу, які беруть участь у патогенезі розвитку змін репродуктивного здоров'я

Враховуючи те, що індукція процесів апоптозу в клітинах виникає у процесі порушень окислювально-відновлювальних реакцій, переважання гетерозиготного поліморфізму гена ФНП у жінок із СДВНС може свідчити про взаємозв'язки реакцій оксидативного стресу, які викликані порушеннями вегетативного гомеостазу, та індукції процесів апоптозу при гіперпластичних процесах в органах репродуктивної системи, що підтверджують результати проведених досліджень морфофункціонального стану органів репродуктивної системи.

Результати імунологічних, гормональних, генетичних досліджень та аналізу психовегетативних порушень опосередковано вказують на наявність оксидативного стресу в організмі жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я.

Для підтвердження цього припущення в обстежених жінок визначено стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), який є маркером оксидативного стресу в організмі.

Результати проведених нами досліджень показали, що у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я на тлі порушень вегетативного гомеостазу відбувається активація ПОЛ. Особливості активації ПОЛ залежать від наявних видів порушень вегетативного гомеостазу та змін репродуктивного здоров'я. Більш інтенсивним цей процес був у жінок з усіма зазначеними видами порушень вегетативного гомеостазу, які перенесли артифіційний аборт. У жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СВД, які перенесли артифіційний аборт, відмічалося підвищення кількості первинних продуктів ПОЛ. У жінок із СДВНС за гіпертонічним типом, які перенесли артифіційний аборт, показник концентрації первинних продуктів ПОЛ – гідроперекисів – також був підвищеним.

З такою самою інтенсивністю процес утворення гідроперекисів відбувався у жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом, які мали безпліддя та лейоміому матки. Достатньо інтенсивним процес утворення гідроперекисів був також у жінок із лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СВД та СДВНС за гіпертонічним типом та у жінок безпліддям та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за кардіальним типом.

Морфофункціональні дослідження

Дослідження цитологічних мазків із цервікального каналу шийки матки виявило наявність запальних і проліферативних проявів у обстежених жінок (рис. 5). Ці зміни були доброякісними як в багатошаровому сплощеному епітелії, так і в залозистому епітелії. Найбільш виражені доброякісні проліферативні зміни спостерігались у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я у вигляді безпліддя та лейоміоми матки за наявності СДВНС за гіпертонічним типом.

У 20% жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та порушеннями вегетативного гомеостазу спостерігалися прояви доброякісної мікрогландулярної гіперплазії.

Зміни репродуктивного здоров'я у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу призводять до появи доброякісних патологічних змін у клітинах слизової оболонки матки. Так, у жінок із СДВНС за гіпертонічним типом спостерігалося різке відхилення структур ендометрія вбік гіперплазії (рис. 6). У 9,1% жінок із безпліддям та у 40% жінок із лейоміомою матки гіперпластичні зміни у вигляді поліпів виявлено у 18,2% та у 6,6% відповідно та мікрополіпів – у 9,1% та 20% відповідно (рис. 7). Значні гіпопластичні зміни ендометрія відмічалися у 25% жінок, які перенесли артифіційний аборт.

Дослідження різних органів та систем організму жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та порушеннями вегетативного гомеостазу дозволило визначити найбільш поширені патологічні прояви, які, безумовно, є патогенетичними ланками розвитку змін репродуктивного здоров'я на тлі порушень вегетативного гомеостазу (рис. 8).

Таким чином, проведені клініко-епідеміологічні та соціологічні дослідження за участю жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу показали, що в цій популяції жінок у сучасних умовах актуальними є такі зміни репродуктивного здоров'я, як аборти, безпліддя та лейоміома матки. У таких пацієнток частіше зустрічаються порушення вегетативного гомеостазу у вигляді СВД та СДВНС за одним із трьох найбільш поширених типів.

Комбинированная терапия препаратами Залаин и Бетадин®: эффективный метод лечения вульвовагинального кандидоза на фоне бактериального вагиноза

11-12 мая 2017 года в Виннице при поддержке Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», ОО «Ассоциация акушеров и гинекологов Украины», Ассоциации педиатров Украины и Украинской ассоциации медицинских образовательных симуляционных технологий на базе Винницкого национального медицинского университета (ВНМУ) им. Н.И. Пирогова состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты сохранения и восстановления здоровья женщины». Данное мероприятие посетили ведущие украинские эксперты, а также гости из Польши и Белоруссии. В представленных докладах затрагивались актуальные вопросы диагностики и лечения гинекологических заболеваний, гормонального дисбаланса у женщин старшего возраста, репродуктивной эндокринологии, экстрагенитальной патологии и других распространенных проблем в современном акушерстве. На секционных заседаниях были рассмотрены новые направления в работе врача женской консультации и возможности физиотерапии в акушерстве и гинекологии. В рамках конференции был организован симуляционный центр ВНМУ им. Н.И. Пирогова, а также состоялась презентация стендовых докладов.

Наличие патологических выделений из половых путей – наиболее частая жалоба, с которой женщины обращаются к гинекологу. Уже на этапе осмотра пациентки, проанализировав характеристики выделений (их количество, цвет, плотность, запах), можно заподозрить конкретное заболевание.

Наиболее распространенная проблема, с которой практически каждый день в своей клинической практике сталкивается врач-гинеколог, – это инфекционное поражение слизистой оболочки нижних отделов половых путей. Нарушение нормального биоценоза влагалища с присоединением патогенной и условно-патогенной флоры провоцирует развитие ряда заболеваний: вульвовагинита, кольпита, цервицита, бартолинита. Этиологическим фактором данных состояний могут быть как бактериальные и вирусные возбудители, так и грибы или простейшие микроорганизмы. Воспаление слизистой оболочки влагалища, вызванное одним возбудителем (моноинфекция), встречается крайне редко. В этиологии большинства воспалительных заболеваний половых путей ключевую роль играет смешанная патогенная флора (бактерии, вирусы, грибы).

Доклад «Вульвовагинальный кандидоз на фоне бактериального вагиноза» представила **доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ВНМУ им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук Оксана Владимировна Фурман.**

– Слизистая оболочка влагалища состоит из нескольких слоев эпителиальных клеток: базальный, промежуточный и поверхностный (функциональный). В то время как базальный слой отвечает за регенераторную функцию, поверхностный имеет свойство подвергаться ритмичным изменениям в течение менструального цикла и играет ключевую роль в патогенезе инфекционного поражения слизистой оболочки влагалища из-за высокого содержания гликогена. Именно это вещество является пластическим и энергетическим субстратом для размножения и роста резидентной флоры.

Во влагалище существуют местные механизмы защиты, которые реализуются посредством антибактериальной и противогрибковой активности лизоцима, лактоферрина, церулоплазмина. Также не следует забывать о механизмах неспецифического иммунитета, которые осуществляются за счет макрофагов и нейтрофилов (непосредственный захват и разрушение грибковой клетки), Т-лимфоцитов (фагоцитоз и прямое фунгицидное воздействие), иммуноглобулинов – IgM, IgA, IgG (блокирование рецепторов и литических ферментов грибов). Важным условием нормального функционирования слизистой оболочки влагалища является баланс половых гормонов в организме женщины. Всем известен тот факт, что эстроген влияет на рост и созревание многослойного плоского эпителия (МПЭ) и накопление в его клетках гликогена, а также на выработку слизистого секрета в цервикальном канале и синтез IgA. Прогестерон способствует цитолизу и десквамации МПЭ с высвобождением гликогена, образованию молочной кислоты и поддержанию физиологической кислотности во влагалище (pH 3,8-4,5).

Вагинальная микрофлора женщины репродуктивного возраста состоит из 3 функциональных групп микроорганизмов: резидентных облигатных бактерий, облигатно-резидентной сапрофитной флоры и условно-патогенных бактерий, находящихся в динамическом равновесии с облигатно-резидентными бактериями (*Mycoplasma, Chlamidia, Ureaplasma, Mobiluncus, Leptotrichia,* грибов рода *Candida*).

Кратковременное персистирование небольшого количества (10^1-10^4 МК/мл) условно-патогенных и патогенных бактерий во влагалище не вызывает патологических изменений слизистой оболочки.

Резидентная облигатная микрофлора представлена лактобациллами с доминированием вида *Lactobacillus acidophilus* (палочки Додерлейна). В норме их количество зависит от фазы менструального цикла, и минимальное их значение равно 10^6 МК/мл (средние нормальные показатели составляют 10^7-10^8 МК/мл). Лактобациллам отводится главная роль в сохранении гомеостаза экосистемы влагалища. В перечень их функций входят: утилизация гликогена десквамированного эпителия, продукция лактата и витаминов группы В и К, поддержание нормальной кислой среды во влагалище, антагонистическое действие относительно условно-патогенной и патогенной флоры, синтез перекиси водорода (угнетает рост факультативно-анаэробных и микроаэрофильных резидентных бактерий) и обеспечение местной колонизационной резистентности за счет адгезии лактобацилл на эпителии и блокировки рецепторов условно-патогенной микрофлоры.

Вследствие бактериального дисбаланса во влагалище может возникнуть ряд патологических процессов, которые, в свою очередь, приводят к развитию вульвовагинального кандидоза (ВВК), бактериального вагиноза и их сочетанных форм.

Вульвовагинальный кандидоз развивается на фоне инфицирования слизистой оболочки влагалища и уретры грибами рода *Candida.* Данная нозология привлекает все большее внимание клиницистов, поскольку в последнее время наблюдается тенденция к повышению распространенности заболевания у женщин репродуктивного возраста. Этот показатель на сегодняшний день достигает 25-40%. Согласно последним статистическим данным, более 2/3 женского населения планеты хотя бы один раз в жизни перенесли ВВК, а у 40-45% было выявлено два и более эпизодов заболевания. Преобладающим этиологическим фактором микотического поражения нижних отделов половых путей является инфицирование штаммом *C. albicans,* который обладает максимальной адгезивной способностью (по сравнению с *C. tropicalis, C. parapsilosis* и др.). Наиболее активная колонизация происходит при температуре 37 °С и pH 6,0-7,3. При этом триггером ВВК является не модификация свойств возбудителя, а снижение резистентности макроорганизма. К факторам риска развития ВВК относят: оральные половые контакты, сахарный диабет, беременность, прием антибиотиков широкого спектра действия и высокодозовых оральных контрацептивов, лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, применение диафрагм, внутриматочных спиралей и спермицидов.

Модификация образа жизни современной женщины вносит свои коррективы в особенности течения ВВК: увеличивается распространенность атипичных форм кандидоза, новых патогенных агентов (в частности, *C. tropicalis, C. glabrata*), а также участились случаи реинфекции и кандидоносительства. За счет развития у грибов рода *Candida* резистентности ко многим лекарственным препаратам довольно часто наблюдается торпидность течения ВВК. Следует учитывать склонность ВВК к хроническому рецидивирующему течению (20-50% – через 1 мес после окончания лечения), что связано с особенностью биологии грибов и их способностью к формированию внутриклеточных фагосом, изменением спектра возбудителей (*Candida non-albicans* – до 32% случаев) и устойчивостью к флуконазолу (*C. albicans* – 29%, *Candida non-albicans* – 57%) (Bauters et al., 2002).

Лечение ВВК должно быть комплексным и включать коррекцию фоновых соматических заболеваний, нарушения функции иммунной системы и проведение рациональной антифунгальной терапии. Для полной элиминации возбудителя современные противогрибковые средства должны соответствовать следующим требованиям:

- обладать широким спектром антимикробного действия;
- не подавлять физиологическую флору влагалища;
- характеризоваться удобством в применении и эффективностью при назначении короткими курсами, что помогает пациенту придерживаться назначенной схемы;
- ассоциироваться с минимальным риском развития рецидивов, иметь максимальную эффективность и безопасность;
- вызывать минимум местных и системных побочных эффектов.

Всем вышеописанным критериям в полной мере соответствует противогрибковый препарат Залаин (сертоконазол). Наличие азольного кольца и принципиально нового соединения – бензотиофена – выделяет этот препарат из ряда других антимикотических средств. Залаин обладает фунгистатическим и фунгицидным действием, а также ингибирует диморфную трансформацию *C. albicans.* Молекула сертаконазола легко встраивается в мембрану гриба с образованием в ней дефектов, через которые осуществляется массивная утечка цитоплазмы. Этот процесс приводит к гибели возбудителя. Действующее вещество легко проникает в глубокие слои эпителия, накапливается и сохраняется там длительное время. Залаин ингибирует процесс перехода бластоспор *C. albicans* из дрожжевой формы в мицеллярную, тем самым препятствуя дальнейшему развитию инфекции (C. Palacin et al., 2000). Данный препарат обладает широким спектром действия. Он активен относительно дерматофитов (*Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum*), дрожжевых (*Candida* и др.) и плесневых грибов, а также грамположительных бактерий (*Staphylococcus, Streptococcus*). Препарат Залаин не оказывает системного действия, и после интравагинального применения в плазме крови и моче он не обнаруживается. Препарат Залаин выпускается в форме 2% вагинального крема и вагинальных суппозиториев (один суппозиторий содержит 0,3 г сертаконазола).

Бактериальный вагиноз (БВ) – это невоспалительный инфекционный синдром, который развивается на фоне нарушения баланса между облигатными резидентными

и условно-патогенными бактериями (*Gardnerella vaginalis, Mobiluncus, Bacteroides* и др.) в сторону преобладания последних, с одновременным уменьшением числа лактобактерий вплоть до их полного исчезновения. Проблема диагностики заключается в том, что более половины женщин с БВ не предъявляют никаких жалоб. Это состояние редко носит изолированный характер, поскольку в условиях снижения количества лактобацилл увеличивается значение pH, что создает благоприятные условия для чрезмерного размножения бактерий.

К диагностическим критериям БВ относятся:

- наличие гомогенных липких выделений серого или желто-серого оттенка;
- изменения pH влагалища в щелочную сторону (>4,4);
- положительный результат аминотеста с 10% раствором KOH;
- при микроскопии влагалищных выделений – наличие ключевых клеток;
- снижение или полное отсутствие лактобацилл при нормальном уровне лейкоцитов во влагалищной среде по результатам бактериоскопии.

Лечение БВ предусматривает местную элиминацию или угнетение патогенной флоры, восстановление физиологического биоценоза влагалища, нормализацию функции яичников и коррекцию микрофлоры кишечника. Для удаления инфекционного возбудителя из влагалища предпочтительно использовать местную терапию, поскольку действующее вещество работает непосредственно в очаге инфекции. Данный подход имеет высокую эффективность при минимальной фармакологической нагрузке на организм женщины, меньшее количество противопоказаний, низкий риск побочных эффектов и системных реакций. Местная терапия может использоваться у больных с экстрагенитальной патологией.

В лечении БВ хорошо себя зарекомендовал препарат для местного применения Бетадин® (повидон-йод производства компании Egis). В процессе химической реакции йода с функциональными группами аминокислот происходит повреждение структуры белков с последующей потерей каталитической и энзимной активности протеинов в составе бактерий, грибов или вирусов, что приводит к гибели инфекционного агента. За счет постепенного высвобождения йода препарат действует длительно. Благодаря большим размерам молекул препарат не адсорбируется слизистой оболочкой влагалища, что предупреждает системное воздействие йода. Бактерицидное средство Бетадин® проявляет активность в отношении широкого спектра потенциальных инфекционных возбудителей: грамположительных, грамотрицательных, кислотоустойчивых и атипичных штаммов бактерий (*Mycobacterium, Ureaplasma, Mycoplasma* и др.), грибов (*Candida, Trychophyton, Cryptococcus, Aspergillus* и др.), простейших (*Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica* и др.), вирусов (*Herpesviridae, Adenoviridae* и др.).

Эффективность монотерапии препаратом Бетадин® доказана в исследовании В.Е. Радзинского и соавт. (2003), целью которого было изучить влияние препарата на степень элиминации условно-патогенных бактерий и восстановление нормальной микрофлоры влагалища у пациенток с идентифицированным БВ. Схема лечения включала применение повидон-йода 200 мг в форме вагинальных суппозиториев (препарат Бетадин®) 1 р/день на протяжении одной недели. В результате проведенного лечения у пациенток отмечалась нормализация pH среды и восстановление баланса в микробиоме влагалища.

В структуре инфекционных поражений нижних половых путей значительное место занимает сочетание ВВК и БВ. Верификация данного состояния основывается на результатах микроскопического и культурального исследований. Так, при данном виде сочетанной патологии при микроскопии мазка из влагалища выявляются клетки поверхностных слоев эпителия, умеренная или выраженная лейкоцитарная реакция, отмечается преобладание анаэробной микрофлоры, гарднерелл, дрожжевых грибов и/или псевдомицелия на фоне снижения количества или полного отсутствия лактобацилл. При культуральном исследовании выявляется большое количество микроорганизмов (10^9 МК/мл и выше), но при культивировании в аэробных условиях растут только дрожжевые грибы. Как правило, при этом состоянии во влагалищном микробиоме доминируют бактероиды, гарднереллы, анаэробные кокки. Рост лактобацилл не наблюдается.

Сочетание ВВК с БВ требует комплексного воздействия на все звенья патологического процесса. С одной стороны, существует необходимость применения противогрибковых препаратов, а с другой – антибактериальных средств. Кроме того, важным критерием эффективного лечения является восстановление собственной физиологической микрофлоры. Поэтому для обеспечения эффективности терапии ВВК на фоне БВ следует использовать схему, разработанную для лечения именно этой сочетанной патологии. Она включает два этапа:

1-й этап – элиминация грибковой инфекции с помощью однократного интравагинального применения препарата Залаин на ночь;

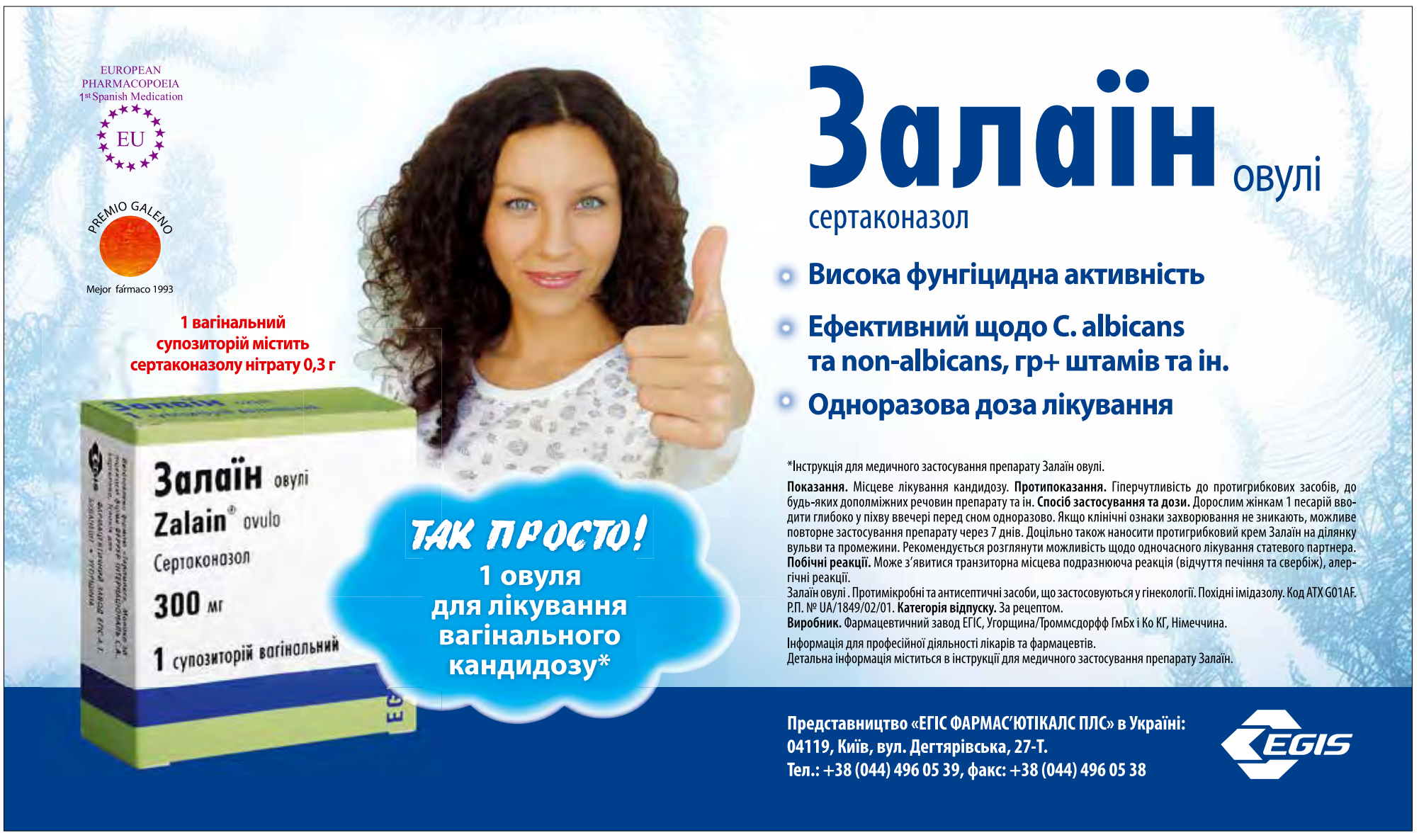
2-й этап – лечение БВ: одномоментное воздействие на условно-патогенную флору и восстановление собственной микрофлоры влагалища. Этот этап предусматривает однократное интравагинальное введение 1 суппозитория Бетадин® на ночь с 7-го дня лечения в течение 14 дней.

Эффективность данной схемы подтверждена как международным клиническим опытом, так и данными отечественных авторов. Результаты проведенных исследований показывают, что комплексное местное лечение сочетания БВ и ВВК препаратами Залаин и Бетадин® сопровождается клиническим выздоровлением у 97% пациенток и восстановлением влагалищного биоценоза у 94% (О.Н. Долгошапко, 2012).

Выводы

1. Инфекционные заболевания нижних половых путей – актуальная и распространенная проблема, которая является наиболее частой причиной обращения женщин к специалисту. Первая и самая главная задача, которую врач-гинеколог должен решить перед назначением лечения, – это верифицировать достоверный диагноз, установив инфекционный агент, вызвавший патологию.
2. В настоящее время в общей структуре гинекологической патологии все чаще встречается сочетание ВВК и БВ.
3. Основная цель терапии ВВК на фоне БВ – это элиминация патогенных грибов и бактерий из влагалища с последующим восстановлением его физиологического микробиоценоза. Схема лечения ВВК на фоне БК включает однократное интравагинальное применение препарата Залаин (одна овуля на ночь) с последующим использованием суппозиториев Бетадин® с 7 дня лечения (1 суппозиторий на ночь в течение 14 дней). Эффективность данной схемы подтверждена результатами исследований зарубежных и отечественных авторов (О.М. Борис, В.В. Суменко и соавт., 2009; О.Н. Долгошапко, 2012), в которых продемонстрированы высокие показатели клинико-лабораторного выздоровления и стабилизации нормальной микрофлоры влагалища.

Подготовила ***Илона Цюпа***



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

А.Ю. Лиманская

Ю.В. Давыдова

Анемия хронического заболевания в клинике экстрагенитальной патологии

Анемия хронического заболевания (АХЗ) по частоте в мире занимает второе место и наблюдается при воспалительных, инфекционных и онкологических заболеваниях. Ключевую роль в развитии АХЗ играет нарушенный гомеостаз железа, характеризующийся уменьшением абсорбции и невозможностью рециркуляции железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы, что приводит к гипоферремии (низкий уровень железа, связанного с трансферрином) и нарушению эритропоэза.

АХЗ также рассматривается как анемия воспалительного ответа. Хотя АХЗ может сопровождать опасные для жизни заболевания, анемия воспалительной реакции, возможно, является защитным естественным механизмом, используемым организмом человека для ограничения количества железа при попадании в него потенциально вредных веществ. Эта система (Withholding Defense System – сдерживающая система защиты) была описана Юджином Вайнбергом (Университет штата Индиана) в начале 1980-х гг.: при вторжении патогена в человеческий организм определенная группа клеток направляется к нему, чтобы уничтожить, прежде чем он успеет размножиться. Воспалительная реакция рассматривается как неотъемлемая составляющая этого естественного иммунного ответа. Воспаление вызывает выброс химических веществ, которые сигнализируют о переходе механизма регулирования железа в защитный режим.

Провоспалительные цитокины выполняют роль триггеров в развитии гипоферримии и АХЗ, что реализуется, главным образом, за счет эритрофагоцитоза и повышения экспрессии белка двухвалентного транспортера металлов 1 (DMT 1). В результате этого происходит увеличение поглощения железа в активированные макрофаги и удержание железа в макрофагах путем снижения регуляции экспрессии ферропортина. Следовательно, высвобождение железа из макрофагов блокируется.

При АХЗ нарушается функция ферропортина – трансмембранного экспортера железа – из дуоденоцитов в кровоток. Ключевую роль в патофизиологии АХЗ играет гепсидин – острофазный белок, регулирующий поглощение железа, экспрессия которого индуцируется липополисахаридами (ИЛ-6) и ингибируется фактором некроза опухоли. Гепсидин отвечает за уменьшение абсорбции железа из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), блокируя высвобождение железа из макрофагов. Недавно идентифицированный ген гемоювелин может действовать совместно с гепсидином для индукции данных изменений, конечным результатом которых становится ограниченная доступность железа для прогениторов эритроидных клеток и изменение их пролиферации, что приводит к нарушению биосинтеза гема.

В клинике беременности высокого риска очень важно определить, какой вариант анемии у каждой конкретной пациентки, так как это непосредственно влияет на выбор тактики лечения. У беременной с наличием хронического заболевания возможно сочетание железодефицитной анемии (ЖДА) и анемии хронического воспаления. Такие тесты, как ферритин сыворотки или С-реактивный белок (CRP), могут быть выполнены для того чтобы дифференцировать ЖДА, при которой пероральные формы препаратов железа могут быть полезными, и АХЗ, при наличии которого их назначать не следует.

Группа пациенток с аутоиммунными заболеваниями характеризуется высоким риском развития анемии во время беременности. Анемия является распространенным клиническим состоянием у пациенток с системной красной волчанкой, при этом наиболее распространена АХЗ, но в данной группе пациенток отмечаются также аутоиммунная гемолитическая анемия, ЖДА, миелотоксичность, вызванная лекарственными средствами, и анемия хронической почечной недостаточности. Подтверждены данные о том, что иммунная система, которая у людей с хроническими заболеваниями постоянно находится в активном состоянии, производит вещества, влияющие на развитие, депонирование и транспорт железа внутри организма. Клетки иммунной системы производят цитокины – специализированные белки, которые стимулируют или ингибируют функцию других клеток иммунной системы.

АХЗ – это гиперпролиферативный процесс, который характеризуется снижением активности эритропоэтина за счет снижения его выработки и повышения устойчивости к нему, обусловленной синтезом аутоантител (anti-Epo). Дифференциальная диагностика разных видов анемии представлена в таблице.

Представляется очень важным дифференцировать АХЗ и ЖДА, потому что эти патологические состояния имеют много общего: низкий уровень железа в сыворотке крови, возможное наличие микроцитарных клеток, хотя этот тип клеток указывает на истинный дефицит железа. Уровень трансферрина, белка – транспортера железа, повышен при ЖДА, сигнализируя о повышенной потребности организма в железе. Общая способность связывания железа (TIBC) – определяющаяся посредством косвенного измерения уровня трансферрина – является низкой при АХЗ, поскольку в организме имеется достаточно запасов железа, но доступность его затруднена. Уровень TIBC, как правило, увеличивается, когда запасы железа снижаются, и уменьшается при их повышении. При ЖДА уровень TIBC превышает 400-450 мкг/л из-за низких запасов железа. При АХЗ уровень TIBC, как правило, ниже нормы, потому что запасы железа восполняются.

У почти 2/3 пациентов определение уровня ферритина сыворотки крови является одним из тех тестов, которые позволяют дифференцировать АХЗ и ЖДА. Но значения этого показателя могут достигать нормального уровня даже при наличии дефицита железа. По этой причине возникают трудности с определением конкретной этиологии дефицита железа у пациента с воспалением или инфекцией. В этом случае необходимо определение гораздо более термостабильного показателя растворимого рецептора трансферрина (sTfR). Наиболее информативным является отношение показателя рецептора трансферрина к логарифму концентрации ферритина в сыворотке крови, что позволяет наиболее точно дифференцировать АХЗ и дефицит железа, что имеет ключевое значение для выбора тактики лечения. **При АХЗ не рекомендованы пероральные формы препаратов железа.**

Успешное лечение АХЗ связано с эффективностью терапии основного заболевания. Если терапевтического эффекта удалось достичь вне беременности, то коррекция анемии обычно происходит достаточно быстро или она полностью устраняется без прямого лечения. В период гестации контроль над активностью аутоиммунного заболевания, успешное лечение инфекционного процесса, онкологической патологии является абсолютно необходимым условием эффективности лечения, также абсолютно необходима медикаментозная коррекция анемии.

Стандартным подходом в лечении анемии при беременности является назначение

Таблица. **Биомаркеры дифференциальной диагностики разных видов анемии**

Показатель	Вид анемии			
	Дефицит железа без ЖДА	ЖДА	АХЗ	АХЗ/ЖДА
Гемоглобин	Нормальный	Снижен	Снижен	Снижен
Маркеры воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин)	–	–	Повышены	Повышены
Ферритин	Низкий	Низкий	Нормальный/высокий	Нормальный
Насыщение трансферрина	Низкое	Низкое	Низкое	Низкое
Гепсидин сыворотки крови	Низкий	Низкий	Высокий	Нормальный
Соотношение sTfR log/ферритин	Повышено	Повышено	Низкое	Повышено
Фактор дифференциации роста 15	Нормальный	Нормальный	Повышен	Повышен

пероральных форм препаратов железа, к преимуществам которых относят доступность, дешевизну, простоту в применении. Однако для достижения эффекта при данном подходе требуется достаточно длительный период, кроме того, в ряде случаев возникают побочные явления со стороны ЖКТ, что приводит к отказу от лечения, а также в определенной группе беременных, даже при соблюдении комплаенса, отмечается нулевой результат лечения. В ряде рекомендаций указывается на необходимость смены пероральных форм препаратов железа. К примеру, в протоколы лечения анемии в период гестации ведущих стран ЕС, США, Канады, Австралии после многочисленных исследований эффективности и безопасности были внесены рекомендации относительно применения парентеральных форм железа.

Изменение подходов к лечению анемии обусловлено результатами серьезных фундаментальных и клинических исследований. Известно, что хотя общее количество железа у здорового человека составляет всего около 3 г, данный химический элемент играет важную роль в физиологии беременности. Баланс железа при гестации зависит от гармонизации 3 основных процессов: его потребления, потери и метаболических потребностей. Потребление железа зависит от его содержания в пище, его общего количества в организме и, самое главное, способности абсорбировать железо из пищеварительного тракта. Нарушения всасывания железа могут развиваться при наличии патологии ЖКТ или хронического воспалительного заболевания вследствие экспрессии регуляторного пептида – гепсидина, что обусловлено выбросом провоспалительных цитокинов. Потеря железа происходит в результате острой травмы или хронического воспаления, кровопотери из ЖКТ, мочевыводящих или дыхательных путей, вследствие гемодиализа при хроническом заболевании почек. Повышенная метаболическая потребность возникает в период эмбриогенеза, развития плода, младенчества, детства, беременности и при использовании эритропоэз-стимулирующего агента (ЭСА). Стимулирование эритропоэза с использованием ЭСА может привести к функциональному дефициту железа, когда потребность в железе увеличивается, но не может быть удовлетворена существующим депо (низкий уровень содержания железа (абсолютная нехватка железа) или ограничение выделения из депо).

Лечение АХЗ при беременности связано с определенными сложностями, так как диагностика дефицита железа достаточно рутинна, а выявление причин, приведших к данному дефициту, и их устранение при АХЗ имеют ряд особенностей.

Исторически сложилось так, что пероральному пути введения железа уделялось много внимания, но эффективность применения пероральных форм скомпрометирована из-за плохого всасывания, необходимости соблюдения режима приема, побочных эффектов (до 56%) и отмены лечения (19%).

Преодоление данных проблем стало возможным с развитием фармакологии и усовершенствованием форм препаратов железа для внутривенного введения, позволяющих избежать токсичного влияния железа в его элементарном состоянии, гармонизировать требуемую дозу с желаемой скоростью повторного использования. К таким формам относятся препараты, содержащие сахарозу соединения железа (сахараты), и модифицированные составы декстрана железа (комплексы железа глюконата в некоторых странах). В этих препаратах значительно улучшен профиль безопасности, что позволило снизить частоту побочных явлений. Дальнейшее их усовершенствование заключалось в том, чтобы устранить необходимость в тестовой дозе. Возможность введения большего количества железа в более короткий промежуток времени значительно повысила удобство лечения.

Во время беременности потребность в железе возрастает от 1,5-2,0 мг/сут до 5-7 мг/сут, поэтому баланс потребления, потери и метаболических потребностей в железе нарушается и сдвигается в сторону ЖДА. Наличие у беременной этого вида анемии, особенно при уровне гемоглобина ниже 85 г/л, увеличивает риск рождения маловесного плода, преждевременных родов, слабости родовой деятельности, повышенной кровопотери, послеродовой депрессии и т.д. Оценить адекватность депо железа возможно по уровню ферритина в сыворотке крови: если он ниже 30 мкг/л, депо железа считается низким. В таком случае истощение запасов железа происходит в период родов, особенно оперативных, что имеет негативные последствия не только для матери, но и для новорожденного, так как в среднесрочной и долгосрочной перспективе ребенок не получит достаточного количества железа [2, 7].

Низкие антенатальные концентрации гемоглобина (и особенно дефицит железа) являются фактором риска послеродового кровотечения и тяжелой кровопотери.

Во многих современных учебниках пишется о том, что именно пероральным формам препаратов железа нужно отдавать предпочтение и только при наличии мальабсорбции, тяжелых осложнений со стороны ЖКТ или в случае непереносимости препарата нужно применять внутривенные формы. Но при этом необходимо учитывать то, что **пероральные формы препаратов железа дают медленный и зачастую субоптимальный эффект, а при анемии хронического воспаления их прием вообще не рекомендован.**

Поэтому, если дефицит железа и анемия (ЖДА, сочетание ЖДА и АХЗ) выявлены на поздних сроках беременности, в антенатальном периоде для коррекции железодефицитной анемии и уровня гемоглобина до родов выбор должен быть сделан в пользу внутривенных форм препаратов железа, что снижает не только риск кровотечения, но и необходимость переливания крови в перипартальном периоде.

Необходимо пояснить фармакокинетические особенности внутривенных форм препаратов железа. В настоящее время все железоуглеводные комплексы или коллоиды разрабатываются на основе мелких сфероидальных частиц железа-углевода. Каждая частица состоит из сердцевины из оксигидрата железа, окруженного оболочкой из углевода, которая стабилизирует гель, замедляет выделение железа, поддерживает полученные частицы в коллоидной суспензии. После внутривенного введения железоуглеводные комплексы смешиваются с плазмой и фагоцитируются в ретикулоэндотелиальной системе. В фагоцитах железо выделяется из их углеводного комплекса в низкомолекулярный железный бассейн, откуда железо либо включается ферритином в интрацеллюлярные хранилища железа, либо высвобождается и связывается с внеклеточным белком связывания железа – трансферрином, который доставляет железо к рецепторам на поверхности клеток предшественников эритроидов [1, 3, 6].

В отношении безопасности внутривенных форм препаратов железа результаты исследования, полученные Breymann, по лечению сахаратом железа более 500 женщин с диагнозом анемия (в амбулаторных условиях, без какой-либо тестовой дозы) свидетельствуют о достаточно высоком ее уровне. В данном исследовании первая доза была предоставлена в палате, где были доступны средства для оказания неотложной помощи, а все последующие дозы были даны на амбулаторной основе, при этом ни одна пациентка не нуждалась в неотложной помощи.

В исследовании были осуществлены оценка и сопоставление эффективности 2 и 3 доз внутривенного введения сахарата железа с терапией пероральными формами препарата железа. В группе с внутривенным введением препарата железа наблюдалась более высокая частота положительного ответа (Hb>110 г/л) – 75 против 80%. Отмечена значительная разница в запасах железа перед родами (ферритин >50 мг/л) в группе с применением 3 внутривенных доз препарата железа по сравнению с группой пациенток, которые принимали пероральные формы препаратов железа (49 против 14%, p<0,001). Существенной была разница между двумя группами в уровне ферритина после лечения, причем депо железа восстанавливалось только в группе, которая получала лечение сахаратом железа. Такие же результаты получены Bayoumeu и соавт. Увеличение уровня ферритина происходит не из-за прямой внутривенной инъекции комплекса железа, а потому что комплекс сахарата железа быстро выводит железо в эндогенные связывающие белки без депонирования в паренхиматозной ткани.

Кроме того, были изучены различные факторы, которые влияют на достижение ответа в лечении анемии. Отмечено, что процентное увеличение уровня гемоглобина после одного месяца терапии было в значительной мере связано с исходным значением гемоглобина в обеих группах (получавших внутривенную форму сахарата железа и пероральные формы препаратов железа). Carretti и соавт. установили, что рост гемоглобина обратно коррелировал с начальной величиной гемоглобина, а значительно более высокие пропорции высоких ответов гемоглобина наблюдались после 28-й недели беременности по сравнению со II триместром. Это может быть связано с физиологической гемодилюцией и замедленной реакцией эритропоэтина во II триместре. Процентное увеличение гемоглобина было значительно выше в группе пациенток, которым внутривенно вводили сахарат железа, чем в группе тех, кто перорально принимал препараты железа, в III триместре гестации. Таким образом, чем ниже начальное значение гемоглобина на поздних сроках беременности, тем более целесообразно проводить лечение таких пациенток внутривенной формой сахарата железа.

В лечении АХЗ/ЖДА при наличии у беременной аутоиммунных заболеваний следует рассматривать следующие факторы влияния: активацию провоспалительных цитокинов, повышение уровня гепсидина, снижение всасывания железа из ЖКТ, нарушения воздействия эритропоэтина, формирование антител к эритропоэтину, что может препятствовать достижению скорого и оптимального эффекта от стандартной терапии пероральными формами препаратов железа, а при наличии маркеров воспаления они не рекомендованы.

С другой стороны, считается, что ионы железа при внутривенном введении препарата могут связываться непосредственно с трансферрином, минуя блокаду ретикулоэндотелиальной системы. Таким образом, они не поглощаются макрофагами, а значит, становятся доступными для эритрона, не попадая в порочный круг патогенеза АХЗ [1, 3, 5].

АХЗ вносит значительный вклад в повышение заболеваемости беременных с воспалительными, аутоиммунными, инфекционными, злокачественными заболеваниями. Понимание патогенеза АХЗ, ключевой роли гепсидина в регуляции всасывания и высвобождения железа, правильный анализ биомаркеров анемии и воспаления позволяет выбрать правильную тактику лечения. Применение сахарата железа у данной группы пациенток является целесообразным с точки зрения патогенеза и позволяет достичь быстрого эффекта в лечении анемии у беременных при высоком профиле безопасности препарата.

Литература

1. Adamson J.W. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008; 159-165.
2. Bayoumeu F., Subiran-Buisset C., Baka N.E., Legagneur H., Monnier-Barbarino P., Laxenaire M.C. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186: 518-2.
3. Bencaiova G., von Mandach U., Zimmermann R. Iron prophylaxis in pregnancy: Intravenous route versus oral route. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 144: 135-9.
4. Breymann C. The use of iron sucrose complex for anemia in pregnancy and the postpartum period. Semin Hematol. 2006; 43: S28-S31.
5. Cavill I., Auerbach M., Bailie G.R. et al. Iron and the anaemia of chronic disease: A review and strategic recommendations. Curr Med Res Opin 2006; 22: 731-737.
6. Chandler G., Harchowal J., Macdougall I.C. Intravenous iron sucrose: Establishing a safe dose. Am J Kidney Dis 2001; 38: 988-991.38.
7. Chertow G.M., Mason P.D., Vaage-Nilsen O., Ahlmen J. On the relative safety of parenteral iron formulations. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1571-1575.

ВИДАНОЛ®

(транексамова кислота 500 мг)

Ефективне лікування маткової кровотечі

Виробник:
«Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumhealthcare.com

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.gladpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ВИДАНОЛ® Р.П. МОЗ України № UA/14215/01/01 від 03.03.2015 р. **Склад.** 1 таблетка містить транексамової кислоти 500 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Назва і місцезнаходження виробника.** КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД. СП 289 (А), РІІКО Індл. Ареа, Чопанкі, Бхіваді (Радж.), Індія. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори фібринолізу. Код АТХ В02А А02. **Показання для застосування.** Кровотеча або ризик кровотечі при посиленні фібринолізу як генералізованого (кровотеча під час операції на передміхуровій залозі і в післяопераційний період, геморагічні ускладнення фібринолітичної терапії), так і місцевого (маткова, шлунково-кишкова, носова кровотеча, посттравматична гіфема, кровотеча після простатектомії або втручання на сечовому міхурі, тонзилектомії, конізації шийки матки, екстракції зуба у хворих на гемофілію). Спадковий ангіоневротичний набряк. **Протипоказання.** Гіперчутливість до транексамової кислоти або до інших компонентів препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (через ризик кумуляції). Макроскопічна гематурія. Гострі тромбоемболічні захворювання. Гострий венозний або артеріальний тромбоз. Тромбофлебіт. Артеріальні чи венозні тромбози в анамнезі. Високий ризик тромбоутворення. Інфаркт міокарда. Субарахноїдальний крововилив. Судоми в анамнезі. Фібринолітичні стани внаслідок коагулопатії виснаження, за винятком надмірної активації фібринолітичної системи при гострій тяжкій кровотечі. Порушення сприйняття кольорів. **Побічні ефекти.** *З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію. *З боку травної системи:* нудота, блювання, печія, діарея, біль у животі, зниження апетиту. *З боку шкіри та підшкірної клітковини:* висип, свербіж, алергічні шкірні реакції. *З боку нервової системи:* сонливість, запаморочення, судоми. *З боку органів зору:* порушення зору, порушення кольоросприйняття, оклюзія артерії сітківки, застійна ретинопатія. *З боку судин:* тромбоемболічні ускладнення, артеріальний або венозний тромбоз будь-якої локалізації, артеріальна гіпотензія. *З боку нирок:* гострий некроз коркового шару нирок. **Фармакологічні властивості.** Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмін). Чинить місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібринолізу (патологія тромбоцитів, менорагії). **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Современные подходы к лечению тяжелых менструальных кровотечений у женщин репродуктивного возраста

Аномальные маточные кровотечения (АМК) отмечаются у женщин практически всех возрастных категорий. Они являются наиболее распространенной причиной обращения к врачу-гинекологу за квалифицированной медицинской помощью. Эта проблема, несомненно, крайне актуальна, поскольку АМК не только негативно влияют на качество жизни пациенток, но и могут свидетельствовать о наличии или высоком риске развития у них серьезной патологии, в том числе и онкологического заболевания. Поэтому врач-гинеколог, сталкиваясь в своей клинической практике с АМК, должен учитывать возможное наличие скрытого злокачественного процесса.

На сегодняшний день вопрос АМК – один из самых активно обсуждаемых: во всем мире данной тематике посвящается большое количество научных работ, исследований и докладов. Так, 27-28 апреля в г. Киеве состоялся I Международный конгресс «Репродуктивное здоровье: мультидисциплинарный подход в непрерывном профессиональном развитии врачей».

В рамках конгресса был представлен доклад **доцента кафедры акушерства и гинекологии Каролинского института, ведущего консультанта Каролинской университетской клиники, доктора медицинских наук, профессора Мириам Минтс (г. Стокгольм, Швеция).**

– Подробное рассмотрение такой серьезной проблемы, как АМК, следует начать с определения данной патологии. Термин «аномальные маточные кровотечения» был введен еще в 2005 году рабочей группой Всемирного конгресса акушерства и гинекологии Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) в г. Вашингтон (США), когда ведущими экспертами из 35 стран мира была пересмотрена концепция определения «дисфункциональные маточные кровотечения» из-за его обобщенности и несоответствия реальной клинической картине. По сути, диагноз АМК ставится при наличии отклонений в таких параметрах нормального менструального цикла, как: длительность цикла <24 дней; регулярность – отклонение более 3 дней в ту или иную сторону; продолжительность и объем кровопотери >8 дней и >80 мл соответственно. В зависимости от отклонения от нормы того или иного показателя различают острые, хронические и межменструальные АМК.

Как известно, на развитие АМК влияет множество факторов, поэтому на сегодняшний день их принято определять в соответствии с Классификационной системой причин аномальных маточных кровотечений у небеременных женщин репродуктивного возраста PALM-COEIN, утвержденной и рекомендованной к использованию FIGO (2011).

Первая часть названия данной классификации (PALM) включает 4 категории причин, связанных с наличием структурных нарушений в репродуктивных органах: полип, аденомиоз, лейомиома, злокачественное новообразование и неоплазия (**P**olyp, **A**denomyosis, **L**eiomyoma, **M**alignancy & hyperplasia). В свою очередь, вторая часть названия (COEIN) подразумевает 5 категорий причин, не связанных со структурной патологией, к которым относятся: коагулопатия, овуляторная, эндометриальная и ятрогенная дисфункция, а также неклассифицированная причина (**C**oagulopathy, **O**vulatory, **E**ndometrial, **I**atrogenic dysfunction, **N**ot yet classified).

По данным, представленным в клинических руководствах Национального института здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE), диагностика АМК должна основываться на нескольких основных принципах. В первую очередь, следует оценить объем кровотечения по специально разработанной балльной системе, в которой учитываются степень кровотечения (по отношению к площади гигиенической прокладки или тампона) и его длительность (в днях). После этого обязательным является проведение анализа крови (на гемоглобин и тромбоциты), применение инструментальных техник диагностики (биопсия эндометрия, гистероскопия) и ультразвукового исследования в качестве метода первой линии. В случае необходимости проводят анализ уровня гормонов щитовидной железы или оценку коагулограммы. При этом определение гормонального статуса (уровня эстрогена/прогестерона) не требуется.

Первоначальный клинический скрининг при наличии чрезмерного менструального кровотечения должен учитывать наличие следующих факторов в анамнезе:

• тяжелое менструальное кровотечение после менархе;

• послеродовое кровотечение, кровотечение во время хирургической операции или стоматологических манипуляций;

• кровотечение из десен во время чистки зубов (1-2 раза в мес), носовые кровотечения (1-2 раза в мес), наличие частых случаев кровоточивости десен и кровотечений в семейном анамнезе.

Биопсию эндометрия обязательно следует назначать всем женщинам в возрасте старше 45 лет и тем, у которых, несмотря на назначенное лечение, продолжают регистрировать постоянные АМК. Женщинам в возрастной категории моложе 45 лет биопсию следует проводить при наличии факторов риска: синдрома Линча (наследственного неполипозного колоректального рака), синдрома поликистоза яичников, мутации гена BRCA-1, ожирения.

Как было показано в исследовании S. Bettocchi и соавт. (2001), дилатация и кюретаж не являются адекватными методами диагностики патологии матки. Полученные данные показывают, что при использовании данных методов около 62% основных нарушений не были выявлены. Существуют данные, которые подтверждают высокую информативность одной из техник биопсии эндометрия (специфичность >98%, чувствительность >91%) – пайпель-биопсии (F. Dijkhuizen, 2000).

Тем не менее на сегодняшний день золотым стандартом в определении изменений в полости матки является гистероскопия, а ее использование в комплексе с ультразвуковым исследованием – самым высокоинформативным методом диагностики (C. Farquhar et al., 2003). Кроме того, доказано, что проведение гистероскопии не повышает риск ретроградной пролиферации рака эндометрия (M. Cu, 2000).

С точки зрения рационального подхода к профилактике и лечению АМК, для достижения так называемой чистой полости матки (англ. *clean cavity*) наиболее целесообразно применять медикаментозный подход. Среди всей совокупности методов современной медикаментозной терапии особого внимания заслуживают 4 из них:

• применение внутриматочных систем с гестагенами (в частности, с левоноргестрелом) в качестве консервативного метода лечения миомы матки: характеризуется высокой эффективностью в отношении уменьшения объема менструальных кровотечений (на 90-96%), однако приводит к нарушению их регулярности;

• применение комбинированных оральных контрацептивов: способствует уменьшению менструальных кровотечений на 43%, однако ассоциируется с высоким риском развития тромбозов, частой тошнотой, появлением ощущения тяжести в грудной клетке и быстрым увеличением массы тела;

• антифибролитическая медикаментозная терапия транексамовой кислотой: способствует уменьшению менструальных кровотечений на 50-53% и характеризуется незначительными побочными реакциями, в частности со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, боль в животе, диарея);

• применение нестероидных противовоспалительных препаратов: из всех перечисленных методов имеет наименьшее влияние на изменение количества маточных кровотечений (36%). Побочные эффекты при их приеме могут наблюдаться прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ульцерогенный эффект).

Исходя из представленных данных, наиболее рациональными подходами в профилактике и лечении АМК являются применение внутриматочных систем с левоноргестрелом и прием транексамовой кислоты.

На сегодняшний день использование внутриматочных систем с левоноргестрелом – один из самых распространенных методов консервативного лечения миомы матки с более выраженным терапевтическим эффектом в отношении АМК по сравнению с оральными контрацептивами.

В свою очередь, как показали результаты систематического обзора B. Naoulou и M.C. Tsai (2012), медикаментозная терапия с применением транексамовой кислоты у пациенток с идиопатическими и тяжелыми менструальными кровотечениями способствовала снижению объема кровопотерь на 26-54%. Дальнейший прием транексамовой кислоты позволяет увеличить показатели качества жизни этих пациенток на 46-83% в сравнении с 15-45% в группе получавших лечение гестагенами (норэтистероном). Кроме того, было показано, что в сравнении с плацебо применение транексамовой кислоты в комбинации с внутриматочными системами ($p<0,001$) позволяет достичь лучших результатов в отношении снижения кровопотерь (до 70%) при меноррагии. Также авторами было отмечено, что терапевтические схемы с применением транексамовой кислоты имеют потенциальные преимущества при лечении меноррагии, связанной с наличием миомы матки. В ходе анализа исследований ни одного случая нежелательных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечено.

Таким образом, исходя из данных современных клинических исследований и систематических обзоров зарубежной литературы, можно сделать вывод о том, что одним из наиболее эффективных и безопасных методов профилактики и лечения АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста является медикаментозная терапия с применением транексамовой кислоты. При АМК рекомендовано применять транексамовую кислоту (в Украине – препарат Виданол таблетки) с самого первого дня менструации в дозе 4-5 г в сутки на протяжении 5 дней.

Подготовил ***Антон Вовчек***

Миофолик

- Повышает фертильность
- Поддерживает здоровую беременность
- Рекомендован при СПКЯ*

1 ПОВЫШАЕТ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

- Прием в течение 3-х месяцев достоверно увеличивает число овуляторных циклов и нормализует менструальный цикл[1,9-11]
- Улучшает качество яйцеклеток и увеличивает шансы на успех при проведении ЭКО[2]

2 ПОДДЕРЖИВАЕТ ЗДОРОВУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ

- Снижает риск развития гестационного диабета[3]
- Снижает риск развития дефектов нервной трубки плода[4]

3 РЕКОМЕНДОВАН ПРИ СПКЯ*

- Индуцирует овуляцию[1]
- Достоверно снижает акне и гирсутизм через 6 месяцев приема[5,6]
- Прием в течение 6 месяцев помогает пациенткам с СПКЯ снизить вес[7,8]

Miofolic.com

AMAXA WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

* Синдром поликистозных яичников. [1] Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. PAPALEO E, UNFER V, BAILLARGEON JP, DE SANTIS L, FUSI F, B RIGANTE C, MARELLI G, CINO I, REDAELLI A, FERRARI A. Gynecol Endocrinol 2007; 23:700-703. [2] Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. PAPALEO E, UNFER V, BAILLARGEON JP, FUSI F(O CCHIF, DE SANTIS L. Fertil Steril 2009; 91:1750-1754.15). [3] Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. Danna R. DiBenedetto V, Rizzo P. Gynecol Endocrinol. 2011. [4] Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. RosenquistT.H., Ratashak SA, Selhub J. Proc Natl Acad Sci, 1996,93,15227-15232. [5] Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. ZACCHE MM, CAPUTO L, FILIPPIS S, ZACCHE G, DINDELLI M, FERRARI A. Gynecol Endocrinol 2009; 25:508-513. [6] Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. MINOZZIM, D'ANDREA G, UNFER V. Reprod Biomed Online 2008; 17:579-582. [7] Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature. Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD. Obes Rev. 2011; 12: e202-e210. [8] Diet, metformin and inositol in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: effects on body composition. Le Donne M, Alibrandi A, Giarrusso R, Lo Monaco I, Muraca U. Minerva ginecologica. 2012;64(l):23-29. [9] Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Лиманова О. А. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 28,2013, с. 4-12. [10] Unfer V., Carlomagno G., Dante G., Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2012, Vol. 28, no.7, p. 509-515. [11] Venturella R., Mocciaro R., De Trana E., DAlessandro P., Morelli M., Zullo F. Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolical profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol// Minerva ginecologica., 2012, Vol. 64, n.3., p. 239-243. Информация предоставлена в сокращенном виде, более подробную информацию можно найти в инструкции для применения. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для применения. Информация публикуется в изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических сотрудников. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

- огромный опыт применения с 1969 года[1]
- во всём мире введено более 2 млн. доз[2]
- крайне низкое содержание IgA[2]
- высокий уровень вирусной инактивации, осуществляемый под международным контролем[1]
- доказанная эффективность и отличная переносимость[3-9]

резонатив®

Иммуноглобулин человека антирезус Rho (D)

Безопасное будущее

Профилактика резус-конфликта у резус-отрицательных женщин

1 мл/625 МЕ - до 12 недель беременности
2 мл/1250 МЕ - после 12 недель беременности

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗОНАТИВА®

Описание. Раствор для инъекций – 625 МЕ/мл (125 мкг/мл); объем готового раствора: 1 мл и 2 мл. Содержание IgA не превышает 0,05% от общего содержания белка. **Показания.** Профилактика резус-иммунизации у резус-отрицательных или частично резус-отрицательных женщин.
- беременность/роды резус-положительного ребенка.
- аборт/угрожающий аборт, внематочная беременность или пузырный занос.
- трансплацентарное кровотечение (ТПК) в результате дородового кровотечения (ДРК), амниоцентеза, биопсии хориона или акушерских манипуляций, например, наружного акушерского поворота или абдоминальной травмы.

Лечение резус-отрицательных или частично резус-отрицательных женщин после переливания им несовместимой крови (резус-положительной) или других препаратов, содержащих эритроциты. **Дозировка.** 1. При беременности, родах и гинекологических процедурах беременным женщинам/матерям следует вводить препарата в следующих дозах: Дородовая профилактика: 1250 МЕ (250 мкг) на 28-30-й неделях беременности. Послеродовая профилактика: в постнатальном периоде препарат следует вводить как можно раньше в течение 72 часов с момента родов. При подозрении на массивное кровотечение у плода или матери, временные рамки введения препарата должны быть определены с помощью соответствующего метода, и, по показаниям, можно вводить дополнительные дозы иммуноглобулина человека антирезуса Rho (D). Стандартная доза: 1250 МЕ (250 мкг). В последующих особых ситуациях: самопроизвольный или искусственный аборт, внематочная беременность, пузырный занос, или при наличии других факторов риска возникновения кровотечения у матери или плода, например, при наружном акушерском повороте или абдоминальной травме.
- до 12-й недели беременности: 625 МЕ (125 мкг)
- после 12-й недели беременности: 1250 МЕ (250 мкг)
- после амниоцентеза или биопсии хориона: 1250 МЕ (250 мкг)

2. После переливания крови, несовместимой по резус-фактору: 1250 МЕ (250 мкг) на 15 мл перелитой эритроцитарной массы. При необходимости следует проконсультироваться с трансфузиологом. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к любому из компонентов. **Срок хранения и условия хранения.** 30 месяцев. Содержимое открытой ампулы следует использовать немедленно. Хранить в холодильнике при температуре 2°С - 8°С. Для защиты от света необходимо хранить контейнер во внешней картонной упаковке. **Нежелательные эффекты.** В месте инъекции могут отмечаться местная боль и болезненность, что можно предотвратить, разделив большие дозы на несколько введений в разные места. Нечастые общие проявления: транзиторная лихорадка (38-40 °С), недомогание, головная боль, озноб, (1/100-1/1000). Информация предоставлена в сокращенном виде, более подробную информацию можно найти в инструкции для применения. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для применения. Информация публикуется в изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических сотрудников. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

[1] Octapharma data. [2] Инструкция по применению препарата. [3] Bartsch F and Kjellman H. Postpartum prophylaxis with 250 µg of anti-D. Kabi Scientific report No. 79 99 023. Stockholm 1979. [4] Herrmann M, et.al, Postnatal Rh-prophylaxis with immunoglobulin anti-D. A clinical study at Växjö Hospital, Sweden. Kabi Scientific report No 79 99 025, Stockholm 1979. [5] Dambrosio F. Prevention of Rh-haemolytic disease: Intramuscular injection of immunoglobulin anti-D, 250 µg of anti-D. Kabi Scientific report no 79 99 005, Stockholm 1979. [6] Ørjasaeter H. Rh-antibodies in women receiving immunoprophylaxis against Rh immunization. Tidskr Nor Laegerforen1972, 92, 2412-2414. [7] Eklund J. Prevention of Rh immunization in Finland. A national study, 1969-1977. Acta Paediatr Scand 1978, Suppl. 274,1-57. [8] Hermann M, et.al., Antenatal prophylaxis of Rh-immunization with 250 µg anti-D immunoglobulin. Acta Obstet Gynecol Scand 1984, Suppl 124. [9] Boyle N. Post-marketing surveillance of the use of Rhesonativ® 1250 IU (human immunoglobulin/anti-D) in Irish obstetric in-patients. July 2001. Data on file.

AMAXA WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

Раціональний підхід до лікування гіперпролактинемії у жінок

Протягом останніх років накопичено багато нових доказових даних про роль гіперпролактинемії (ГПРЛ) у патогенезі дисгормональних порушень, раку молочної залози, порушень з боку кісткової системи в жінок, а також при пролактиномах гіпофіза, що зумовило перегляд діагностичних підходів і схем лікування ГПРЛ (М.Д. Тронько, Ю.Г. Антипкін, В.В. Камінський, Т.Ф. Татарчук та співавт., 2016).
Особливу увагу до цієї проблеми було прикуто під час секційного засідання «Акушерська та гінекологічна ендокринологія», організованого в рамках Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні», яка відбулася 23-24 березня 2017 року в м. Дніпро.

З доповіддю, присвяченою сучасним підходам до діагностики і лікування ГПРЛ, виступила **завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія», доктор медичних наук, професор Юліанна Олександрівна Дубоссарська.**

– Пролактин – це поліпептидний гормон, що секретується лактотропними клітинами передньої частки гіпофіза, які розташовуються в її задньолатеральній ділянці. Він був ідентифікований як окремий гормон людини тільки в 1970 р. Пролактин забезпечує понад 80 біологічних процесів в організмі жінки, зокрема розвиток молочних залоз, продукування молока після народження дитини, впливає на функцію матки та яєчників, справляє імуномодулюючу дію та регулює вуглеводний і ліпідний обмін, у тому числі впливає на харчову поведінку. Це більше, ніж усі гіпофізарні гормони, разом узяті. Порушення нормального рівня цього гормону, а саме підвищення його концентрації – гіперпролактинемія, – є причиною розладів менструальної та генеративної функцій у більш ніж 25-30% випадків, а також доброякісних захворювань молочних залоз і матки (Г.А. Мельниченко та співавт., 2007; С.Ю. Калінченко, 2010).

По суті, ГПРЛ – патологічний стан, який характеризується підвищенням рівня пролактину в сироватці крові. У свою чергу, пов'язаний із цим станом синдром (синдром ГПРЛ) – це симптомокомплекс, що виникає на фоні підвищення рівня пролактину, найбільш характерними проявами якого є порушення функції репродуктивної системи, а в тяжких випадках, за наявності пролактин-секретуючих пухлин гіпофіза, – неврологічні та нейроофтальмологічні порушення.

На підвищення рівня пролактину може впливати багато факторів, але в першу чергу їх слід розподілити на фізіологічні (фізичне навантаження, особливості раціону харчування, стрес, сон, коїтус, вагітність, годування груддю, гіпоглікемія) та патологічні. Щодо останніх, то на розвиток ГПРЛ впливають: порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи (внаслідок гранулематозних та інфільтративних процесів, опромінення, кісти кишені Ратке – гіпофізарного ходу, травм і хірургічних втручань у ділянці турецького сідла з приводу пухлини – краніофарингіоми або герміноми, метастатичних уражень, менінгіоми чи розростання пухлини, що розташована супраселярно); патологія гіпофіза (пролактинома, ідіопатична форма ГПРЛ, параселярні пухлини або лімфоцитарний гіпофізит, компресійна макроаденома, мультигормональна аденома, акромегалія та порушення функцій гіпофіза внаслідок хірургічних втручань чи травми); системні розлади (травми чи хірургічні втручання в ділянці грудної клітки, оперізувальний лишай, хронічна ниркова недостатність, інфаркт міокарда, цироз печінки, епілепсія, синдром полікістозних яєчників, гіпотиреоз).

Також не слід забувати, що на розвиток ГПРЛ у багатьох випадках впливає і прийом фармакологічних засобів. Так, нейролептики і протиблювотні засоби є блокаторами допамінових рецепторів, а використання деяких антигіпертензивних препаратів (метилдопа) призводить до виснаження запасів допаміну (інгібітора синтезу пролактину), і, як результат, – до підвищення концентрації пролактину в крові. Прийом препаратів, які стимулюють лактотропні клітини, а саме естрогенів у високих дозах (у складі гормональних контрацептивів), наркотичних препаратів (опіатів, морфіну, героїну, кокаїну), антагоністів кальцію (верапамілу) та гістамінових H_2-рецепторів (циметидину, ранітидину, фамотидину) і трициклічних антидепресантів (амітриптиліну, кломіпранілу), також сприяє збільшенню секреції пролактину.

Згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією (2016) для діагностики ГПРЛ достатньо одноразового проведення аналізу на рівень пролактину в сироватці крові (≥25 нг/мл у жінок) за умови виключення стресу при венепункції. Якщо є сумніви щодо встановлення діагнозу, рекомендовано повторити вимірювання рівня пролактину в інший день, виконавши 2 вимірювання з інтервалом 15-20 хв, щоб уникнути похибок, викликаних пульсуючою секрецією пролактину.

Слід пам'ятати, що у фолікулярній фазі менструального циклу концентрація пролактину є нижчою, ніж у лютеїновій, але перебуває у межах референтних значень.

Крім цього, у пацієнток з ГПРЛ без клінічних проявів рекомендовано виключити феномен макропролактинемії, який спостерігається в 40% випадків ГПРЛ, у 20% з них супроводжується галактореєю, у 45% – оліго- чи аменореєю та у 20% – аденомою гіпофіза (S. Melmed et al., 2011).

Серед візуалізаційних методів діагностики методом вибору є магнітно-резонансна томографія з гадолінієм з акцентом на селярній ділянці. Нейровізуалізаційні методи дослідження слід застосовувати у пацієнтів з будь-яким ступенем ГПРЛ, щоб виключити наявність патології в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці.

До інших методів обстеження при ГПРЛ належать: аналіз на β-хоріонічний гормон людини або ультразвукове дослідження у пацієнток репродуктивного віку з аменореєю для виключення вагітності; визначення концентрацій тиреотропного гормону та вільного тироксину для виключення гіпотиреозу; консультація нейрохірурга й офтальмолога – при виявленні макропролактиномами або гормонально неактивної аденоми гіпофіза з супраселярним ростом; діагностика остеопорозу за шкалою FRAX або методом рентгенівської остеоденситометрії.

У разі підозри на ГПРЛ не слід також забувати про існування її стрес-індукованої форми, яка характеризується помірним підвищенням рівня пролактину або коливанням його рівня на верхній межі норми. У такому випадку лабораторні показники потрібно оцінювати в комплексі з клінічною картиною та даними додаткових методів дослідження (оцінки стресу, ультразвукової діагностики молочних залоз і/або мамографії, а також за результатами визначення рівнів гонадотропіну, естрадіолу та прогестерону).

Головною метою лікування при ГПРЛ є нормалізація рівня біологічно активного пролактину, що вплине на відновлення функції статевих залоз і зумовить припинення галактореї. Коли етіологічним фактором ГПРЛ є пролактинома, необхідно зменшити масу пухлини й ефекти локальної компресії та спрямувати зусилля на профілактику прогресування або рецидиву пухлинного процесу. У пацієнтів із безсимптомним перебігом ГПРЛ зазвичай достатньо періодичного клінічного контролю.

При лікуванні пацієнток із ГПРЛ насамперед слід розглядати медикаментозну терапію, яка сьогодні включає призначення бромкриптину, каберголіну та стандартизованих екстрактів плодів *Vitex agnus castus* (прутняка звичайного, аврамового дерева, вітексу священного). За даними доказової медицини та рекомендаціями, наведеними у Національному консенсусі щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією (2016), при лікуванні розладів, асоційованих зі стрес-індукованою ГПРЛ, найбільш раціонально застосовувати рослинні лікарські засоби, що містять стандартизовані екстракти *Vitex agnus castus*. Рекомендації щодо використання цих екстрактів ґрунтуються на даних декількох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, які продемонстрували їх ефективність як щодо зниження рівня пролактину (W. Wuttke et al., 1997; W. Wuttke, D. Seidlova-Wuttke, H. Jarry, N. Artymuk, 2010), так і щодо нормалізації естроген-прогестеронової рівноваги та відновлення ритмічної секреції гонадотропінів (В.П. Сметник, 2005; Т.Ф. Татарчук, Т.Н. Тутченко, 2013).

Серед лікарських засобів, що містять екстракти *Vitex agnus castus,* на фармацевтичному ринку України особливої уваги заслуговує екстракт Ze 440 – Префемін – виробництва фармацевтичної компанії Amaxa Pharma. Доведено, що Префемін (екстракт Ze 440) чинить сильний агоністичний вплив на μ-опіатні рецептори та рецептори допаміну D_2 і таким чином знижує секрецію пролактину (B. Meier et al., 2000). Окрім ГПРЛ, Префемін (екстракт Ze 440) доцільно застосовувати за наявності таких патологічних станів, як передменструальний синдром (ПМС), мастодинія, масталгія та порушення менструального циклу. Терапевтична добова доза досягається при прийомі 1 таблетки (20 мг) 1 раз на день, курс лікування – не менше 3 міс без перерви на період менструації.

Як продемонстровано у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участі 162 пацієнток віком 18-45 років з ПМС, кращої ефективності щодо зниження вираженості 6 основних симптомів ПМС (перепади настрою, дратівливість, злість, головній біль, здуття живота та напруження в грудях) вдалося досягти при лікуванні препаратами, що містять екстракт *Vitex agnus castus* в дозі 20 мг (препарат Префемін) протягом 3 міс (R. Schellenberg et al., 2012).

Таким чином, враховуючи патофізіологічні механізми розвитку ГПРЛ, супутні розлади, які виникають у більшості жінок репродуктивного віку, а також високий профіль ефективності та безпечності рослинного препарату Префемін (екстракт Ze 440), його можна рекомендувати як раціональний засіб при лікуванні гіперпролактинемії та пов'язаних з нею станів.

Підготував ***Антон Вовчек***

SCHONEN
SWITZERLAND
Це мій дім!
КИШЕЧНИК
Рецидивуючий кандидоз?
Зверніть увагу на кишечник!
SCHONEN
Ekobiol
Экобиол
Симбиотик
20 капсул
swiss standard

Антибиотикорезистентность в акушерской практике. Пути решения проблемы

Р.А. Ткаченко

27-28 апреля 2017 года в г. Киеве состоялся I Международный конгресс «Репродуктивное здоровье: мультидисциплинарный подход в непрерывном профессиональном развитии врачей». Организаторами мероприятия выступили Министерство здравоохранения (МЗ) Украины, ОО «Всеукраинская ассоциация непрерывного профессионального образования врачей и фармацевтов», Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, а также Ассоциация перинатологов Украины. В конгрессе приняли участие около 600 отечественных и зарубежных специалистов в области репродуктивного здоровья женщины. В ходе мероприятия были подняты актуальные вопросы, касающиеся оказания квалифицированной акушерско-гинекологической помощи. Одной из таких тем, безусловно, является проблема антибиотикорезистентности в акушерской практике. В последние десятилетия мы наблюдаем стремительный рост устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам.

Основные аспекты проблемы антибиотикорезистентности и пути ее решения в акушерской практике осветил в своем докладе **главный специалист Городского управления здравоохранения г. Киева по вопросам акушерской реанимации, заведующий курсом акушерской анестезиологии в Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Руслан Афанасьевич Ткаченко.**

– На сегодняшний день сепсис является серьезной медико-социальной проблемой во всем мире и в Украине в частности. По данным официальной статистики МЗ Украины, сепсис устойчиво занимает ведущие места в структуре материнской смертности. Так, в период 2009-2012 гг. сепсис занимал третье место, а уже в 2014 г. был на втором. Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2015 г. показали, что во всем мире ежегодно регистрируется около 7 млн случаев сепсиса в акушерской практике, при этом 7-35% из них приводят к летальному исходу. В свою очередь, смертность от молниеносных форм септического шока достигает 85%.

Ежегодно в странах с развитой экономикой и системой здравоохранения регистрируется до 500 случаев акушерского сепсиса. В 2012 г. была опубликована работа C. Helwick, в которой были представлены данные по частоте сепсиса в США. Результаты показали, что в период 1998-2000 гг. частота сепсиса в акушерской практике составила 6,5 случаев на 100 тыс. родов, но за 10 лет данный показатель вырос в 2,2 раза, и в 2007-2008 гг. он составил уже 13,8 случаев. Авторами отмечено, что за весь период исследования (1998-2008) было зарегистрировано 2758 случаев акушерского сепсиса, из которых 30,8% – тяжелой степени, а 3,2% – привели к летальному исходу. В данной работе также были представлены факторы риска развития тяжелого сепсиса: застойная сердечная недостаточность (относительный риск – ОР – 135), хронические заболевания печени (ОР 55,96), хронические заболевания почек (ОР 33,7), а также системная красная волчанка (ОР 3,4).

По данным W. Dale и соавт. (2013), акушерский сепсис чаще всего имеет полимикробную этиологию. Наиболее частыми возбудителями являются: грамположительные ($Гр^+$) бактерии (*Streptococcus*, *Enterococcus, Staphylococcus*), грамотрицательные ($Гр^-$) аэробы (*Escherichia coli*), $Гр^-$ анаэробы (*Bacteroides bivius*), а также $Гр^+$ анаэробные бактерии (*Peptococcus species, Peptostreptococcus species*).

В 2009 г. ВОЗ было установлено, что в большинстве случаев основной путь передачи инфекции в отделениях и стационарах – контактный. В руководстве по организации гигиены рук в системе здравоохранения указано, что в странах с развитой системой здравоохранения внутрибольничными инфекциями (ВБИ) заболевают 5-15% госпитализированных, а также 9-37% пациентов отделений интенсивной терапии. Ежегодно в Европе регистрируют около 5 млн случаев ВБИ, что в результате приводит к необходимости в дополнительных 25 млн койко-дней, а это по расходам составляет около 13-24 млн евро. ВБИ становятся непосредственной причиной смерти около 50 тыс. пациентов в год, а в сочетании с другими диагнозами летальность достигает 135 тыс. случаев. Одной из основных причин смертности от ВБИ является высокая антибиотикорезистентность микрорганизмов.

До недавнего времени считалось, что проблема антибиотикорезистентности касается многопрофильных больниц и хирургических стационаров. Но микробная флора адаптируется, и, несмотря на то, что родильные залы полустерильные, указанная проблема в полной мере касается и акушерской практики.

На сегодняшний день количество резистентных штаммов к таким антибиотикам, как тетрациклин, макролид и клиндамицин, продолжает расти, показатель их резистентости достигает 70% (A. Lambiase et al., 2012). В то же время показатели антибиотикорезистентности к клиндамицину и эритромицину у микроорганизмов, наиболее часто вызывающих септический шок (*Streptococcus* и *E. coli*), составляет 49,51% (Y.P. Li, C.M. Kuok et al., 2016).

В 2013 г. было опубликовано SMART-исследование, которое проводилось в промежуток между 2002-2010 гг., по изучению чувствительности *E. coli* к различным антибактериальным препаратам. Оказалось, что чувствительность к карбапенемам, в частности эртапенему, остается достаточно высокой ($p=0,048$), а к цефалоспоринам и фторхинолонам – достоверно снизилась ($p<0,05$). В свою очередь, чувствительность к цефтриаксону, который часто назначают в качестве средства для проведения стартовой антибиотикотерапии, практически отсутствует (S. Hawsera et al., 2013).

На сегодняшний день не теряет своей актуальности метод эмпирической антибиотикотерапии – деэскалационная терапия, которую следует проводить в течение 40-60 мин от момента поступления пациентки в отделение интенсивной терапии.

Данный подход характеризуется высокой эффективностью, низкими показателями летальности среди пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, при этом не способствует увеличению риска развития антибиотикорезистентности (M. Basetti et al., 2014). К эскалационному методу следует переходить только после получения результатов посева с определением чувствительности к определенной группе антибактериальных средств.

Стартовая терапия, безусловно, должна начинаться с назначения препаратов группы карбапенемов. Тем не менее всегда следует учитывать фармакокинетические свойства и способ введения этой группы антибиотиков, поскольку от этого зависит достижение минимальной подавляющей концентрации препарата в плазме крови. Соответственно, чем дольше будет поддерживаться такая концентрация, тем меньше вероятность развития резистентности. Самым лучшим вариантом в таком случае является проведение длительных инфузий.

Однако не все представители группы карбапенемов, применяемые в Украине, одинаково эффективны (G.G. Zhanel et al., 2007):

- имипенем более эффективен в отношении $Гр^+$ бактерий, чем меропенем, но менее эффективен в отношении $Гр^-$ микрофлоры, чем меропенем, способен провоцировать клонические судороги, инактивируется почечными дегидропептидазами;
- меропенем более эффективен в отношении $Гр^-$ бактерий, но менее эффективен в отношении $Гр^+$ микрофлоры, чем имипенем;
- эртапенем имеет низкую эффективность против неферментирующих $Гр^-$ бактерий, в частности *P. aeruginosa*, его применение в лечении госпитальных инфекций имеет ряд ограничений;
- дорипенем более эффективен в отношении $Гр^-$ бактерий, чем имипенем, более эффективен в отношении $Гр^+$ бактерий, чем меропенем, самый эффективный карбапенем в отношении *P. aeruginosa,* характеризуется низким риском развития клонических судорог и более высокой стабильностью раствора, чем у меропенема или имипенема.

В числе прочего одной из основных проблем в акушерской практике является антибиотикорезистентность *S. aureus.* На сегодняшний день принято рассматривать 4 основных штамма данной группы микроорганизмов, которые классифицируются в зависимости от показателей чувствительности к той или иной группе антибактериальных средств (P.C. Appelbaum, 2007): метициллин чувствительный *S. aureus* (MSSA) – подавляемой полусинтетическими пенициллинами (метициллином); метициллин резистентный *S. aureus* (MRSA) – устойчивой к полусинтетическим (β-лактамным) пенициллинам, в том числе к метициллину, цефалоспоринам и карбопенемам; частично резистентный к ванкомицину *S. aureus* (VISA); полностью резистентный к ванкомицину *S. aureus* (VRSA). Особую важность для клинической практики вследствие высоких показателей резистентности и распространенности представляет штамм MRSA.

Так, в исследовании W. William и соавт. (2008) было продемонстрировано, что у 22,9% из 5732 матерей было зарегистрировано инфицирование β-гемолитическим стрептококком группы B, а у 14,5% – *S. aureus,* из них 24,3% составляет штамм MRSA.

Еще не так давно в стартовой антибактериальной терапии тяжелых инфекций широко применялись схемы,

в состав которых входил ванкомицин или тейкопланин. Тем не менее назначение этих средств сегодня не является целесообразным из-за их высокой токсичности и низкой эффективности в связи с увеличением резистентности таких штаммов микроорганизмов, как VISA и VRSA.

На сегодняшний день наибольшие показатели чувствительности микрофлоры отмечаются в отношении антибактериальных препаратов класса оксазолидинонов. По данным исследования, в котором оценивалась эффективность ванкомицина в сравнении с линезолидом (представитель класса оксазолидинонов), применение последнего позволило достигнуть лучшей (на 30%) эрадикации MRSA (J. Weigelt et al., 2004).

Применение линелида в качестве альтернативы ванкомицину является наиболее рациональным подходом к антибиотикотерапии MRSA-инфекции (E. Rubinstein et al., 2008). Доказано, что эмпирическая терапия линезолидом характеризуется более низкими показателями смертности от сепсиса и позволяет достичь лучшей эрадикации возбудителя у пациентов с MRSA-ассоциированной бактериемией в сравнении с ванкомицином (J. Gomez et al., 2007).

Как показывает мой клинический опыт, наиболее рациональная схема антибиотикотерапии при ВБИ должна учитывать комбинированный подход с применением трех групп антибактериальных средств: карбапенема, линезолида (Линелид) и аминогликозида.

До недавнего времени наиболее часто используемым антибиотиком группы амингликозидов являлся гентамицин. Тем не менее за последние 20 лет к нему развилась высокая резистентность, и уже к концу 90-х годов ее показатели достигли 90%.

Среди наиболее эффективных на сегодняшний день аминогликозидов отдельного внимания заслуживает тобрамицин (Браксон). Данный антибиотик имеет широкий спектр действия и особенно эффективен в отношении Гр$^-$ флоры и *S. aureus* (R. Feld et al., 1977).

В ходе своего выступления Р.А. Ткаченко представил интересный клинический случай из своей практики, в котором он продемонстрировал данные, подтверждающие эффективность комбинированной терапии препаратами Браксон и Линелид.

Беременная Б., 27 лет, 23 нед. беременности. Со слов пациентки, принимает инъекционные наркотики. Поступила в отделение в тяжелом состоянии, с явлениями гипертермии до 38,4 °С. Одышка до 56 дыхательных движений в 1 мин, предъявляла жалобы на боль в ногах, за грудиной с иррадиацией в левую руку. Передвигалась на костылях.

Окружность левой голени составила 46 см, а правой – 38 см.

В ходе сбора анамнеза было выявлено, что пациентка болеет последние 10 суток, на протяжении которых часто отмечались повышение температуры тела до 38-39 °С, одышка, а также отек и болезненность нижних конечностей. Последние двое суток диурез практически отсутствует.

В ходе обследования были установлены маловодие и антенатальная гибель плода. Диагноз: Ангиогенный сепсис. Острый флеботромбоз нижних конечностей. Экссудативный перикардит. Двухсторонний экссудативный плеврит. Левосторонняя нижнедолевая пневмония. Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Токсический нефрозонефрит.

Сопутствующий диагноз: Гепатит С в неактивной фазе.

По результатам бактериологического посева обнаружено наличие *S. aureus* и *E. coli*. Лечение:

- Линелид – 1200 мг/сут;
- Браксон – 160 мг/сут в течение 10 дней;
- искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце выдоха – 5 мм рт. ст., фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2) – 50-35% в течение 3 сут.
- инфузионная терапия в рестриктивном режиме: гепарин – 1000 ЕД/ч; варфарин – 5 мг до МНО >2.

Также были проведены пункция и дренирование перикарда.

Дополнительно было назначено энтеральное питание 1000 ккал/сут; бетаметазон в дозе 8мг/сут, а также спиронолактон, блокаторы H_2-рецепторов и кортикостероиды.

Вследствие проведенного лечения пациентка была переведена в послеродовое отделение в стабильном состоянии уже на 10-е сутки.

Как показывает данный клинический случай, комбинированная антибактериальная терапия с применением отечественных препаратов Линелид и Браксон (ФК «Юрия-Фарм») характеризуется высокой эффективностью и позволяет рекомендовать их в качестве основных средств эмпирической терапии при ВБИ и сепсисе, в том числе и его тяжелых формах, в акушерской клинической практике.

Подготовила ***Марина Титомир***

З.С. Голух-Конюжи, кафедра фізіології харчування людини, Технологічний університет Західної Померанії, м. Щецин, Польща

Харчування жінок із втратою волосся у період менопаузи

Гарне і здорове волосся – атрибут тих людей, котрі дбають про своє здоров'я, а для жінок це ще й невід'ємна складова краси, яка додає їм впевненості. Ламкість волосся та його випадіння істотно погіршують самопочуття жінки, знижують її самооцінку і викликають стрес, який, своєю чергою, тільки ускладнює проблему. У нормі близько 80% волосся на голові перебуває у стані росту (анаген), 1% – на стадії інволюції волосяного фолікула (катаген) і решта – у фазі спокою (телоген). Залежно від різних факторів кількість і щільність жіночого волосся можуть змінюватись не тільки через захворювання, а й за фізіологічних умов, зокрема у період менопаузи. Щоденна втрата волосся становить 70-100 волосин. Наявність проблеми можна констатувати тоді, коли цей показник перевищує 100 волосин протягом кількох тижнів поспіль.

У період пременопаузи відбувається фізіологічне зниження рівнів естрогенів у крові з одночасним підвищенням концентрації андрогенів, що може викликати андрогенне випадіння волосся. У жінок втрата волосся зазвичай проявляється стоншенням волосся переважно на центральній та лобній ділянках, іноді також на тім'яній та потиличній ділянках волосистої частини голови. Останній менструації передує період пременопаузи, протягом якого менструальні цикли стають нерегулярними і подовженими. Для цього періоду характерною є зміна концентрації статевих гормонів. Деякі захворювання шкіри та волосся у період менопаузи можуть бути пов'язані з надмірною продукцією андрогенів надниркovими залозами або яєчниками. В організмі жінок із підвищеними концентраціями цих гормонів діють ендо- і екзогенні фактори, які сприяють втраті волосся. Дигідротестостерон (ДГТ), що продукується з тестостерону за участі наявної у волосяних фолікулах 5α-редуктази, є гормоном, який чинить найбільший вплив на волосяні фолікули. Він у 2,5 рази сильніший за тестостерон. ДГТ ослаблює волосяні фолікули і викликає випадіння волосся.

Проблема втрати волосся у жінок у період менопаузи потребує точної діагностики з наступним призначенням належного лікування. За деякими даними, від цієї проблеми страждають 20-60% жінок до досягнення ними 60-річного віку. Враховуючи той факт, що головною причиною втрати волосся у жінок у цей період життя є зміна гормонального метаболізму, великого значення набуває нутритивна підтримка здоров'я жінок. Складові продуктів, включених до раціону, є попередниками синтезу стероїдних гормонів, а також безпосередньо впливають на будову, ріст і збереження здорового стану шкіри та волосся.

Есенційні нутрієнти

Білки

Білки, що містять сірчані амінокислоти цистеїн і метіонін – попередники синтезу кератину волосся, є важливою складовою дієти для підтримання здоров'я волосся. Недостатність білків у раціоні призводить до порушення утворення волосся (ламкості), його стоншення (волосся стає схожим на лануго) і, зрештою, до втрати волосся. Волосяні фолікули можуть ставати атрофічними. Кератин, який є головним компонентом стрижня волосини, продукується кератиноцитами в основному і роговому шарах епідермісу. Спірально закручені волокна кератину, наявні всередині (кірковій речовині) стрижня волосини, забезпечують еластичність волосся. Кератин у зовнішньому шарі (кутикулі) надає волоссю цілісності та блиску; за його недостатності волосся починає сіктися (розшаровуватись).

Цистеїн становить 10-17% кератину і є однією з ендогенних амінокислот, синтез яких відбувається лише за наявності метіоніну. Від цистеїну залежать швидкість росту і товщина волосся, а також синтез білка. Вбудовування L-цистеїну у волосся підвищує активна форма вітаміну B_6 (піридоксальфосфат). До есенційних амінокислот, що впливають на стан волосся, також належить екзогенний L-лізин, наявний переважно у внутрішній частині кореня волосини, який відповідає за форму та об'єм волосся. Якщо L-лізин надходить з їжею у недостатній кількості, волосся стає ламким, тонким і слабким. Ця амінокислота чинить значний вплив на абсорбцію цинку і заліза.

Білки мають становити 10-15% енергетичної цінності раціону (0,9 г/кг маси тіла на день). Джерело згаданих амінокислот у раціоні жінки – сир, йогурт, риба, телятина, яловичина, м'ясо птиці (курки, індички), яйця (рекомендовано вживати 2-3 курячих яйця на тиждень), бобові (соя, сочевиця, зелений горох, квасоля), насіння (гарбуза, соняшника, кунжуту), фісташки, арахіс, продукти із цільного зерна.

Жири

Жири, що містить раціон, беруть участь у синтезі стероїдних гормонів (із холестерину), а отже, допомагають підтримувати здоров'я волосся. Проте насичені жирні кислоти можуть підвищувати секрецію шкірного сала і таким чином сприяти втраті волосся. Захисний шар шкіри та її придатків складається з церамідів, стеролів, фосфоліпідів і вільних жирних кислот. Дефіцит цих сполук в організмі жінки може зменшувати гідратацію і викликати втрату волосся внаслідок порушення стану волосяної цибулини. Низьке вживання лінолеїнової, ліноленової і довголанцюгових поліненасичених жирних кислот, які є важливими компонентами рогового шару епідермісу, також сприяє облисінню. Омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ейкозапентаєнова і докозагексаєнова) містять морська риба, насіння льону, волоський горіх, зародки пшениці. Омега-6-поліненасичені жирні кислоти, наявні у рослинних оліях, також необхідні для підтримання здоров'я волосся, проте їх надмірна кількість у раціоні може призводити до порушення імунного балансу і підвищувати ризик запальних станів, які проявляються астенією волосся та його втратою. Жири повинні складати 25-35% енергетичної цінності раціону; їх основне джерело – риба, м'ясо птиці, яйця, оливкова і ріпакова олії.

Вуглеводи

Вуглеводи також впливають на стан волосся. Встановлено, що вживання рафінованих продуктів, багатих на прості цукри, є одним із непрямих факторів надмірної втрати волосся. Дієта з високим вмістом простих цукрів стимулює секрецію шкірного сала сальними залозами. У фізіологічних умовах шкірне сало чинить позитивний вплив на шкіру, проте у разі надмірної секреції воно стає їжею для мікроорганізмів, що знаходяться на шкірі. Тріацилгліцероли – продукт життєдіяльності бактерій – стимулюють вивільнення жирних кислот, які подразнюють шкіру, що зумовлює розвиток запального стану.

Продукти, багаті на прості цукри, викликають значне підвищення концентрації глюкози та інсуліну в крові, що безпосередньо посилює продукцію андрогенів у яєчниках і опосередковано – шляхом пригнічення синтезу SHBG (глобуліну, що зв'язує статеві гормони) в печінці й IGF-1 (інсуліноподібного фактора росту 1). У волосяних фолікулах інсулін безпосередньо впливає на ріст волосся і підвищує концентрацію ДГТ. Інсулін також бере участь у розладах кровотоку в судинах, які живлять скальп, викликаючи локальну ішемію з наступною втратою волосся. Отже, раціон жінки повинен містити складні вуглеводи з низькими глікемічними індексом і навантаженням, до складу яких входять харчові волокна, що допомагають регулювати вуглеводно-жировий метаболізм. Вуглеводи мають становити 50-70% від загальної енергетичної цінності раціону, і з цієї кількості цукроза має становити ≤10%. Джерелом вуглеводів у раціоні мають бути хліб і макаронні вироби із цільного зерна, вівсяні пластівці, рис, овочі та фрукти з низьким глікемічним індексом.

Вітаміни

Вітаміни, зокрема A, C і групи B, чинять значний вплив на стан волосся. Недостатнє надходження вітаміну C призводить до порушення синтезу стрижня волосини. Підвищується активність клітин волосяного фолікула, вони починають продукувати надмірну кількість кератину, який блокує отвір фолікула; внаслідок цього волосся стає занадто кучерявим. Авітаміноз аскорбінової кислоти може бути безпосередньою причиною телогенного облисіння. Вітамін C підвищує абсорбцію негемового заліза, яке містять рослинні продукти. Продуктами з високим вмістом вітаміну C є овочі (петрушка, капуста, хрін, перець, брюссельська капуста, броколі, цвітна капуста, шпинат, савойська капуста) та фрукти (чорна смородина, полуниця, суниця, ківі, червона смородина, цитрусові).

Rasheed і співавт. вказують, що жінки віком 18-45 років із тривалою або телогенною втратою волосся мають низьку сироваткову концентрацію вітаміну D_2. Відомо, що вітамін D сприяє диференціації волосяних фолікулів, не впливаючи на проліферацію.

Основним джерелом вітаміну D в організмі людини є ендогенний синтез у шкірі із його попередника 7-дегідрохолестеролу під впливом ультрафіолетового світла з довжиною хвилі 290-315 нм (УФ-B). З цієї сполуки в результаті ізомеризації утворюється стабільний холекальциферол (вітамін D_3). У разі тривалої відсутності перебування на відкритому повітрі та контакту з ультрафіолетовими променями, а також при зниженому гідроксилюванні вітаміну D у нирках дефіцит цього вітаміну необхідно компенсувати за допомогою диверсифікованої дієти.

Найкращим джерелом вітаміну D_3 у раціоні жінки є жирна риба (макрель, лосось, сардина), печінка тріски або тунця, а також продукти з меншим вмістом вітаміну D, такі як м'ясо, яйця і жирні молочні продукти. Додаткове джерело вітаміну D_2 (ергокальциферолу) – гриби і дріжджі.

Вітамін D_3, який утворюється у шкірі та надходить з їжею, разом з транспортними білками кровоносними судинами потрапляє в печінку, нирки та інші органи, де зазнає гідроксилювання. Продуктом цього процесу є активний метаболіт $1,25(OH)_2D_3$. Постачання вітаміну з обох джерел є особливо важливим для жінок з надмірною масою тіла, оскільки лептин, який утворюється в жировій тканині, пригнічує конверсію вітаміну D у 25(OH)D і, відповідно, $1,25(OH)_2D_3$. Крім того, у таких жінок спостерігається знижена біодоступність $1,25(OH)_2D_3$, що проявляється низькими рівнями вітаміну D у крові.

Дослідження метаболізму вітаміну D_3 дозволили ідентифікувати в тонкому кишечнику специфічні рецептори вітаміну D (VDR), що належать до родини стероїдних рецепторів. Комплекс $1,25(OH)_2D_3$/VDR діє як транскрипційний фактор і є необхідним для підтримання здорового стану волосся. В експериментальних дослідженнях також було встановлено, що активація VDR відіграє важливу роль у циклі волосяного фолікула, зокрема в ініціації анагену, і не залежить від вмісту кальцію і фосфору в раціоні.

Фолієва кислота (фолат) бере участь в утворенні еритроцитів і гемоглобіну, які транспортують кисень і поживні речовини до волосяного фолікула та оточуючих його тканин. Також фолат відповідає за відновлення клітин волосяного фолікула, попереджає посивіння і випадіння волосся і регулює функцію сальних залоз. Джерелом фолату в раціоні жінки мають бути капуста, зелений горошок, аспарагус, буряк, кольрабі; в менших кількостях його містять яйця і куряча печінка.

Пантотенова кислота (вітамін B_5) попереджає раннє посивіння і може сприяти відновленню природного кольору волосся. Вона також відповідає за ріст волосся (бере участь у поділі клітин волосяного фолікула), має протизапальні, захисні і зволожувальні властивості, регулює функцію сальних залоз і прискорює синтез меланіну. Продуктами, багатими на вітамін B_5 (точніше кажучи, суміш пантотенової кислоти, пантеїну, пантенолу і коензиму A), є гриби, цвітна капуста, соя, яйця, дріжджі, продукти з цільного зерна, бобові, молоко та зелені листові овочі.

Біотин (вітамін B_7) бере участь у метаболізмі жирів і білків, його дефіцит може призводити до втрати волосся. Завдяки наявності сірки він впливає на стан шкіри та її придатків, зменшуючи секрецію шкірного сала й активуючи ріст волосся. Тривалий дефіцит біотину в раціоні стимулює метаболізм жирних кислот із підвищенням концентрації пальмітинової кислоти в печінці і холестерину в крові, що проявляється у вигляді еритематозного себорейного запалення шкіри, кон'юнктивіту, жирності

та втрати волосся, ламкості нігтів. Біотин містять продукти рослинного і тваринного походження; найбільше його у зародках пшениці, молоці, м'ясі, яєчному жовтку, печінці, дріжджах і деяких горіхах.

Ніацин (вітамін РР) впливає на вміст води у шкірі, захищає шкіру і волосся від токсинів. Основним його джерелом у раціоні є м'ясо, продукти із цільного зерна, бобові, насіння, молоко, зелені листові овочі, риба, арахіс, молюски і дріжджі.

Дефіцит кобаламіну (вітаміну B_{12}) може бути пов'язаний із втратою волосся у жінок з анемією. Цей вітамін містять продукти тваринного походження: м'ясо, риба, яйця, молоко та молочні продукти.

Дефіцит вітаміну А в раціоні може викликати сповільнення циклу утворення і регенерації клітин. Як жиророзчинний вітамін він відповідає за зволоження волосся і робить його більш стійким. Проте у випадку надмірного надходження з тваринними продуктами вітамін А також може спричиняти втрату волосся внаслідок порушення імунної функції; через це основним його джерелом мають бути овочі та фрукти, що містять каротиноїди.

Мінерали

Основними мінералами, які впливають на ріст волосся, є цинк (Zn), залізо (Fe), мідь (Cu), селен (Se), кремній (Si), магній (Mg) і кальцій (Ca).

Цинк бере участь у метаболізмі вуглеводів, білків і жирів. Нормальна концентрація цинку в крові становить 70-250 мкг/дл. Це активатор ферментів, який стимулює трансформацію білків із сульфідними зв'язками і необхідний для побудови волосся. Цинк також впливає на кератинізацію волосся під дією вітаміну А. У разі дефіциту цинку сповільнюється ріст волосся, може спостерігатися телоген міазми (тонке, знебарвлене й ламке волосся, випадіння волосся), особливо у жінок, які приймають діуретики.

Дефіцит заліза асоціюється з вогнищевою алопецією, андогенним облисінням і телогеном міазми. Залізо у складі гемоглобіну постачає кисень до матричних клітин, які беруть участь у формуванні волосся. Ферменти, що містять залізо, відповідають за будову волосся і швидкість його росту. У жінок з анемією і низькою концентрацією феритину в крові волосся тонке і ламке, спостерігається його випадіння. Рівні феритину <40 мг/мл асоціюються з подовженням фази телогену. Найкращим джерелом заліза є продукти тваринного походження (яловичина, свинина, м'ясо птиці, риба), оскільки гемове залізо краще засвоюється. Проте рослинні продукти з високим вмістом заліза (петрушка, соя, бобові, сушені абрикоси й фініки) також є цінним доповненням до раціону.

Мідь входить до складу амінооксидаз; ці ферменти каталізують окислення тіолових груп і необхідні для утворення міцних волокон кератину. Також мідь стимулює проліферацію кератиноцитів і фібробластів у моношарах, активує ферментні системи формування і відновлення тканин, бере участь у дозріванні колагену при загоєнні ран. Дефіцит цього елементу проявляється зниженням еластичності, підвищенням ламкості та кучерявості волосся. Мідь містять ті самі продукти, що й залізо.

Селен – есенційний компонент селенових білків, які відіграють важливу роль у багатьох біологічних функціях, зокрема антиоксидантному захисті, синтезі тиреоїдних гормонів, утворенні ДНК, фертильності і репродукції. У разі дефіциту селену може відбуватися втрата волосся із псевдоальбінізмом. Основними продуктами – постачальниками селену – є злаки, м'ясо, печінка, риба (тріска, тунець), яйця, молоко і молочні продукти. Фрукти і овочі зазвичай містять селен у відносно незначній кількості.

Кремній відповідає за ріст і блиск волосся. У вигляді кремнієвої кислоти його містять злаки, особливо цільнозернові, часник, зелена цибуля і морепродукти.

Магній, беручи участь у трансформації білків, відповідає за поділ, ріст і дозрівання клітин, а також імунологічні реакції. Дефіцит магнію, який часто спостерігається при хронічних запальних станах, чинить прямий і опосередкований вплив на випадіння волосся. Джерелом магнію в раціоні жінки є какао, вівсяні пластівці, хліб із цільного зерна, горіхи та бобові.

Значну роль у збереженні здоров'я волосся також відіграє кальцій. Концентрація цього елемента у волоссі у понад 200 разів перевищує його концентрацію в сироватці й еритроцитах. Дефіцит кальцію є особливо актуальним для жінок у перименопаузальному періоді через підвищену екскрецію з сечею і знижену абсорбцію в кишечнику. В дослідженні Wlazlak і співавт. було встановлено, що різке зниження рівнів кальцію у жінок починається після досягнення ними 49-річного віку. Норма вживання кальцію для жінок у перименопаузі становить близько 1300 мг на добу. Важливим джерелом Ca є передусім молочні продукти (лактоза підвищує абсорбцію), а також соя, петрушка, лісовий горіх (фундук), волоський горіх, квасоля, капуста та риба.

Інші компоненти раціону

Поліфеноли – основні антиоксиданти в раціоні людини; найбільшим і найкраще вивченим класом поліфенолів є флавоноїди (флаванони, флаваноли, флавони, ізофлавони й антоціаніни). Ці сполуки безпосередньо знешкоджують вільні радикали у шкірі, модифікують активність ферментів і захищають шкіру від ультрафіолетового випромінювання. Незважаючи на те що у гіркому шоколаді – найвища концентрація флавоноїдних сполук, основним їх джерелом у раціоні жінки мають бути овочі (цибуля, томати, чорна смородина, цитрусові, виноград).

Позитивний вплив на стан жіночого волосся чинять фітоестрогени (структурно і функціонально подібні до естрогенів ссавців), які містять соя, насіння льону та ягоди. Ці сполуки також відтерміновують початок менопаузи і полегшують її наслідки.

Для підтримання належного стану волосся і здоров'я загалом дуже важливим є адекватний питний режим. Особливо корисною для пиття є мінеральна і джерельна вода, яка містить необхідні мінерали. Жінкам щоденно рекомендується вживати 30-35 мл рідини на 1 кг маси тіла, у тому числі 1,5 л води (найкраще – між прийомами їжі). Також корисними є перші страви, компоти, свіжовижаті непідсолоджені соки і трав'яні чаї.

Ефективно скоригувати дефіцит нутрієнтів і покращити якість життя жінок, безумовно, допомагають спеціальні дієтичні добавки до раціону. За наявності проблем зі шкірою і волоссям дерматологи найчастіше рекомендують препарати, що містять у своєму складі Zn, Cu, Fe, вітаміни A, D, E, ніацин, вітамін B_{12} і біотин. Ці препарати особливо корисні для жінок, які страждають від хронічного стресу, відсутності належного косметичного і перукарського догляду, а також у разі гормональних змін, властивих менопаузі.

Список літератури знаходиться в редакції.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***

Goluch-Koniuszy Z.S. Nutrition of women with hair loss problem during the period of menopause. Prz Menopauzalny. 2016 Mar; 15(1): 56-61.

ДИФЛЮКАН®

оригінальний флуконазол

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

stop-molochnitsa.com.ua

** - коли місцева терапія не є доречною*

Дифлюкан® (флуконазол), капсули 150 мг; 1 капсула в упаковці. Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
Показання: Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доречною, кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доречною. Протипоказання: Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище, одночасне застосування з препаратами, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою CYP3A4. Спосіб застосування та дози: Капсули приймають перорально одноразово в дозі 150 мг, капсули слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі. Досвід застосування флуконазолу новонародженим обмежується фармакокінетичними дослідженнями 12 недоношених дітей із терміном гестації приблизно 28 тижнів. Максимум 5 внутрішньовенних ін'єкцій флуконазолу у дозі 6 мг/кг вводили кожні 72 години. Побічні реакції: Найчастіше (>1/10) спостерігались головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення АЛТ, АСТ та лужної фосфатази крові, висипання. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Одночасне застосування флуконазолу з цизапридом, терфенадином, астемізолом, пімозидом, хінідином, еритроміцином протипоказане. Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу з галофантрином. Інформація щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами детально викладена в інструкції.
Особливі застереження: Застосування препарату в період вагітності можливе лише у випадку, якщо користь від застосування перевищує можливий ризик. Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 200 мг або менше. Досліджень впливу препарату Дифлюкан® на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводили. Ефективність та безпечність застосування препарату для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені. Фармакологічні властивості: Флуконазол – потужний селективний інгібітор грибкових ферментів,необхідних для синтезу ергостеролу. Категорія відпуску: Без рецепта. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5970/02/03 от 25.01.2012.
Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 578 от 04.09.2015

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

За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво "Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні,
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizont Park»
Тел.: (044) 391-60-50

WUKDFL0216031