ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Видавничий дім Здоров'я України

№ 1 (17)
березень 2015 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 89326

Гінекологія
Акушерство
Репродуктологія



Член-кореспондент НАМН України
Володимир Медведь

Стандартизація медичної допомоги: добра воля чи примус до відповідальності?

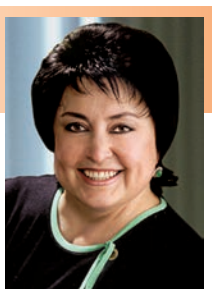
Читайте на сторінці **8**



Доктор медицини
Реваз Ботчоришвілі

Пролапс геніталій: причини ускладнень при використанні сітчастих протезів та важливість розуміння анатомії тазового дна

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук, професор
Світлана Жук

Поліморфізм генів системи гемостазу в жінок з передчасним зниженням овариального резерву

Читайте на сторінці **30**



Доктор медичних наук, професор
Ігор Гладчук

Пролапс тазових органів: сучасний погляд на проблему

Читайте на сторінці **19**



Кандидат біологічних наук
Людмила Яковенко

Антитіла проти хламідійного Hsp60 у прогнозуванні порушень репродуктивної функції на тлі хронічних запальних захворювань органів малого таза

Читайте на сторінці **24**

Прожестожель® гель
для местной терапии
масталгии и мастопатии[1]

быстро купирует болевой синдром в груди[2]

действует локально в тканях молочной железы[1]



Прожестожель эффективен при боли и напряжении в молочной железе, связанной с:[1,2]

- приемом оральных контрацептивов
- предменструальным синдромом
- диффузной мастопатией

1 *инструкция по применению препарата* 2 *Возможности терапии мастодинии с применением микронизированного прогестерона ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ №1 (87)/2014. Прилепская В.Н.*

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:
Прожестожель® прост и удобен в применении
Наносится на кожу каждой молочной железы специальным аппликатором 1 раз в день ежедневно, включая менструацию, в течение 3-х месяцев

Прожестожель. Состав и форма выпуска: гель д/местн. прим. 0,01 г/г туба 80 г, со шпателем-дозатором, прогестерон.
Показания: мастопатия, мастодиния. Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.
Побочные эффекты: возможны аллергические реакции.

Регистрационные свидетельства: P. C. UA 3839/01/01 от 13.12.10

BESINS HEALTHCARE
Innovating for Well-being

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



ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ ГОДА



2012[3] **2014**[4]

Достинекс –
препарат выбора для лечения гиперпролактинемии[1]

- **Препарат выбора для подавления и предотвращения нежелательной лактации**[2]
- **Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галактореи**
- **Пациентам удобно следовать Вашим рекомендациям**[2]



Литература:
1. С.Ю. Калиниченко. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Практическая медицина. Москва 2010-90с. **2.** Rains CP. Bryson H.M., Fitton A. Cabergoline. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential in the Treatment of Hyperprolactinaemia and Inhibition of Lactation. Drugs, 1995; 49 (2): 255-279. **3.** "«Панацея - 2012»: кто же в этом году стал обладателем заветной статуэтки?". Доступно по ссылке: http://www.apteka.ua/article/160715 от 23.09.2014 **4.** "XV Ювілейний конкурс професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2014» зустрів колег у вирі подій сьогодення родинною атмосферою ділового життя". Доступно по ссылке: http://panaceja.ua/golovna.html от 23.09.2014.

ДОСТИНЕКС (каберголин) таблетки по 0,5 мг; 2 или 8 таблеток в стеклянном флаконе.
КОРОТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА.
Показания к применению: Ингибирование физиологической послеродовой лактации сразу после родов или для подавления лактации, установившейся в следующих случаях: после родов, если мать решила не кормить ребенка грудью или когда кормление грудью противопоказано матери или ребенку по медицинским причинам, после рождения мертвого плода или аборта. Лечение гиперпролактинемических состояний – нарушений, связанных с гиперпролактинемией, в т. ч. аменореи, олигоменореи, ановуляции и галактореи. Лечение пациентов с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза (микро- и макропролактиномами), идиопатической гиперпролактинемией или синдромом «пустого» турецкого седла с сопутствующей гиперпролактинемией – основными патологическими состояниями, обусловливающими вышеуказанные клинические проявления. Противопоказания: Повышенная чувствительность к каберголину, к любым вспомогательным веществам препарата или к любым алкалоидам спорыньи. Неконтролируемая гипертензия. Наличие в анамнезе фиброзных заболеваний легких, перикарда и забрюшинного пространства. Для длительного лечения: признаки поражения клапанов сердца, определяемые с помощью эхокардиографии до начала лечения (см. «Особенности применения»). Способ применения и дозы: Рекомендуемая стартовая доза – 0,5 мг 1 раз/неделю или 1/2 таблетки по 0,5 мг 2 раза/неделю (например, в понедельник и четверг). Повышать недельную дозу следует постепенно, желательно – на 0,5 мг/неделю ежемесячно до достижения оптимальной терапевтической эффективности. Обычно терапевтическая доза – 1 мг/неделю и может колебаться в диапазоне 0,25 мг – 2 мг/неделю. Для лечения пациентов с гиперпролактинемией Достинекс применяли в дозах до 4,5 мг/неделю. Максимальная доза препарата не должна превышать 3 мг/сутки. Если назначенная доза > 1 мг/неделю, рекомендуется делить недельную дозу на несколько приемов. Побочные эффекты: В целом, дозозависимы. Наиболее частые: бессимптомное снижение артериального давления, ортостатическая артериальная гипертензия, головокружение/вертиго, тошнота, головная боль, сонливость, боль в животе/диспепсия/гастриты, сердцебиение, поражения клапанов сердца и подобные расстройства, астения/утомляемость, запоры, рвота, приливы, боль в молочных железах, депрессия, нарушение сна. Особенности применения: Достинекс следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, синдромом Рейно, с тяжелой печеночной недостаточностью (Child-Pugh класс С), язвенной болезнью или желудочно-кишечными кровотечениями, или с серьезными, особенно психическими заболеваниями в анамнезе. При длительном приеме препарата необходимо регулярное наблюдение гинекологом, а также мониторинг развития заболеваний клапанов сердца или фиброза. Перед началом лечения Достинексом гиперпролактинемии следует провести диагностику состояния гипофиза. До начала приема Достинекса следует исключить наличие беременности, а после окончания – предупреждать ее возникновение не менее 1 месяца, лактацию во время применения препарата следует прекратить. Необходимо воздерживаться от управления автомобилем или работы, требующей повышенного внимания. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Длительная сопутствующая терапия с другими алкалоидами спорыньи, сопутствующая терапия с антагонистами дофаминовых рецепторов, макролидными антибиотиками не рекомендуется. Фармакологические свойства: Каберголин – дофаминергическое производное спорыньи с сильным и продолжительным пролактинснижающим эффектом. Категория отпуска: По рецепту. Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство №UA/5194/01/01 от 23.01.2014.

За дополнительной информацией обращайтесь в
Представительство "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине:
03038, г. Киев,ул. Амосова, 12, Бизнес-Центр «Horizont Park».
Тел. (044) 291-60-50.

Достинекс
каберголин

М.А. Михайлюта, И.В. Жесткова, кафедра акушерства и гинекологии № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Коррекция нарушений менструального цикла при нейрообменно-эндокринном синдроме

Нейрообменно-эндокринный синдром (НОЭС) – нарушение гормональной функции надпочечников и яичников на фоне диэнцефальной симптоматики и прогрессирующего ожирения [2]. В эндокринологии НОЭС чаще называют гипоталамическим или диэнцефальным синдромом, учитывая преобладание диэнцефальной симптоматики при этой патологии.

НОЭС соответствует нейроэндокринно-обменная форма гипоталамического синдрома. Клиническая картина НОЭС характеризуется полигландулярностью и полисимптомностью. На первое место выходят симптомы нарушения гипоталамо-гипофизарно-эндокринной регуляции, главными из которых являются ожирение разной степени, трофические изменения кожных покровов (стрии, гиперпигментация, фолликулит), артериальная гипертензия, гирсутизм. Симптомы поражения диэнцефальной области являются патогномоничными, среди них чаще встречаются полифагия, полидипсия, вегетативные асимметрии артериального давления, терморегуляции, дермографизма и др. Женщины с НОЭС составляют примерно 1/3 среди больных с нарушением репродуктивной функции на фоне ожирения [2]. Но, несмотря на достаточно высокую частоту встречаемости гипоталамической патологии, эффективность ее лечения по сравнению с другими нейроэндокринными синдромами самая низкая. Это приводит к формированию большого процента осложнений: вторичной, «центральной» формы поликистоза яичников, гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез, миокардиодистрофии, сахарного диабета [1, 6]. В литературе уделено достаточно много внимания описанию гормонально-метаболических нарушений при этой патологии, в то время как проблема лечения нарушений менструального цикла при НОЭС требует дальнейшего изучения.

На современном этапе развития эндокринологической гинекологии различные формы гипоталамического синдрома рассматриваются как звенья единого патологического процесса в динамике, связанного с нарушением обмена нейротрансмиттеров – увеличением содержания бета-эндорфина и дефицита дофамина, а также нарушением чувствительности к ним в медиобазальных структурах гипоталамуса.

Поэтому на первый план в лечении нарушений менструального цикла при НОЭС выходит использование препаратов группы регуляторов нейромедиаторного обмена (бромокриптина, Достинекса) с целью влияния на главное звено патогенеза этой патологии [4, 6]. Эффективность использования бромокриптина в лечении больных НОЭС при гиперпролактинемии не вызывает сомнений [8]. Особое место среди агонистов дофамина занимает каберголин (Достинекс) как препарат пролонгированного действия, селективный стимулятор D2-рецепторов гипофиза. Механизм действия агонистов дофамина на D2-рецепторы следующий. Общеизвестно, что стимуляция D2-рецепторов этими препаратами с помощью кальцийзависимого механизма угнетает аденилатциклазу, в результате чего снижается содержание циклического аденозинмонофосфата, что, в свою очередь, снижает выброс ПРЛ и угнетает его синтез путем подавления транскрипции соответствующего гена.

На фоне терапии агонистами дофамина отмечается также протеолитическое расщепление ПРЛ лизосомальными ферментами. Помимо общих для всех агонистов дофамина свойств, Достинекс обладает преимуществами: не вызывает статистически значимого влияния на уровень гормона роста, имеет более удобный режим приема (2 раза в неделю). Пролонгированное действие препарата обусловлено его способностью персистировать в клетках гипофиза.

Цель исследования – оценка эффективности применения агонистов дофамина при коррекции нарушений менструального цикла у женщин с нейрообменно-эндокринным синдромом.

Материалы и методы

Обследовано 60 женщин с нарушениями менструального цикла на фоне нейрообменно-эндокринного синдрома, у которых установлена гиперпролактинемия в пределах функциональных значений.

С помощью рентгенографии черепа, магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза, электроэнцефалографии (ЭЭГ), реоэнцефалографии (РЭГ) проведена дифференциальная диагностика НОЭС со смежной патологией гипоталамо-гипофизарной области. Диагноз НОЭС устанавливался на основании характерного анамнеза, клиники; верифицировался с использованием дополнительных методов исследования: определения уровня пептидных и стероидных гормонов в сыворотке крови иммуноферментным методом на 14-й день менструального цикла: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего горомона (ЛГ), ПРЛ, тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС-С), тиреотропного гормона.

Пациенткам проведены тесты функциональной диагностики, инструментальные методы исследования: рентгенография черепа, МРТ, ЭЭГ, РЭГ, ультразвуковое сканирование гениталий с использованием вагинального датчика и допплеровского режима, а также по показаниям – раздельное диагностическое выскабливание слизистой полости матки.

Больные с функциональной гиперпролактинемией были распределены на три группы в зависимости от проводимой коррекции: 1-ю группу составили больные, которым проведено лечение с использованием бромокриптина на фоне редукционной диеты; пациентки 2-й группы пролечены с помощью Достинекса (каберголина) на фоне редукционной диеты; пациенткам 3-й (контрольной) группы проведена традиционная диэнцефальная терапия, включавшая: транквилизаторы, дегидратационные, ноотропные, витаминные, биостимулирующие препараты. Срок наблюдения составил 6 месяцев.

Доза бромокриптина определялась индивидуально в зависимости от уровня пролактина, уровня артериального давления, индекса массы тела (ИМТ), симптомов гиперкортицизма и колебалась от 0,5 до 2 таблеток в день (1,25-5 мг). Достинекс применялся в дозе 0,25-0,5 мг в неделю (0,5-1 таблетка) в 1-2 приема. Уровень пролактина в сыворотке крови контролировался 1 раз в месяц, что позволяло при необходимости корректировать терапевтическую дозу препарата. В период применения агонистов дофамина пациенты использовали барьерные методы контрацепции и отменяли препарат после восстановления овуляторных циклов за 1 месяц до планирования беременности.

Эффективность лечения оценивали по нормализации лабораторных показателей (лабораторная эффективность), восстановлению нарушений репродуктивной системы (нормализации ритма менструаций, восстановлению овуляторных циклов, наступлению беременности).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток колебался от 18 до 45 лет и составил в среднем по группам: 27,4±2,7; 28,5±2,5; 26,4±2,7 года. В зависимости от вида нарушений менструального цикла больные распределены следующим образом: с аменореей – 5 ч (8%) пациенток, олигоменореей – 25 (42%), меноррагией – 6 (10%), метроррагией – 9 (15%), менометроррагией – 15 (25%) больных.

Таким образом, среди больных с НОЭС преобладали нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома, также высок удельный вес пациенток с менометроррагиями. Следует отметить, что при небольшой продолжительности заболевания (до 3 лет) преобладали нарушения по типу олигоменореи, а у более длительно болеющих – метроррагии, что совпадает с данными литературы [3, 4]. У 55% больных, по данным УЗС, выявлен поликистоз яичников. Характерно, что это были пациентки с продолжительностью заболевания более 3 лет. Среди обследованных больных первичное бесплодие выявлено у 8 (13%) пациенток, эти больные перенесли в подростковом возрасте пубертатный диспитуитаризм, неоднократно получали диэнцефальную терапию. Таким же оказался удельный вес пациенток с вторичным бесплодием (13%). Проведенные исследования подтверждают данные литературы о большой частоте встречаемости сопутствующей гинекологической патологии у пациенток с НОЭС. Так, хронический аднексит встречался у 23 (38%) больных, эрозия шейки матки – у 18 (30%), гиперпластические процессы эндометрия – у 18 (30%) больных.

Достоверно известно, что уменьшение массы тела у больных с НОЭС приводит к уменьшению гиперандрогении, способствует улучшению эндокринно-метаболического статуса больных [2-5].

Наиболее выраженная положительная динамика ИМТ отмечена в 1-й и 2-й группах, наименьшая – в контрольной группе. Пациентки 3-й группы к концу 3-6-го месяца лечения восстановили исходный вес, а некоторые из них (20,0%) даже увеличили его в среднем на 1,5%. Уменьшение степени ожирения у пациенток 1-й и 2-й групп закономерно привело к улучшению гормонального профиля: у них отмечено снижение в сыворотке крови уровня ЛГ, тестостерона, ДГЭАС-С, уменьшение коэффициента ЛГ/ФСГ, появление периовуляторных пиков гонадотропинов. Уровень ФСГ находился в пределах средних значений. Отмечена также тенденция к улучшению показателей тестов функциональной диагностики. Динамика уровня ПРЛ у исследуемых больных в процессе лечения агонистами дофамина и после проведения диэнцефальной терапии отражена в таблице.

Исходный уровень ПРЛ был наиболее высоким во 2-й группе (37,9±2,3 нг/мл), однако именно в этой группе отмечено наиболее быстрое снижение уровня ПРЛ (до 14,2±1,3). За 6 месяцев лечения уровень ПРЛ снизился по группам следующим образом: в 1-й группе – на 5,1%; во 2-й группе – на 6,6%; в контрольной группе – на 1,2%.

В результате проведенной терапии частота овуляторных циклов составила, соответственно, в 1-й группе – 65%, во 2-й – 80%; частота наступления беременности по тем же группам больных – 25% и 35%. Среди пациенток контрольной группы у 15 (75%) репродуктивная функция была реализована, однако после проведения диэнцефальной терапии овуляторные циклы у них не восстановились; более регулярными менструации стали у 5 (25%) больных; регулярные, но ановуляторные циклы – у 2 (10%) больных. Овуляторные циклы и беременности в этой группе больных не были получены, хотя на протяжении 6 месяцев эти пациентки не использовали контрацепцию.

Таким образом, наибольший клинический и лабораторный эффект получен при лечении Достинексом (во 2-й группе), менее выраженный – при лечении бромокриптином, совсем незначительный – после проведения диэнцефальной терапии.

В процессе лечения агонистами дофамина побочные эффекты при приеме бромокриптина отмечены у 7 (35%) больных в начале лечения и у 3 (15%) – после первого месяца терапии; при использовании Достинекса – у 4 (20%) пациенток и у 1 (5%) больной соответственно. Ни одна пациентка не прекратила лечение по причине побочного эффекта этих препаратов. Однако следует отметить, что среди побочных эффектов при терапии бромокриптина преобладали желудочно-кишечные жалобы (рвота, тошнота), а при приеме Достинекса – симптомы вегетососудистой дистонии (головокружение, слабость, головная боль), причем эти симптомы оказались дозозависимыми и уменьшились в процессе лечения. Следует полагать, что большее число побочных эффектов на фоне приема бромокриптина обусловлено широким спектром его фармакологической активности и сродством не только к D2-рецепторам, но и к D1-, альфа-1-адренорецепторам, серотониновым рецепторам.

Достинекс обладает большей селективностью по отношению к D2-рецепторам гипофиза, отсюда и лучшая его переносимость.

Проведенные исследования подтверждают положительную корреляцию между степенью ожирения (ИМТ) и эндокринно-метаболическим статусом больных с нарушениями менструального цикла при НОЭС.

Таблица. Динамика уровня пролактина в процессе лечения агонистами дофамина (M±m)

Срок лечения	Клинические группы		
	1-я группа, нг/мл	2-я группа, нг/мл	3-я группа, нг/мл
До лечения	29,7±1,5	33,6±1,3	31,4±1,8
3 мес	20,6±1,7*	25,0±1,6*	27,4±1,5
6 мес	12,5±2,1*	14,2±1,2*	28,5±1,7

* p<0,05 по сравнению с показателем до лечения.

Выводы

Эффективность применения агонистов дофамина при этой патологии обусловлена патогенетической направленностью терапии.

При использовании регуляторов нейромедиаторного обмена в лечении больных с нарушениями менструального цикла при НОЭС и функциональной гиперпролактинемией следует отдавать предпочтение Достинексу, учитывая его большую селективность по сравнению с бромокриптином, пролонгированность действия, высокую эффективность в отношении нормализации уровня ПРЛ даже при использовании минимальных доз.

Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 512 с.
2. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: МИА, 2001. – 247 с.
3. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В.Н. Прилепская , Т.Я. Пшеничникова, Е.В. Жаров [и др.]. – М.: Русфармамед, 1995. – 302 с.
4. Сметник В.П. Неоперативная гинекология : руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 632 с.
5. Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение: практическое руководство / Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян, Н.А. Зыряева; под ред. В.И. Кулакова. – М., 2000. – 80 с.
6. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина; [пер. с англ.].– М.: Практика, 1999. – 1128 с.
7. Fugrer J. Effect of bromocriptine in polycystic ovary syndrome / J. Fugrer, S. Cheviacoff, V. Rubio // Rev. Clin. Obstet. Gynaecol. – 1999. – Vol. 54 (6). – P. 364-369.
8. Kaiser C. Dophamine receptors / C. Kaiser, J. Kebalian // Amer. Chem. Soc. – 1993. – Vol. 23, № 4. – P. 289-293.

Таврический медико-биологический вестник, № 2, т. 15, ч. 2, 2012 г.

Статья печатается в сокращении. Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

WUKDOS0315019

Міністерство охорони здоров'я
Асоціація акушерів-гінекологів України
Дніпропетровська медична академія

Дніпропетровськ
26-27 березня



Актуальные вопросы репродуктивной медицины

26-27 марта в г. Днепропетровске прошло одно из самых крупных и ярких событий 2015 г. в сообществе акушеров-гинекологов: научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины», организованная Министерством здравоохранения, Ассоциацией акушеров-гинекологов и Днепропетровской медицинской академией. Мероприятие проходило в «Меноре» – крупнейшем центре культурной и деловой жизни г. Днепропетровска и Украины, аналогов которому нет в мире. Мраморные залы уникального архитектурного сооружения вместили более 800 делегатов из всех регионов Украины.

Делегатов поприветствовал **главный внештатный акушер-гинеколог МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский**, сделав акцент во вступительном слове на состоянии репродуктивного здоровья женского населения и проблеме бесплодия в Украине.

Мы надеемся, что проведение подобной конференции акушеров-гинекологов в патриотическом г. Днепропетровске в дальнейшем станет хорошей традицией, основой укрепления конструктивных связей между врачами Украины, ближнего и дальнего зарубежья, позволит нашим коллегам обменяться передовым опытом различных регионов нашей страны и выработать стратегию дальнейшего улучшения репродуктивного здоровья населения Украины.



Столь масштабное мероприятие в такое сложное для страны время было проведено на самом высоком уровне благодаря сотрудникам кафедры под руководством **профессора Валентина Александровича Потапова**, возглавляющего кафедру и Днепропетровскую областную ассоциацию акушеров-гинекологов на протяжении многих лет. Валентин Александрович открыл конференцию словами благодарности за оказанное доверие и проявленный интерес докторов к конференции: «В то время, когда Украина переживает трудные времена, эта конференция – свидетельство воплощения в жизнь главного ее лозунга – Украина уверенно отстаивает свое будущее и мировые ценности.

После приветствия делегатов неожиданно, вопреки ожиданиям врачей, в зале погас свет, зазвучала музыка, и на экране ожила история любви из песка, которая закончилась, как и положено в счастливой семье, рождением долгожданного и любимого малыша. Такое открытие конференции лишний раз напомнило о главной роли женщины на Земле – продолжение рода, а также благородной специальности акушеров-гинекологов, которые делают все возможное, а порой и невозможное, чтобы женщина познала радость материнства.

В этой статье мы представим несколько докладов из пленарного заседания.



Доклад **академика НАМН Украины Александра Григорьевича Резникова** был посвящен гиперандрогенным состояниям и репродуктивной функции женщин (потенциальные риски и пути их преодоления).

Присутствие мужских половых гормонов (андрогенов) в организме женщины обусловлено их важной физиологической ролью. Тестостерон и андростендион образуются в яичниках и коре надпочечных желез. Они служат незаменимыми субстратами для синтеза эстрогенов, активируют либидо, проявляют анаболические эффекты в мышцах, костной ткани, стимулируют эритропоэз. Действие андрогенов в органах-мишенях реализуется через специфические клеточные белки-рецепторы. Однако регуляция секреции, транспорта и метаболизма андрогенов нередко дает сбои, вследствие чего могут развиваться гиперандрогенные состояния.

Патогенное влияние андрогенов проявляется на всех уровнях системы гипоталамус-гипофиз-яичники, нарушая эндокринную и генеративную функции. В гипоталамических центрах нейроэндокринной регуляции андрогены тормозят секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, в гипофизе – его способность стимулировать секрецию гонадотропных гормонов в яичниках вызывает склерозирование оболочки, образование фолликулярных кист.

Наряду с истинной гиперандрогенией (ГА), обусловленной гиперсекрецией андрогенов яичниками или надпочечниками (СПКЯ – синдром поликистозных яичников, адреногенитальный синдром, опухоли), достаточно часто встречаются и другие формы ГА – транспортная, рецепторная, метаболическая, ятрогенная. Существуют и вторичные ГА, сопровождающие гипотиреоз, гиперпролактинемию, болезнь Кушинга и др. ГА – это многоликое состояние, которое проявляется в виде гинекологической патологии (СПКЯ, нарушения менструального цикла, недостаточность лютеиновой фазы, бесплодие), дермопатий (гирсутизм, акне, себорея, алопеция) и значительно увеличивает риск развития рака матки и яичников, сердечно- сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа, ожирения.

Гормональная фармакотерапия гиперандрогенных состояний

Гормонально-активные опухоли яичников и надпочечников подлежат немедленному удалению, пролактиномы гипофиза лечат разными способами. Что же касается хирургических методов лечения СПКЯ, то они почти полностью уступили место фармакотерапии, не говоря уже о других формах ГА. Как правило, медикаментозное лечение начинают с назначения комбинированных оральных контрацептивов (КОК), желательно содержащих антагонисты рецепторов андрогенов (антиандрогены). По химическому строению различают стероидные и нестероидные антиандрогены. К стероидным относятся ципротерона ацетат (ЦПА) и другие препараты прогестинового ряда.

Гиперандрогения в аспекте функциональной тератологии

Гиперандрогения значительно уменьшает вероятность зачатия и осложняет беременность, а также создает риски для развития плода женского пола и формирования его нейроэндокринной системы и полового поведения в половозрелом возрасте. Более того, возрастает риск невынашивания, преждевременных родов, гестозов, мертворождений. Преодолевая плацентарный барьер и воздействуя на еще незрелый мозг плода женского пола, андрогены нарушают его половую дифференциацию, программируя развитие мозга по мужскому типу. Эти нарушения в будущем манифестируют в виде СПКЯ, нарушений менструального цикла, ановуляции и даже гомосексуальной ориентации. Отмечаются отклонения в функционировании иммунной системы, метаболические расстройства. Как показали наши экспериментальные исследования, страдает и адаптивная функция системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечных желез.

Эти факты вписываются в концепцию функциональной тератологии, предметом которой является изучение отдаленных последствий нарушений раннего программирования развития центральной нервной системы, нейроэндокринной, иммунной и других функциональных систем плода. Например, клинические наблюдения свидетельствуют о повышении риска гомосексуального поведения и других репродуктивных аномалий у взрослых мужчин, матери которых и, соответственно, их плоды в среднем триместре беременности испытали продолжительный и сильный стресс. Причиной синдрома пренатального стресса является снижение секреции тестостерона семенниками плода под влиянием индуцированного стрессом выброса опиоидов и последующего уменьшения секреции гипофизарного лютеинизирующего гормона. Вследствие андрогенного дефицита в критическом периоде развития мозга он не получает необходимой стимуляции тестостероном и формируется по генетически детерминированному женскому типу.

Наши экспериментальные исследования показали, что «феминизация» полового поведения самцов лабораторных животных может быть следствием применения известного гипотензивного средства – блокатора кальциевых каналов нимодипина.

Справедливости ради нужно подчеркнуть, что в современной медицине доклиническое изучение безопасности препаратов, предназначенных для применения в период беременности, базируется на исследовании эмбрио- и фетотоксичности, их тератогенных эффектов, игнорируя отдаленные эффекты. Поэтому необходимо проявлять максимальную осторожность при назначении таких лекарственных средств (ЛС), в том числе препаратов прогестинового ряда.

Природный гормон прогестерон и его место в прегравидарной подготовке и сохранении беременности при ГА

Задача акушера-гинеколога состоит в эффективной и безопасной для матери и плода прегравидарной подготовке и сохранении беременности.

В этом вопросе целесообразно обратиться к врачам, чья специальность и ежедневная деятельность посвящены исключительно борьбе с бесплодием и сохранению беременности. Репродуктологи являются экспертами в области бесплодия и сохранения беременности, ведь женщина, длительно страдающая бесплодием и решившаяся на циклы ВРТ ради счастья материнства, идет на определенные риски и немалые финансовые затраты. Каждая попытка может быть последним шансом забеременеть и родить ребенка. Соответственно, в протоколы ВРТ будут включены самые



эффективные и максимально безопасные препараты. **На XVI Международном конгрессе по репродукции (г. Берлин, 18-21 марта) ведущий репродуктолог одной из лучших европейских клиник вспомогательных репродуктивных технологий, профессор Питер Плато (г. Брюссель) представил данные всемирного опроса, проведенного в 408 клиниках в 82 странах на пяти континентах, опубликованные в 2014 г.; в 77% случаев использовался интравагинально введенный микронизированный прогестерон** (самый назначаемый – Утрожестан). Это не случайно, потому что при таком способе введения прогестерон быстро всасывается, избегает первичного пассажа через печень, адресно доставляется к матке и демонстрирует относительно стабильную физиологическую концентрацию в крови. **Частота назначения инъекционных форм сократилась до 5% (вместо 13% еще в 2009 г.), а пероральных форм гестагенов – до 0,5%. Согласитесь, сложно представить, что репродуктологи не заинтересованы в сохранении столь желаемых беременностей и используют в своей практике менее эффективные препараты. Именно поэтому репродуктологи включают вагинальный микронизированный прогестерон в международные протоколы.**



Хотелось бы также отметить еще несколько докладов, прозвучавших на XVI конгрессе по репродукции, который в этом году прошел 18-21 марта в г. Берлине. **Жан Карло Ди Ренцо (профессор, почетный генеральный секретарь Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO)** в своем докладе представил европейские протоколы (опубликованные им в январе текущего года), согласно которым рекомендуется проводить сонографическое исследование шейки матки всем женщинам с одноплодной беременностью с 19-го по 24-ю неделю гестации и назначать вагинальный прогестерон в виде геля или мягких капсул (200 мг Утрожестана) на ночь всем женщинам с длиной шейки матки <25 мм до 36 нед и 6 дней, с целью профилактики ПР. В дополнение доклада Ди Ренцо **Sonia S. Hassan (профессор отделения акушерства и гинекологии отдела материнской и фетальной медицины, г. Детройт, США)** продемонстрировала экономическую выгоду, которая была получена от внедрения скрининга шейки матки: 19 млн долларов США на каждые 100 тыс. женщин. А главное, такой простой

рутинный метод и недорогая профилактика спасут тысячи семей от трагедий. Sonia S. Hassan также анонсировала начало клинических исследований относительно эффективности прогестерона при вынашивании двойни.

Все-таки хотелось бы напомнить, что независимо от способа синтеза прогестерона он является естественным гормоном, поскольку его молекулярная структура абсолютно идентична молекуле прогестерона, вырабатываемой яичниками и надпочечниками. Все остальные прогестины, как бы незначительно они ни отличались по химическому строению от прогестерона, принято называть синтетическими. К ним относятся дидрогестерон, левоноргестрел, диеногест и др. И это принципиально важно, ведь даже незначительные модификации структуры молекулы могут резко изменить ее химические и токсические свойства, как видно на примере сравнения воды (H_2O) и перекиси водорода (H_2O_2).

Не менее существенно, что в качестве природного гормона прогестерон a priori наиболее безопасен в отношении здоровья плода. Утрожестан биоидентичен прогестерону и обладает всеми эффектами прогестерона, необходимыми для физиологичного сохранения беременности.

По данным 9 рандомизированных исследований, прогестерон не оказывал отрицательного влияния на мать и плод.

Оценивая возможные риски от применения любых других препаратов для сохранения беременности, всегда следует помнить, что их полезные эффекты представляют собой лишь верхушку айсберга, а в глубине могут скрываться неожиданные «сюрпризы» негативных отдаленных последствий для плода.



Одним из наиболее ярких был доклад «Фетоплацентарная недостаточность: в поисках фантома» **доктора медицинских наук, профессора Сергея Николаевича Занько (г. Витебск, Беларусь)**.

Задержка роста плода (ЗРП) – осложнение беременности, при котором фетометрические показатели и/или масса тела плода не достигают минимальных значений для соответствующего срока гестации.

Наличие ЗРП определяет более высокую неонатальную заболеваемость, которая в 8 раз выше, чем у новорожденных с нормальной массой тела, частота осложнений со стороны ЦНС регистрируется в 15,9% случаев. Также известно, что у детей, рожденных с гипотрофией, на 40% повышен риск заболевания сахарным диабетом 2 типа, в 3 раза увеличен риск возникновения артериальной гипертензии, метаболического синдрома в зрелом возрасте.

По данным ВОЗ, число новорожденных с гипотрофией колеблется от 31,1% в Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы. В США частота ЗРП варьирует от 3 до 7%. В связи с этим ранняя и достоверная диагностика ЗРП во время беременности потенциально позволит уменьшить частоту неблагоприятных перинатальных исходов, а также снизить вероятность появления с возрастом таких заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и метаболический синдром. Методы современной клинической диагностики ЗРП в настоящее время включают пальпацию живота, измерение высоты стояния дна матки, ультразвуковую фетометрию, ультразвуковое определение предполагаемой массы плода. **Систематический обзор в Cochrane Database of Systematic Reviews показал, что рутинное проведение фетометрии после 24 нед у беременных группы низкого риска не улучшает перинатальные исходы у данных пациенток.** Использование биофизических тестов, включающих индекс амниотической жидкости, допплеровское исследование, кардиотокография и биофизический профиль плода малоэффективны для диагностики ЗРП.

Ни один акушер-гинеколог в мире не вылечил состояние, которое определяется как ЗРП, потому что оно представляет собой «внутриутробный шок» в виде синдрома «полиорганной недостаточности плода». За этим следует редукция клеток, которая не подлежит восстановлению во внеутробном состоянии, а значит, ведет к заболеваемости, инвалидности и смертности таких детей. Единственным реальным путем профилактики подобных состояний является гормональная поддержка таких беременных в первой половине беременности в сроки плацентации (6-8 нед и 16-18 нед беременности).

В наших исследованиях и национальных протоколах для этих целей используется микронизированный вагинальный прогестерон Утрожестан. Его применение можно начинать с прегравидарной подготовки в группах риска развития фетоплацентарной недостаточности и продолжать в первой половине беременности, перекрывая названные ранее сроки беременности.

Чрезвычайно важно при выборе препарата понимать, что нередко у этих пациенток применение прогестерона целесообразно во второй половине беременности как метод гормонального или сочетанного токолиза, если присоединяется угроза преждевременного прерывания беременности, что наблюдается достаточно часто. В этом случае должен соблюдаться принцип: одна беременность – один прогестерон. И этим препаратом может и должен быть Утрожестан, поскольку он имеет разрешительную нормативную базу во второй половине беременности.

Учет срока беременности, на котором диагностирована ЗРП, важен для определения времени и пути родоразрешения. По нашему мнению, представляется рациональным выделение сроков 22-27, 28-34 и свыше 34 нед беременности. Такое деление позволяет стратифицировать пациенток по возникающему риску неблагоприятных перинатальных исходов при родоразрешении в данные сроки беременности, а также определить объем диагностических и терапевтических мероприятий, направленных на снижение данных рисков. Представляется, что предложенный дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения беременности, подразумевающий параллельный учет данных анамнеза, имеющихся факторов риска формирования ЗРП, особенностей течения беременности, срока беременности, данных динамического наблюдения за состоянием плода, может оказаться полезным для практического здравоохранения с целью определения времени и характера родоразрешения пациенток с гипотрофией плода и тем самым улучшит перинатальные и отдаленные исходы.



Об особенностях клинической фармакологии у беременных рассказал **проректор по научной и лечебной работе Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Виталий Иосифович Мамчур.**

Согласно статистическим данным свыше 80% женщин принимают во время беременности один или несколько лекарственных препаратов как по назначению врача, так и самостоятельно.

Реальные показатели свидетельствуют о том, что практически каждая женщина в период беременности принимает от 3 до 8 ЛС.

Иногда эмбриону (плоду) за период своего развития приходится контактировать более чем с десятком различных препаратов, что, естественно, не может быть для него безразличным.

Особенности распределения ЛС у беременных

Изменения объема циркулирующей крови, количества воды, жира, клубочковой фильтрации, содержания белков в плазме влияют на скорость и эффективность распределения ЛС.

Также поступление ЛС в организм плода и амниотическую жидкость приводит к снижению концентрации некоторых ЛС в плазме крови беременных (по сравнению с небеременными).

Во время беременности отмечают разнонаправленное изменение активности многих печеночных ферментов. Снижение активности изофермента цитохрома P450 1A2 приводит к прогрессивному увеличению периода полувыведения кофеина (в I триместре беременности он равен 5,3 ч, во II – 12 ч и в III – 18 ч).

Проницаемость плаценты возрастает к 32-35 нед беременности.

Стрессовые ситуации, гестозы могут повышать проницаемость плаценты.

При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности происходит относительное уменьшение скорости плацентарного кровотока, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, с другой – снижает их содержание в оттекающей крови.

Обмен ксенобиотиками (лекарствами в том числе) между матерью и плодом происходит главным образом через плаценту.

Кроме того, ЛС абсорбируются через кожу плода или через пищеварительный тракт из проглоченной амниотической жидкости.

Конъюгаты, экскретируемые почками плода, могут реабсорбироваться, что приводит к рециркуляции некоторых ЛС и удлинению их действия на плод.

Есть 3 вещи, которыми каждый из нас должен руководствоваться, назначая тот или иной препарат: эффективность, безопасность и стоимость, но когда речь идет о здоровье матери и плода, безопасность ЛС для плода должна быть ведущим критерием выбора.

1. **Безопасность:** по моему мнению, гестагеном выбора во время беременности должна быть молекула, которая синтезируется в организме беременной, – прогестерон.

2. **Эффективность** (доказательная база самого высокого уровня – I-A) прогестеронов в профилактике ПР, а также выбор вагинальной формы в качестве ведущей формы репродуктологами при сохранении беременности.

Если говорить о форме выпуска, безусловно, пероральный способ более удобный по сравнению с вагинальным, однако есть ряд существенных недостатков данного способа (первичное прохождение через печень, нестабильный гормональный фон,) к этому необходимо добавить физиологические особенности организма во время беременности: замедленная моторика желудочно-кишечного тракта, более высокая вероятность тошноты и рвоты, что отражается на сложности дозирования препарата, а следовательно, и прогнозе его эффективности. Если мы посмотрим на побочные эффекты, то **у вагинальной формы Утрожестана имеется только ряд местных побочных эффектов**, все остальные – при пероральном применении, перечень которых гораздо меньше, чем при пероральном применении дидрогестерона.



Хочу напомнить, что при парентеральном введении прогестерона его концентрация в матке в 8 раз ниже, чем при вагинальном применении. Что же касается сублингвального пути, то необходимо учесть уменьшение биодоступности препарата при подобном использовании в сравнении с парентеральным, а также тот факт, что часть препарата при таком пути попадает в ЖКТ со слюной. Таким образом, указанные пути введения прогестерона хороши для повышения его концентрации в плазме крови. Если же речь идет о невынашивании и концентрации гормона в матке, то я, как и репродуктологи во всем мире, считаю вагинальный путь введения наиболее эффективным.

3. **Фармакоэкономическая целесообразность.**

Мы выбрали европейский путь, а это страховая медицина, одним из главных критериев которой является стоимость суточной дозы и курса терапии.

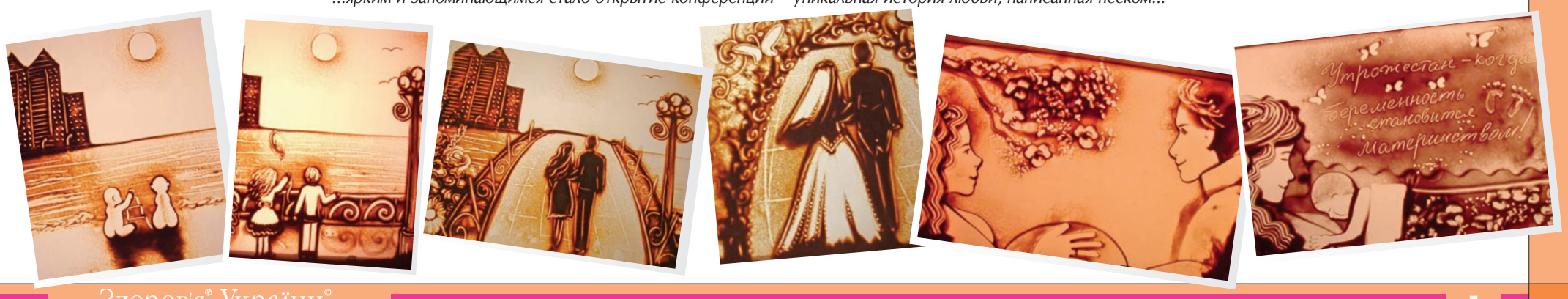
Если принять, что курс терапии сопоставим в пересчете на биоэквивалентные дозировки (10 мг дидрогестерона и 100 мг прогестерона) и рассчитать суточную дозу терапии, то получается следующее: есть самый дорогой препарат вагинального прогестерона с единственной дозировкой 100 мг, все остальные препараты сопоставимы по цене за упаковку (подчеркиваю, что часто мы обращаем внимание на стоимость упаковки, а не суточной терапии). Но в упаковке дидрогестерона содержится 20 таблеток (10 сут терапии при дозировке 20 мг в сут), в упаковке вагинального микронизированного прогестерона (ВМП) польского производителя (50 мг) – 30 таблеток по 50 мг (1500 мг), а в упаковке Утрожестана – 30 таблеток (3000 мг). При этом пациентке понадобится купить 2 упаковки Утрожестана или 3 упаковки дидрогестерона. Содержание 1 блистера Утрожестана (1500 мг) по дозировке равно количеству содержания прогестерона в упаковке ВМП. Таким образом, ВМП при незначительно меньшей стоимости за упаковку на 30-40% дороже в пересчете на суточную дозу терапии. Причем Утрожестан – единственный препарат прогестерона, имеющий единую форму выпуска капсул для вагинального и перорального применения. Это дает возможность перейти при необходимости на пероральный прием, не покупая другой пероральный препарат. Иными словами, Утрожестан – это физиологичное сохранение беременности за доступную стоимость.

И завершил свое выступление Виталий Иосифович следующими словами: «Тактику использования синтетических прогестинов необходимо оставить в XX веке. Молекула дидрогестерона не зарегистрирована в США в отличие от прогестерона (категория B). В XXI веке врачи имеют возможность выбирать безопасные препараты в репродуктивной фармакотерапии».

Подготовил ***Сергей Лазаренко***

Часть фото- и видеоматериалов вы можете просмотреть на сайте **http://drmedvedev.com/**

...ярким и запоминающимся стало открытие конференции – уникальная история любви, написанная песком...



ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Нарушения состояния печени в гинекологической практике: клиническое значение и коррекция
В.И. Медведь, А.О. Исламова 21

Клинико-патогенетическое обоснование выбора препарата для коррекции железодефицита и лечения железодефицитной анемии при беременности в клинике экстрагенитальной патологии
Ю.В. Давыдова 38

Проблемы коррекции железодефицитной анемии у беременных и пути их преодоления
В.П. Шипулин, Е.Р. Криевиньш 40-41

Національний проект «Онкодозор»: актуальні проблеми сьогодення 52-54

Урогенітальний мікоплазмоз, викликаний Mycoplasma genitalium: питання діагностики в практиці лікаря
І.С. Миронюк 62-63

Программа пренатального скрининга на наличие анеуплоидий у плода и оценка риска развития преэклампсии в первом триместре: современные лабораторные возможности
О. Рыкова 66

ГІНЕКОЛОГІЯ

Коррекция нарушений менструального цикла при нейрообменно-эндокринном синдроме
М.А. Михайлюта, И.В. Жесткова 3

Прогестерон и репродуктивное здоровье 4-5

Профілактика анемії у пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності 7

Дуфастон®: нові відкриття, нові можливості 10-11

Пролапс геніталій: причини ускладнень при використанні сітчастих протезів та важливість розуміння анатомії тазового дна
За матеріалами VI Міжнародного майстер-класу для лікарів-гінекологів «Пролапс-2014» (11-12 грудня 2014 р., м. Київ, клініка «Оберіг»)
Р. Ботчоришвілі 12-14

Современные подходы к лечению вульвовагинального кандидоза и кандидурии 17

Пролапс тазових органів: сучасний погляд на проблему
За матеріалами VI Міжнародного майстер-класу для лікарів-гінекологів «Пролапс-2014» (11-12 грудня 2014 року, м. Київ, клініка «Оберіг»)
І.З. Гладчук 19-20

Новые подходы к лечению острого неосложненного цистита 22-23

Антитіла проти хламідійного Hsp60 у прогнозуванні порушень репродуктивної функції на тлі хронічних запальних захворювань органів малого таза
Л.Ф. Яковенко, Л.Л. Сидорик, О.В. Ромащенко 24-25

Поліморфізм генів системи гемостазу в жінок з передчасним зниженням овуляторного резерву
С.І. Жук, В.М. Воробей-Вихівська 30-31

Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации
О.А. Громова, О.А. Лиманова, И.Ю. Торшин и др. 32-36

Экстракты Vitex agnus castus при женских репродуктивных расстройствах: систематический обзор клинических исследований
M.D. van Die, H.G. Burger, H.J. Teede та ін. 42-43

Сравнение парекоксиба и кеторолака в ведении боли после кесарева сечения
Результаты клинического исследования и обзор литературы 45

Сучасний погляд на патогенез, діагностику та оптимізацію періопераційного ведення жінок репродуктивного віку з ендометріоїдними кістами яєчників
О.М. Носенко, О.І. Чужик 47-50

Клотримазол: безпечний та ефективний засіб для лікування кандидозу під час вагітності 55

Эффективность экземестана у пациенток с метастатическим раком грудной железы, ранее получавших нестероидные ингибиторы ароматаз 61

АКУШЕРСТВО

Стандартизація медичної допомоги: добра воля чи примус до відповідальності?
В.І. Медведь 8-9

Акушерская тактика при истмико-цервикальной недостаточности: решение основных и сопутствующих проблем
И.А. Жабченко 26-29

К вопросу о роли магния при беременности
В.И. Медведь 37

Епізіотомія: сучасний погляд на проблему
Д.О. Говсєєв, М.В. Макаренко 51

Современная профилактика, диагностика и лечение послеоперационных инфекций в акушерстве и гинекологии (клиническая лекция)
Р.А. Ткаченко, В.В. Каминский 56-57

Роль оксида азота и активных форм кислорода в патогенезе преэклампсии
K. Matsubara, T. Higaki, Y. Matsubara и др. 59

КОЛОНКА ШЕФ-РЕДАКТОРА

Вірус реформ 64-65

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

Здоров'я України

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»
89326

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

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»
37639

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»
37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»
37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»
37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»
37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»
37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ»
37638

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

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

В.В. Корпачов, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

Н.В. Пасєчнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

Л.Г. Розенфельд, д.м.н., професор, академік НАМН України

С.С. Страфун, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Володимир Савченко**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Анатолій Якименко**
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Станіслава Шапошнікова**
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Ольга Радучич**
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Ірина Назаренко**, **Ірина Сандул**, **Аліна Пасьон**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ **Інна Мартиненко**
ДИЗАЙНЕРИ **Ірина Лесько**, **Олена Дудко**, **Максим Маліков**, **Наталія Дехтяр**
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Наталія Семенова**
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ **Юлія Башкірова**, **Інна Головко**, **Зоя Маймескул**, **Андрій Присяжнюк**, **Мирослава Табачук**
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ **Яна Бойко**
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 **521-86-98**

Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Авангпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.

Підписано до друку 30.03.2015 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.

Профілактика анемії у пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – часте ускладнення вагітності, яке виникає у більш ніж 80% випадків. Пік захворювання припадає на III триместр вагітності. У 90% жінок анемія є залізодефіцитною.

За даними ВООЗ, ЗДА в різних країнах зустрічається у 21-80% вагітних.

Головною ознакою анемії у вагітних є зниження рівня гемоглобіну <110 г/л. При ЗДА знижується вміст заліза у сироватці крові, кістковому мозку і депо, що призводить до порушення синтезу гемоглобіну.

Розвиток ЗДА при вагітності є наслідком порушення рівноваги між підвищеною витратою заліза та його надходженням в організм. Біологічна значимість заліза визначається його участю у тканинному диханні. У зв'язку з цим для ЗДА вагітних характерні тканинна гіпоксія та пов'язані з цим ускладнення.

До ускладнень вагітності при ЗДА належать: плацентарна недостатність (18-24%), синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода, загроза невиношування і передчасних пологів (11-42%), гестоз (40-50%) (С.Н. Вахрамєєва та співавт., 1996; В.А. Бурлев та співавт., 2002; Ж.А. Сопоєва та співавт., 2002).

Наявність анемії у роділь супроводжується порушенням скорочувальної активності матки (10-15%), несвоєчасним зливтям навколоплідних вод (8-10%), гіпотонічною кровотечею (7-8%). При ЗДА у роділь у кілька разів зростає ризик гнійно-запальних ускладнень (ендометрит – 12%, мастит – 2%), гіпогалактії (до 38%) (Л.М. Казакова, 1993).

Частота ускладнень ЗДА перебуває у прямій залежності від ступеня тяжкості анемії. Однак доведено, що у вагітних навіть з анемією легкого ступеня зростає ризик перинатальної та ранньої неонатальної смертності, яка значною мірою пов'язана з передчасними пологами та затримкою внутрішньоутробного росту плода.

У тих випадках, коли анемію виявлено на ранніх термінах вагітності і розпочато своєчасне лікування, має місце підвищений ризик передчасних пологів.

Дефіцит заліза у вагітних є причиною розвитку ускладнень під час пологів, а у тяжких випадках призводить до дефіциту заліза у плода.

Необхідно відзначити питання якості життя, пов'язані з анемією під час вагітності. Виявлено, що вони цілком співставні з тими, що спостерігаються у людей із серйозними хронічними захворюваннями; йдеться про труднощі у концентрації уваги, навчанні та пізнанні, порушення взаємодії матидитина та депресії. Наприклад, фізичне функціонування та оцінка життєздатності у жінок з післяпологовою анемією співставні з аналогічними показниками, які спостерігаються при застійній серцевій недостатності, хронічній нирковій недостатності та пухлинних процесах.

Таким чином, ЗДА є станом, який потребує вирішення питання надійної профілактики виникнення анемії у вагітних, а також її лікування.

Національною медичною академією післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика розроблено інформаційний лист (ІЛ) **«Профілактика анемії у пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності»**, який затверджено Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ) МОЗ України.

ІЛ пропонується для впровадження у лікувально-профілактичних установах практичної охорони здоров'я (обласних, міських, районних) акушерсько-гінекологічного профілю як новий сучасний, етіопатогенетично обгрунтований спосіб профілактики анемії у пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності.

ІЛ виконано в рамках бюджетної НДР № держреєстрації 010511003861 «Вивчення чинників патології репродуктивної системи подружньої пари з метою прогнозування, профілактики та лікування безпліддя та перинатальних ускладнень шляхом оптимізації існуючих та впровадження інноваційних методів в акушерстві, гінекології та репродуктології», що виконується з 2012-2014 рр. на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Лист базується на результатах дослідження, проведеного під керівництвом професора О.М. Борис у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини. У дослідженні взяли участь 60 вагітних жінок віком від 18 до 30 років у I-III триместрах вагітності. Пацієнтки були розділені на дві групи – основну і групу порівняння. Основну групу становили 30 жінок, яким з профілактичною метою був призначений Вітрум® Пренатал Форте, до складу якого входить 13 вітамінів та 10 мікроелементів, у тому числі 60 мг заліза. Вітамінно-мінеральний комплекс для вагітних призначали по 1 таблетці 1 раз на добу протягом усієї вагітності. Групу порівняння становили 30 вагітних, яким не проводилася профілактика анемії.

Оцінювалися такі клінічні прояви: блідість шкірних покривів; втома; випадіння і ламкість волосся, нігтів; сухість шкіри; хейліт; слабкість. З лабораторних показників враховувалися: рівні гемоглобіну, еритроцитів; зміни розмірів еритроцитів; кольоровий показник; рівень сироваткового заліза; гематокрит. Ефективність лікування оцінювали за клінічними даними, результатами динамічних лабораторних досліджень.

Показання до застосування: профілактика дефіциту вітамінів і мінералів у жінок у період планування вагітності, під час вагітності та годування груддю; залізодефіцитна анемія у вагітних; профілактика токсикозу вагітності. Протипоказання – підвищена чутливість до компонентів препарату.

За результатами дослідження різні клінічні прояви анемії, такі як блідість шкірних покривів і видимих слизових оболонок, слабкість, зниження працездатності, запаморочення, сухість шкіри спостерігались у 2 пацієнток (6,6%) основної групи, тоді як у контрольній групі ці клінічні прояви відзначалися у 12 вагітних (40%).

Як показали клініко-лабораторні дослідження, на фоні прийому препарату у 28 пацієнток основної групи (93,4%) спостерігалися стабільні рівні вмісту гемоглобіну і сироваткового заліза впродовж усієї вагітності. Виняток становили 2 пацієнтки з анемією легкого ступеня, у однієї з яких було діагностовано багатоплідну вагітність, а друга мала в анамнезі 3 пологів. У контрольній групі у 12 вагітних виникла анемія легкого та середнього ступеня тяжкості, що становило 40%.

Таким чином, проведене дослідження показало, що досліджуваний препарат є досить ефективним і безпечним для профілактики анемії у пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності. Суб'єктивні та об'єктивні (клініко-лабораторні) показники свідчать про хороший профілактичний антианемічний ефект препарату.

Отримані результати дослідження довели високу ефективність, переносимість, безпеку досліджуваного препарату у пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності. Доступність, простота застосування, хороша переносимість та позитивний вплив на перебіг гестації і стан плода дозволяють рекомендувати препарат для широкого застосування під час вагітності.

На сьогодні ІЛ є основним засобом наукової комунікації інноваційних процесів у галузі. Він зручний для використання та містить інформацію, що має прикладний зміст.



Р.П. № UA/11868/01/01 від 03.01.2012

Інформація про лікарські засоби.
Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Підготувала ***Наталія Карпенко***

Стандартизація медичної допомоги: добра воля чи примус до відповідальності?

За даними відкритих джерел, процес стандартизації медичної допомоги в Україні розпочався понад 20 років тому із запровадження принципів господарчого механізму. У 1998 р. Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України видало накази, якими узаконило впровадження галузевих стандартів у практику охорони здоров'я.
Відтоді в нашій країні адаптовано чимало клінічних настанов (КН) та розроблено низку клінічних протоколів. Більшість країн – членів ВООЗ за допомогою стандартизації вирішують проблеми раціонального використання ресурсів, ефективності діяльності системи охорони здоров'я та регуляції її вартості через загальноприйняті стандарти.

Проте, незважаючи на тривалу роботу в цьому напрямі урядових і неурядових структур, помітно навіть не фахівцям, що для українського медичного середовища стандартизація медичної допомоги є своєрідним артефактом медичної діяльності, який заважає процесу лікування. Ставлення до виконання прийнятих норм з боку лікарів, якість прийнятих документів, порушення термінів оновлення клінічних протоколів тощо дозволяють зробити висновок, що життя за правилами не властиве українському соціуму.

Сьогодні є достатня кількість цілком доступних аналітичних статей, актуальних інтерв'ю, наукових презентацій щодо ролі та важливості медико-технологічних документів. У них описано алгоритми створення стандартів медичної допомоги (СМД), обґрунтовано їх необхідність і переваги, відповідальні особи звітують про успішність впровадження, чесно аналізують проблеми та пропонують способи їх вирішення: запровадження нових механізмів, технологій, методологій тощо. Але в усіх цих численних публікаціях не проглядаються спроби дати відповідь на ключове питання: чому СМД залишаються стороннім тілом вітчизняної медицини?

Процес стандартизації в Україні дозволяє поділити усіх зацікавлених та задіяних у ньому фахівців на три умовні категорії. Перша категорія – представники медичної спільноти, для яких впровадження стандартів – це перепустка у світове наукове співтовариство, така сама перепустка, яким було християнство для князя Володимира в інтеграції до Західноєвропейської цивілізації. Друга категорія – це медичні та парамедичні функціонери, які виконують функцію технологічно-методологічного забезпечення процесу. Третя, на жаль, найменш чисельна категорія – це лікарі, які СМД розглядають крізь призму особистісної відповідальності перед пацієнтом. Для них прагнення до впорядкування діяльності походить із внутрішньої потреби жити за правилами.

Про проблеми й перспективи медичної стандартизації спілкуємося **з керівником відділу внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», членом-кореспондентом НАМН України, доктором медичних наук, професором Володимиром Ісааковичем Медведем**, людиною, для якої СМД – це добровільна відповідальність лікаря перед пацієнтом.

Складається враження, що у «допротокольний» період у медичній сфері панував хаос. У який спосіб регламентувалася діяльність лікаря акушера-гінеколога за часів відсутності СМД, чи були аналоги КН, стандартів медичного лікування, уніфікованих клінічних протоколів (УКП) тощо? Якою була їхня природа та інституційне забезпечення?

– Приблизно у першій половині 80-х років минулого століття у західних країнах було проведено «ревізію» усіх медичних втручань, і з'ясувалося, що лише половина маніпуляцій, призначень, інтервенцій тощо ґрунтується на результатах наукових досліджень. В акушерстві ситуація була ще гіршою – лише 15% того, що традиційно робили акушери-гінекологи, базувалося на суворих наукових доказах. Стало зрозуміло, що з таким становищем миритися не можна. Виникла гостра потреба в запровадженні стандартів, які б грунтувалися на наукових доказах. Ці процеси можна вважати передумовою появи доказової медицини, яка з'явилася як термін або поняття на початку 90-х. Тобто вже у 80-х роках стало зрозуміло, що потрібно щось змінювати в рутинній лікарській практиці.

Як регламентувався лікувальний процес у допротокольну, або достандартизаційну, епоху? Існували Методичні рекомендації, які видавалися клінічними кафедрами в довільному режимі. Бували навіть такі випадки, коли дві або три кафедри одного вищого навчального закладу з однієї клінічної проблеми видавали різні методичні рекомендації, які не узгоджувалися у принципових моментах. Кожен колектив, очолюваний професором, вважав свою точку зору правильною, а Кокранівських оглядів ще не було. Це дозволяло лікарям здійснювати практику відповідно до однієї з існуючих методичних рекомендацій. Були методичні рекомендації вищого рівня, що затверджувалися МОЗ України, які, однак, так само віддзеркалювали особисту думку авторів і носили рекомендаційний характер.

За доби СРСР, окрім методичних рекомендацій, були й суворі накази, які ретельно та сумлінно виконувалися. Але вони стосувалися не лікувальної практики, а організаційних моментів, дотримання санітарно-епідеміологічного режиму, попередження внутрішньолікарняних інфекцій тощо.

Клінічна практика в ті часи нерідко визначалася впливом так званих шкіл: школа Ленінградської військово-медичної академії, школа І Московського медичного інституту, школа Київського медичного інституту... Велике значення мав і авторитет учених, на яких посилалися лікарі.

Таким чином, у допротокольний період існували формальні (клінічні кафедри, МОЗ) та неформальні (медичні школи) інституції, які були джерелом «квазістандартизації» медичної діяльності згідно з тодішнім розумінням стандарту. Рушійною силою цієї діяльності були і примус до відповідальності, і намагання проявити свою суб'єктність і, можливо, задовольнити своє его.

У чому головна ідея медичної стандартизації?

– У книзі «Діти Гіппократа» італійського письменника Джузеппе д'Агата я прочитав фразу, яку дуже люблю наводити в лекціях та дискусіях з питань стандартизації: «Допоки усі лікарі не будуть у змозі одному й тому ж хворому встановити ідентичний діагноз та призначити ідентичне лікування, говорити про медицину як про науку всерйоз неможливо». Ця цитата, як на мене, дуже влучно й точно формулює сенс доказової медицини або стандартизації дій у межах клінічної медицини. Сьогодні українська медицина надзвичайно далека від такого становища, хоча від моменту висловлювання Джузеппе д'Агати минуло більше 60 років. Отже, стандартизація медичної допомоги – це веління часу, абсолютний імператив. Не можуть пацієнти залежати від того, з яким лікарем їм поталанило зустрітися. Сенс доказової медицини, а за великим рахунком і сенс запровадження СМД полягає в тому, аби для кожного пацієнта, незалежно від того, де він проживає, із лікарем якої кваліфікації йому пощастило або не пощастило мати справу, були доступні найкращі з існуючих натепер методів діагностики та лікування.

Акушерство було особливим сегментом медицини, у якому не допускалося довільних тлумачень і невизначеності. Це пов'язано з відповідальністю акушерів за низку інтегральних показників (материнська смертність, перинатальна смертність), за якими визначається рівень розвитку медицини в країні. У який спосіб досягалася спільність підходів у тлумаченні медичної діяльності?

– Починаючи з 80-х років мені доводиться брати участь в експертизі випадків материнської смерті. Проблема в тому (вона зберігається і сьогодні), що в нас рахунок іде «на життя», хоча мав би йти «на здоров'я». Для нас «ікона», на яку ми молимося, – це кількісний показник! За високу материнську та перинатальну смертність карають, за низьку – нагороджують. Лікарі, як на війні, воюють за зменшення цих показників. Але які проблеми у тих, хто залишився живий? Адже головним має бути збереження здоров'я матері та новонародженого. На жаль, на це ніколи серйозно не зважали, метою було виписати породіллю і дитину з пологового будинку. А зменшення показників материнської та перинатальної смертності досягали різними шляхами, у тому числі й не дуже сумлінними: переведенням випадків перинатальної смертності у пізні викидні (у 80-90-х рр. це було значно простіше, ніж тепер), приховуванням випадків материнської смертності.

В аспекті заданого запитання слід згадати про таке поняття, як класичне акушерство, канони якого не можна було порушувати. На ці канони всі орієнтувалися при розгляді спірних питань. Але акушерство, як й інші клінічні дисципліни, не стоїть на місці, що фактично актуалізує проблему їх перегляду. Що ж до розбору суперечливих випадків, то їх аналіз базувався на експертній думці найавторитетнішої особи, яка брала участь у клінічному розборі. Але навіть за таких правил досягнення консенсусу у спірних питаннях не було обов'язковим. Клінічна дискусія вирішувалася експертною думкою медичного високопосадовця, який мав формальне право на останнє слово.

Така практика спостерігається в Україні, на жаль, і сьогодні. Лікарі не завжди можуть захиститися виконанням положень офіційних документів, затверджених наказом МОЗ. Часто-густо дотримання положень нормативно-правових актів не є аргументом у суперечливих ситуаціях. При несприятливому закінченні випадку лікарю дорікають шаблонним підходом до ситуації, тоді як, на думку комісії, треба було діяти індивідуально, тобто всупереч протоколу. Така собі ретроспективна мудрість або навіть ретроспективна геніальність!

В Україні створено Державний експертний центр МОЗ, у якому є департамент стандартизації медичних послуг. Чи були аналогічні інституції за часів СРСР?

– Ні, не було. Був Інститут громадського здоров'я, але він займався питаннями організації охорони здоров'я. Також був Інститут соціальної медицини, але він також не мав стосунку до клінічної практики. До речі, Державний експертний центр здобув свою теперішню назву 2-3 роки тому, а раніше ця установа була відома як Державний фармакологічний центр України. Зі зміною назви цьому центру надали додаткові функції. Наступним кроком було створення департаменту стандартизації медичної допомоги.

Чи можна назвати причини та природу виникнення стандартизації медичної допомоги в Україні, час початку стандартизації в акушерстві? Чи можна визначити ідеологів та ініціаторів цього процесу?

– СМД – похідне доказової медицини. Стандартизація в акушерстві започаткована 2002 року, коли з'явився перший змістовний наказ МОЗ, який регламентував надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги. Персоніфікувати цей процес неможливо й не потрібно. Він був абсолютно природний. Україна не могла залишатись осторонь тих змін, які вже були активними в усьому світі. Стандартизація – це намагання інтегруватися у світове лікарське співтовариство.

Яку роль у просуванні стандартизації медичної допомоги в Україні відіграла оптимізація фінансових витрат на лікування, адже відомо, що основне фінансове навантаження лягає на плечі пацієнта й, відповідно, не повинно було б турбувати медичних чиновників?

– Роль цього чинника у просуванні СМД в Україні складно визначити. Варто лише сказати, що стандартизація у багатьох випадках здешевлює медицину. Хоча буває й по-іншому. Гроші


В.І. Медведь

при лікуванні мають рахувати лише тоді, коли два методи, призначені вирішувати одне й те саме завдання, мають однакову ефективність і безпечність. Інакше кажучи, якщо дорожчий метод є ефективнішим, то інші методи не розглядаються, скільки б вони не коштували.

Що ж до акушерства, то дотримання світових стандартів діагностики й лікування напевно зменшило б витрати на медичну допомогу.

Сьогодні точиться багато розмов про роль професійних асоціацій (ПА). Відомо, що головними ініціаторами прийняття КН, які є предтечею медичних стандартів і клінічних протоколів, є саме професійні спільноти. Чи є ПА в Україні ініціаторами процесів стандартизації? Якими є взаємини асоціацій з МОЗ?

– ПА в Україні є дуже різними – і за активністю, і за ступенем впливу на членів асоціації. Активні асоціації є ініціаторами та рушійною силою процесу створення медичних стандартів. Асоціація кардіологів є прикладом активного й сучасного фахового об'єднання лікарів, вона повністю інтегрована у світове кардіологічне співтовариство.

Чи є в Україні хоча б одна ПА, яка б наблизилася до створення власних КН?

– Поки що про це говорити рано. В Україні створення КН відбувається шляхом адаптації зарубіжних аналогів. Проблема полягає у тому, що коли справа доходить до понять «клінічний протокол», «настанова», «стандарт надання медичної допомоги» або, як каже Міністр охорони здоров'я, медичної послуги (з цим терміном я не згоден), то виникає «постать» МОЗ – структури, яка має їх легітимізувати. Якщо названі документи будуть йти суто від ПА, то вони матимуть виключно рекомендаційний характер.

Але все-таки, хто є ініціатором адаптації КН, або хто запускає процес створення медичних нормативів – ПА чи МОЗ? Це принципове питання, оскільки визначення суб'єкта ініціативи проливає світло на проблему дотримання нормативних актів звичайними лікарями.

– В Україні ініціатором процесу натепер є МОЗ. Наприклад, в акушерстві управління МОЗ розплановує на рік перелік тем, щодо яких має бути створений певний нормативний медичний документ. Оскільки ПА об'єднує лікарів однієї спеціальності, і їм видніше, які саме проблеми є найбільш злободенними, то ініціатива, звичайно, мала би походити від асоціацій. Але в дійсності все виглядає інакше: наказом Міністра призначається робоча група, в обов'язок якої вводиться розробка того чи іншого нормативного документа. Треба зазначити, що ця робота не фінансується бюджетом.

Чи можна говорити, що небажання брати на себе відповідальність «знизу» є головною причиною відсутності ініціативи зі створення медично-правових документів ПА та порушень у дотриманні їх положень з боку лікарів на місцях?

– Мабуть, можна. Але треба розуміти, що іншої форми взаємин при створенні медико-технологічних документів на нинішньому етапі розвитку української медицини просто не може бути. Якщо «низи» не бажають брати на себе відповідальність, то іншого варіанта, як примус до відповідальності, бути не може.

На мій погляд, лікарська спільнота сприймає з певним роздратуванням нормативні документи, вважаючи їх непотрібними й такими, що не йдуть на користь пацієнтам.

Чим можна пояснити таке ставлення до доказової медицини? Чому в українських лікарів виникає бажання експериментувати у випадках, коли все давно доведено й потрібно просто дотримуватися правил, і навпаки – вперто виконувати хибні дії і нічого не міняти у випадках, коли потрібно шукати нові рішення?

– Будемо вважати, що я не знаю певної відповіді на це цілком слушне запитання. Хочеться бути коректним до колег, але деякі відповіді (або їх відсутність) на запитання, які ставляться комісією МОЗ під час атестації лікарів, прямо вказують на серйозні проблеми у фаховій підготовці. Особливо тривожним видається брак сучасних знань у викладачів медичних університетів (саме вони атестуються центральною комісією МОЗ).

При дотриманні положень клінічних протоколів існує ще одна прихована проблема: лікарі зазначають в історії хвороби, що лікування відбувається згідно з протоколом, призначають відповідні лікарські засоби, а де-факто проводять лікування іншими препаратами.

Проте є й інші проблеми. Ми вже говорили про недосконалість вітчизняних нормативних документів, яка підриває довіру до них, не сприяє, м'яко кажучи, їх впровадженню в клінічну практику. Ще гірше, коли два нормативні акти однакового рівня суперечать один одному. Наведу зовсім свіжий приклад. В акушерстві на сьогодні чинним є наказ від 15 липня 2011 р. № 417, який регламентує надання амбулаторної допомоги. Ним запроваджено скринінг усіх вагітних на гестаційний діабет, докладно описано методику діагностики цієї поширеної та надзвичайно перинатально значущої патології. У січні 2014 року окремим наказом МОЗ було змінено кількісні критерії діагностики гестаційного діабету, які відповідають новим критеріям, рекомендованим IDF – Міжнародною діабетичною федерацією. Усе ніби добре. Але у грудні 2014 року з'являється новий, так само затверджений МОЗ, клінічний протокол «Цукровий діабет у молодих» з розділом щодо вагітних. У ньому методику діагностики гестаційного діабету описано по-іншому, лікарям пропонується на власний розсуд (?!) обрати один з двох варіантів, а кількісних критеріїв одного й того самого захворювання наведено два! Отака стандартизація по-українськи! Як можна ставити лікаря у таке становище, не розумію. Воістину, права рука не знає, що чинить ліва!

Які є проблеми у взаємовідносинах між МОЗ та асоціацією? Як реагує на фактичну підпорядкованість МОЗ ПА й чи є прагнення змінити існуючий порядок стосунків?

– У цьому разі важливо розуміти українську специфіку. Багато ключових фігур ПА одночасно мають відношення до МОЗ. Наприклад, наявність або відсутність конфліктів залежатиме від взаємин головного фахівця МОЗ і президента асоціації.

Чим можна пояснити переважно «прямий» або скорочений варіант створення УКП в Україні? Йдеться про безпосередній перехід від КН до УКП, без створення власне СМД. Однак саме в СМД закладена конкретика щодо кількості та якості діагностичних і лікувальних процедур. Давайте погодимося, що це важливий елемент стандартизації, який надає їй визначеності й полегшує роботу лікаря.

– Мушу сказати, що наразі не можу ні спростувати, ні підтримати цю інформацію. У контексті цього питання можна відзначити проблему якості підготовки клінічних протоколів, які інколи містять дрібні помилки або неузгодженості, що не лише ускладнює роботу лікаря, а й підриває довіру до нормативних документів. До того ж затверджена форма створення клінічного протоколу, яку можна назвати «прокрустовим ложе», не є стимулом для творчої праці й, безумовно, не надає додаткової якості документам.

Чи є задовільною якість нормативних документів у сфері стандартизації в акушерстві та гінекології? Які існують проблеми?

– По-перше, протоколи охоплюють хіба що 50% стандартних клінічних ситуацій. По-друге, уже створені протоколи своєчасно не оновлюються й не переглядаються. Для порівняння, в Європі після 2004 року відбулося три перегляди настанов щодо артеріальної гіпертензії у вагітних, а в Україні залишається чинним протокол, прийнятий більше 10 років тому! Виникає просте запитання: як діяти лікарю? Керуватися європейськими рекомендаціями, які є актуальними, але не відповідають застарілому вітчизняному нормативу, чи діяти законно, але неадекватно?

Чому так відбувається?

– У медицині накопичилося дуже багато проблем, які неможливо розв'язати наявною матеріально-технічної базою, а також якісним і кількісним складом медичного істеблішменту. Знову ж таки, ми повертаємося до проблеми діяльності ПА, про яку промовисто засвідчила нещодавня робоча нарада в МОЗ, де Міністром було запропоновано адаптувати чинні європейські КН. Реакція залу була неочікуваною для Міністра – присутні в залі науковці почали переконувати, що в Україні це зробити неможливо. Не готовий коментувати ситуацію з адаптацією КН у багатьох інших сферах, але можу стверджувати, що ті європейські нормативні документи, які є в акушерстві, цілком могли б бути застосовані безпосередньо, і, до речі, це здешевило б лікування. Відзначу, що Європейські настанови з кардіології дуже швидко імплементуються в Україні.

У рамках обговорюваної проблеми медичної стандартизації якими ви бачите головні проблеми поліпрагмазії?

– Поліпрагмазія – це складне явище. Існує багато мотивів, які спонукають лікарів до призначення великої кількості медичних препаратів. Найгіршою серед причин поліпрагмазії є особистий зиск. Не останнє значення має бажання показати себе освіченим і турботливим лікарем. Таке явище можна назвати медичним популізмом, який походить з бажання сподобатися пацієнту. В уже згадуваній книзі «Діти Гіппократа» описано епізод виховання майбутнього фахівця, де досвідчений лікар каже так: «Навіть якщо у людини немає хвороби, все одно признач йому що-небудь, інакше у тебе буде на одного пацієнта менше». Отака логіка! А втрачати пацієнтів ніхто не хоче.

Якщо повернутися в недалеке радянське минуле, то в ті часи вважалося, що зробити щось зайве краще, ніж чогось не доробити. Такий хибний підхід розкриває особливості природи поліпрагмазії на пострадянському просторі. Наприклад, у світі дистрес плода не лікується медикаментозно. В Україні донині цей стан активно лікують препаратами. Лікарям іноді здається, що терапія має ефект, але такого висновку можна дійти лише після проведення адекватних досліджень. На жаль, у нашій країні дослідження, у тому числі й дисертаційні, часто не відповідають принципам доказової медицини: рандомізацію не проводять, група плацебо – відсутня.

В одному зі своїх інтерв'ю, присвячених поліпрагмазії, ви зазначили, що головною проблемою надмірного призначення медикаментів є віра лікаря в те, що призначаючи багато ліків, він творить добро. На вашу думку, окрім того, що лікар часто вірить у те, що йому зручно, чи повинен він відчувати або, іншими словами, узгоджувати свої дії із власним сумлінням? Адже не все можна перевірити й запротоколювати. Наскільки важливим для лікаря є відчуття?

– Про що йдеться? Йдеться про те, що віра не може бути сліпою. Лікарський фах базується на професійних знаннях. Якщо й вірити, то у знання. Брак фактичних знань не можна замінити нічим, у тому числі інтуїцією, досвідом. Давайте пригадаємо Гіппократа. Його вислів «Життя коротке, мистецтво безкінечне» знають усі, але фраза значно довша. Далі йдуть слова «досвід оманливий», «вигідний випадок швидко минущий»... Важливо зрозуміти, що не можна покладатися на досвід, якщо він не перевірений у спеціальних контрольованих дослідженнях. Що ж до відчуття, то це щось близьке до інтуїції, яка також не може замінити знання.

Одвічне питання: що робити?

– Треба визнати, що на сьогодні й керівництво ПА, й МОЗ ситуація з медичною стандартизацією більш-менш задовольняє. Хочеться думати, що низову ланку це не влаштовує. Саме вона мала би дати потужний поштовх для впорядкування багатьох речей у цій сфері. Однак поки що жодної ініціативи не спостерігається, що наводить на думку про взаємну згоду сторін. Але навіть якщо це не так, то все одно всі перебувають у стані очікування вирішення проблем кимось. Сподіватися на зміни в такій ситуації – марно. Проте будьмо оптимістами. Коли з'явиться суспільний запит на ініціативних, освічених і моральних лідерів, вони не змусять довго чекати на себе.

Підготував ***Анатолій Якименко***

Дуфастон®: нові відкриття, нові можливості

Одна з основних фізіологічних функцій прогестерону у жіночому організмі полягає у забезпеченні можливості настання і підтримки вагітності (гестації). Звідси походить назва як самого гормона, так і всього класу препаратів прогестерону – прогестини, або гестагени.

Сьогодні без використання гестагенів важко уявити клінічну практику лікаря-гінеколога. Спектр їх застосування надзвичайно широкий: лікування аномальних маткових кровотеч, корекція передменструального синдрому, недостатності лютеїнової фази менструального циклу, лікування і профілактика гіперпластичних процесів ендометрія, ендометріозу, а також усунення загрози переривання вагітності.

Серед наявних препаратів цього класу на вітчизняному фармацевтичному ринку визначилася група найчастіше застосовуваних гестагенів, які знайшли свою нішу відповідно до клініко-фармакологічних вимог.

Особливо ретельно до вибору гестагену підходять при корекції прогестеронової недостатності на преконцепційному етапі та ранніх термінах вагітності, що продиктовано пріоритетністю відповідності критеріям ефективності й безпеки. Лідируючу позицію за цими критеріями доказової медицини на ринку гестагенів посідає препарат дидрогестерону Дуфастон (Carp, 2012 – Дидрогестерон для лікування загрози переривання вагітності, систематичний огляд).

Незважаючи на те що препарат присутній на ринку з 1960-х років, ефективність, безпека та його вплив на прогноз збереження вагітності продовжують продуктивно вивчатися. Тільки у 2014 році в міжнародних та вітчизняних виданнях опубліковано результати 5 досліджень щодо використання дидрогестерону у клінічній практиці. Пропонуємо читачам ознайомитися з їх стислими оглядами.

У журналі Obstetrics and Gynecology S. Ghosh і співавт. опубліковано статтю під назвою «Оцінка субендометріальних параметрів кровотоку після впливу дидрогестерону і вагінального мікронізованого прогестерону у жінок з ідіопатично звичним невиношуванням вагітності».

Метою дослідження, описаного у публікації, було оцінити відмінності матково-плацентарного кровотоку і результати вагітності у жінок з ідіопатичним рецидивуючим спонтанним викиднем (ІРСВ) після лікування вагінальною формою мікронізованого прогестерону та пероральною формою дидрогестерону.

У дослідженні взяли участь 133 жінки, які мали в анамнезі викидні після спонтанного зачаття. Перша група (n=51) отримувала дидрогестерон, друга (n=50) – мікронізований вагінальний прогестерон. Лікування проводили з метою лютеїнової підтримки. Контрольну групу становили 32 вагітні жінки, які не мали в анамнезі випадків звичного невиношування.

Результати лікування оцінювали за параметрами кровопостачання ендометрія, виміряними за допомогою допплера, та продовженням перебігу вагітності.

Під час оцінки результатів з'ясувалося, що до прийому прогестерону індекси опору (ІО) та пульсового індексу (ПІ) виявилися значно вищими у першій і другій групах порівняно з контрольною групою.

На тлі застосування прогестерону у пацієнток як першої, так і другої групи спостерігалося досить значне зниження ІО та ПІ і збільшення кінцеводіастолічної швидкості (КДШ). Відносне збільшення пікової систолічної швидкості (ПСШ) зареєстровано у першій групі порівняно з другою групою.

Ключовими у цьому дослідженні виявилися результати щодо продовження вагітності: у групі дидрогестерону вони були кращими (92,0%), аніж у групі, пацієнтки якої застосовували вагінальну форму мікронізованого прогестерону (82,3%).

Таким чином, автори дослідження дійшли висновку, що терапія прогестероном сприяє зниженню судинного опору у жінок з ІРСВ. **Дидрогестерон є більш ефективним препаратом у підвищенні ендометріального кровотоку порівняно з мікронізованим прогестероном.**

J.Y.S. Siew і співавт. представили порівняльний аналіз застосування мікронізованого прогестерону та дидрогестерону у публікації «Прогестагени при загрозі викидня: рандомізоване контрольоване дослідження з порівнянням мікронізованого прогестерону і дидрогестерону».

У статті зазначається, що низькі рівні сироваткового прогестерону і прогестероніндукуючого блокуючого фактора (ПІБФ) асоціюються з ризиком подальшого викидня. З метою корекції жінкам із загрозою викидня призначають мікронізований прогестерон або дидрогестерон.

Основна мета цього рандомізованого контрольованого дослідження полягала у порівнянні зміни рівня прогестерону в сироватці крові і ПІБФ від початку лікування до проміжку між 4-м та 6-м днем терапії у жінок із загрозою викидня. Вторинним результатом дослідження є оцінка ступеня кровотечі з 4-го по 6-й день порівняно з імовірністю викидня.

У дослідження включили 40 жінок з одноплідною матковою вагітністю терміном від 6 до 10 тижнів із загрозою викидня. Пацієнтки були рандомізовані для отримання або мікронізованого прогестерону, або дидрогестерону.

Аналіз лабораторних даних свідчить, що рівень прогестерону в сироватці крові з 4-го по 6-й день після початку лікування був значно вищим у жінок, які отримували мікронізований прогестерон (M=174,1 нмоль/л, D=56,6 нмоль/л, p=0,01). Це цілком зрозуміло, оскільки це – сумарний результат рівнів ендогенного та екзогенного прогестерону, які схожі за структурою і метаболітами.

Однак, незважаючи на вищий рівень прогестерону у пацієнток групи М, тільки половина учасниць повідомили про зупинку кровотечі, тоді як у групі дидрогестерону цей показник був значно вищим (М – 50,0%, D – 83,3%, p=0,05). Розподіл за ступенем кровотечі з 4-го по 6-й день також значно відрізнявся між двома групами (p=0,03).

А. Kumar і співавт. опублікували статтю «Застосування дидрогестерону на ранніх термінах вагітності з метою запобігання втраті вагітності та його роль у модуляції продукції цитокінів: подвійне сліпе рандомізоване паралельне плацебо-контрольоване дослідження».

Метою цього дослідження було вивчити вплив застосування дидрогестерону на ранніх термінах вагітності на результат вагітності та його зв'язок з рівнями цитокінів Th1 і Th2.

У дослідження включали дві категорії пацієнток: хворі з ідіопатичним невиношуванням вагітності (RPL) та жінки без викиднів в анамнезі. Пацієнтки основної групи отримували дидрогестерон у дозі 20 мг/добу з моменту підтвердження вагітності і до 20 тижнів гестації.

Головними критеріями оцінки результатів були: втрата вагітності; рівні Th1 (гамма-інтерферон і фактор некрозу пухлини) і Th2 (інтерлейкін (IL) -4 та IL-10) цитокінів у сироватці крові при збереженні вагітності (4-8 тижнів вагітності) та аборті або їх рівні в термін 20 тижнів гестації.

Згідно з отриманими результатами частота переривання вагітності після 3 послідовних викиднів була значно вищою (29 із 173; 16,76%) у жінок з RPL порівняно зі здоровими вагітними групи контролю (6 із 174; 3,45%).

Дидрогестерон істотно – у 2,4 раза – знижує ризик викидня після 3 абортів порівняно з плацебо (відношення ризиків 2,4; 95% довірчий інтервал 1,3-5,9).

Крім того, середній гестаційний термін пологів значно збільшився у групі дидрогестерону (38,01±1,96 тижня) порівняно з плацебо (37,23±2,41 тижня). Суттєво відрізнялася й вага новонароджених: 2421,4±321,6 г у групі плацебо порівняно з 2545,3±554,3 г у контрольній групі здорових вагітних.

Рівні IL-4 і фактора некрозу пухлини-α були достовірно нижчими у групі RPL порівняно з такими у здорових вагітних. Однак рівень сироваткового гамма-інтерферону був значно вищим у групі RPL (8,87±0,72 пг/мл) порівняно з показником контрольної групи (8,08±1,27 пг/мл).

Таким чином, результати цього дослідження свідчать про доцільність використання дидрогестерону у жінок з повторними абортами, що дає можливість досягти покращення таких показників, як частота абортів, гестаційний вік і вага дитини при пологах.

У журналі Gynecology Endocrinology побачила світ стаття M.R. Zainul Rashid і співавт. «Пілотне дослідження. Чи дозволить прийом дидрогестерону протягом першого триместру знизити частоту гестаційної гіпертензії у жінок, що вперше завагітніли?»

У статті актуалізовано проблему гестаційної гіпертензії (ГГ), яка залишається однією з головних причин високої материнської та перинатальної захворюваності і смертності в усьому світі з високою частотою (близько 10-15%) серед жінок, які вперше завагітніли.

Метою дослідження було визначити, чи є додавання дидрогестерону протягом першого триместру чинником, здатним знизити захворюваність на ГГ серед жінок, які вперше завагітніли.

> Ретельно до вибору гестагену підходять при корекції прогестеронової недостатності на преконцепційному етапі та ранніх термінах вагітності, що продиктовано пріоритетністю відповідності критеріям ефективності й безпеки. Лідируючу позицію за цими критеріями доказової медицини на ринку гестагенів посідає препарат дидрогестерону Дуфастон (Carp, 2012 – Дидрогестерон для лікування загрози переривання вагітності, систематичний огляд).

Це проспективне перехресне порівняльне дослідження було проведено за участю 116 жінок, які вперше завагітніли (основна група) за допомогою ДРТ або IUI й отримували у рамках програми дидрогестерон до 16 тижнів гестації.

Автори дійшли висновку, що захворюваність на ГГ у групі дидрогестерону була значно нижчою, ніж у контрольній групі (1,7 проти 12,9%, p<0,001). При цьому частота дистресу плода була також значно нижчою (4,3% проти 18,1%, p<0,001).

Таким чином, призначення дидрогестерону протягом першого триместру істотно знижує частоту ГГ і дистресу плода у жінок, які вперше завагітніли.

З цієї ж проблеми висловилися українські автори А.В. Сторчак та О.В. Грищенко у статті «Можливості прогестинів у профілактиці тяжких форм прееклампсії».

Стаття присвячена аналізу сучасних можливостей прогнозування та профілактики розвитку прееклампсії. З огляду на ключову роль у виникненні прееклампсії порушень гестаційної трансформації спіральних судин і доведену регуляторну участь у цьому процесі децидуальної тканини у статті акцентується увага на необхідності проведення профілактики прееклампсії у першому триместрі вагітності шляхом створення максимально сприятливих умов для децидуалізації ендометрія і формування матково-плацентарного кровотоку. Як засіб профілактики прееклампсії пропонується призначати прогестини.

У рамках власних досліджень авторами здійснено ретроспективний аналіз впливу прийому гестагенів на метаболізм сполучнотканинного матриксу децидуальної тканини і захворюваність на гестоз. З цією метою були відібрані 18 вагітних групи ризику щодо розвитку прееклампсії (під час попередньої вагітності перенесли прееклампсію тяжкого ступеня), які отримували преконцепційну профілактику Дуфастоном протягом 3-6 міс і в період вагітності впродовж становлення матково-плацентарного кровообігу (до 20-го тижня гестації).

Окремо проводили ретроспективний аналіз впливу прийому гестагенів під час вагітності на децидуальну тканину і ступінь тяжкості гестозу у жінок з прееклампсією.

Серед обстежених 22 вагітних 15 (68%) жінок отримували Дуфастон у першому триместрі і 7 (32%) – до 20-го тижня гестації, який дозволений до застосування наказом МОЗ України № 624. Групу порівняння становили 78 вагітних з прееклампсією, що не отримували гестагени і були розроджені в Харківському міському перинатальному центрі. До контрольної групи увійшли 30 пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності та пологів.

У якості гестагену для преконцепційної підготовки до вагітності і під час гестації призначали препарат, дозволений до застосування наказом МОЗ України № 624, – Дуфастон® (дидрогестерон).

Преконцепційно дидрогестерон призначали по 10 мг 2 рази на добу з 16-го по 25-й день циклу. У разі загрози переривання вагітності дидрогестерон застосовували в дозі 40 мг одноразово з наступним прийомом по 10 мг кожні 8 год до ліквідації симптоматики; підтримуюча терапія здійснювалася по 10 мг 2 рази на добу.

Серед пацієнток, які отримували дидрогестерон преконцепційно, у 8 (44%) гестація перебігала фізіологічно і гестоз був відсутній, у 7 (39%) спостерігалася прееклампсія легкого ступеня і лише у 3 (17%) вагітних – прееклампсія середнього ступеня тяжкості. У пацієнток, які отримували дидрогестерон преконцепційно, прееклампсію тяжкого ступеня не зареєстровано.

Серед учасниць, які отримували дидрогестерон тільки під час вагітності, у 17 (77%) гестація ускладнилася прееклампсією легкого ступеня і лише у 5 (23%) – прееклампсією середнього ступеня тяжкості.

Таким чином, преконцепційне застосування дидрогестерону у 44% вагітних групи ризику дозволило запобігти розвитку гестозу, а у решти – формуванню тяжкої прееклампсії і значно знизити частоту виникнення прееклампсії середнього ступеня тяжкості. Призначення дидрогестерону тільки під час гестації дало змогу попередити розвиток тяжкої форми прееклампсії і знизити частоту виникнення прееклампсії середнього ступеня.

Крім того, **автори дослідження дійшли висновку, що застосування дидрогестерону як прегравідарної підготовки і в період першої та другої хвиль інвазії трофобласта сприяє не тільки збереженню вагітності, а й профілактиці розвитку гестозу, передусім його тяжких форм.** Ефект реалізується за рахунок створення оптимальних умов для децидуалізації ендометрія, що у свою чергу сприяє нормалізації синтезу основних компонентів сполучнотканинного матриксу децидуальної тканини.

Підготував ***Анатолій Якименко***

> Таким чином, застосування Дуфастону на ранніх термінах вагітності знижує ризик як ранніх (викидень), так і пізніх ускладнень (гестози, дистрес плода та ін.). Довіряйте доведеній ефективності та перевіреній часом безпечності цього гестагену під час ведення ваших вагітних пацієнток!





Пролапс геніталій: причини ускладнень при використанні сітчастих протезів та важливість розуміння анатомії тазового дна

За матеріалами VI Міжнародного майстер-класу для лікарів-гінекологів «Пролапс-2014» (11-12 грудня 2014 р., м. Київ, клініка «Оберіг»)

Пропонуємо читачам ознайомитися з доповідями керівника Міжнародного центру ендоскопічної гінекології та хірургії CICE (м. Клермон-Ферран, Франція), почесного професора-лектора медичного факультету університету Оверн (м. Клермон-Ферран, Франція) та медичного факультету Університету Алькала де Енарес (автономне співтовариство Мадрид, Іспанія), почесного доктора Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), члена Європейського товариства гінекологічної ендоскопії (ESGE), Французького об'єднання тазової хірургії та гінекології (SCGP), керівника та наукового куратора напряму «Оперативна гінекологія» Центру здоров'я жінки універсальної клініки «Оберіг», доктора медицини Реваза Ботчоришвілі з актуальних проблем хірургії пролапсу геніталій (ПГ).



Р. Ботчоришвілі

Перша доповідь була присвячена проблемі розуміння анатомії малого таза лікарями-гінекологами.

– ПГ є поширеною патологією, з якою пов'язаний значний спектр гінекологічних проблем. Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать, що у 30-50% жінок існує ймовірність виникнення у певний період життя пролапсу, а 11,4% жінок мають довічний ризик необхідності хірургічного лікування ПГ. У цьому контексті слід зазначити, що у зв'язку з рецидивом пролапсу повторних операцій потребують понад 30% пацієнток.

ПГ є патологією, в діагностиці та лікуванні якої ключове значення має не лише знання анатомії, а й її розуміння. Комплекс проблем, пов'язаних з розумінням анатомії, випливає з методики навчання, у якій перевага надається теоретичним знанням. Уявлення про анатомію, що склалося на базі підручників, формує у лікаря спотворений «образ» структур малого таза та не дає йому можливості осягнути функціональне призначення анатомічних утворень як окремо, так і в цілому. Нерозуміння анатомії є причиною неточної діагностики, неправильного вибору типу операції та низької ефективності хірургічного лікування. Тому на сьогодні актуальною вимогою у підготовці хірургів є відмова від вивчення анатомії виключно за книжками. Окрім того, слід враховувати, що недоліками академічного навчання є не лише розбіжності між реальною та теоретичною анатомією, а й численні помилки, які переносяться з одного видання в інше.

У цьому повідомленні дозвольте зупинитися на деяких найбільш важливих теоретичних та практичних аспектах анатомії малого таза й тазового дна.

Основним елементом тазового дна є фасціальна структура, яку умовно можна представити у вигляді гамака (рис. 1). Основою цієї структури є пубоцервікальна фасція, яка, фіксуючись спереду до лона, натягнута по боках на рівні сухожильної лінії. Важливе значення також має ректовагінальна фасція, яка знаходиться позаду, проте не так чітко описана у монографіях, що можна пояснити її меншим розвитком (рис. 2). Лінія, яка розділяє пубоцервікальну та ректовагінальну фасції, є досить умовною.

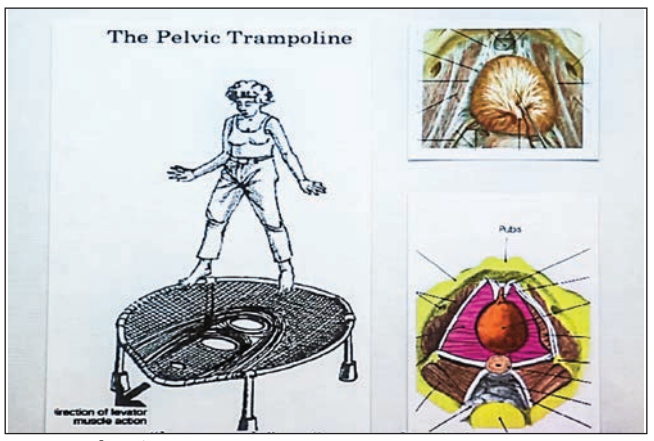


Рис. 1. Фасціальна структура як основний елемент тазового дна

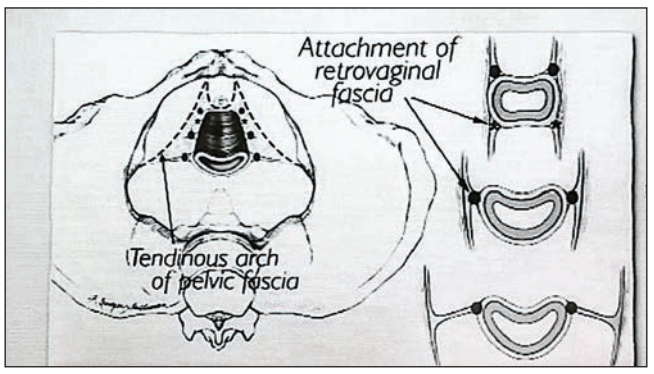


Рис. 2. Ректовагінальна фасція

Структури, що створюють «гамак», постійно перебувають під напругою і за певних обставин можуть зазнати розриву або відриву у місцях прикріплення до кісткового таза. Важливо розуміти, що пролапс – це завжди дефект, який може мати різну локацію: центральний дефект, боковий дефект, паравагінальний дефект (зустрічається у 50% випадків) (рис. 3). Це розуміння має орієнтувати лікаря на пошук анатомічних порушень з метою їх усунення під час оперативного лікування.

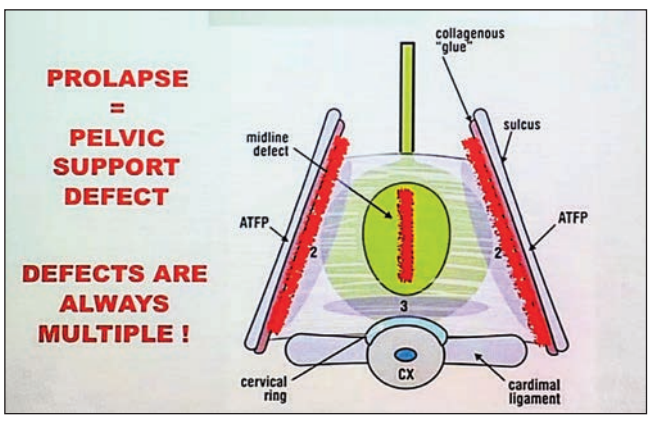


Рис. 3. Локалізація дефектів при пролапсі

На окрему увагу заслуговують такі елементарні структури, як крижово-маткові зв'язки, які неправильно уявляти просто як утримувальні канати. Це анатомічні утворення, які змінюють напрямок сили (рис. 4). Вважається, що основною причиною ПГ

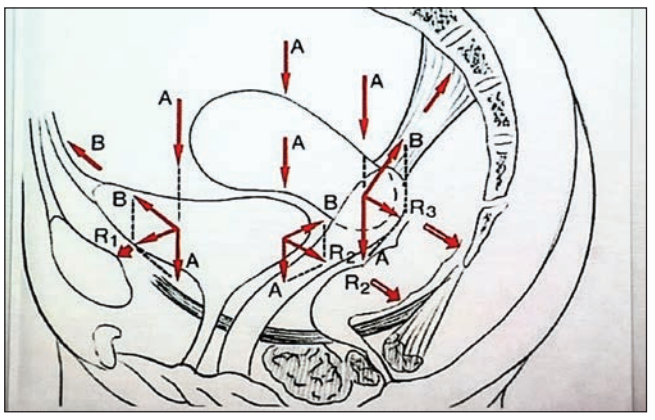


Рис. 4. Схематичне зображення дії напрямків сили на зв'язковий апарат малого таза

є збільшення тиску у черевній порожнині при вертикальному положенні тіла, що спричиняє виштовхування матки у бік найслабшої точки – урогенітальної діафрагми, здійснюючи навантаження на тазове дно. Саме завдяки наявності крижово-маткових зв'язок змінюється вектор сили і матка спрямовується до кісткової частини таза. Тому надзвичайно важливими є форма таза та кут між шийкою і тілом матки. Разом ці чинники діють як пружина під час зусиль у вертикальному положенні, зменшуючи навантаження.

Багато говориться про такі структури, як параметрій та парацервікс. Вони також беруть участь у розподілі зазначеного вертикального зусилля. Таким чином, крижово-маткові зв'язки, параметрій та парацервікс – це дуже важливий елемент підтримки, тому сьогодні йдеться про комплекс крижово-маткових та кардинальних зв'язок.

Анатомія малого таза вимагає правильного розуміння промонторія. Якщо звернутися до схеми, яка зображена в більшості підручників, то міжхребцевий диск має іншу форму, його проекція збігається якраз у тому місці, де хірург намагається підшити та зафіксувати тканини. Ігнорування цього аспекту може призвести до травмування диска та його запалення.

Практичне значення має відстань між промонторієм та судинами. Особлива небезпека пов'язана з лівою загальною здухвинною веною. Тиск при лапароскопії до певної міри є несприятливим чинником, оскільки він маскує межу закінчення вени та початку промонторія.

Останнім часом на всіх конгресах обговорюються проблеми збереження нервів. Практичне значення при лікуванні пролапсу має гіпогастричний нерв, який є частиною симпатичної нервової системи й відходить від верхнього гіпогастричного сплетіння, що знаходиться в зоні максимальної хірургічної активності. Пошкодження цього нерва є причиною порушення функцій кишечнику. Нині вивчаються клінічні результати залежно від дирекції промонторія. З'ясувалося, що у пацієнток, у яких дисекція виконувалася зліва та вгору, пошкодження нерва відбувалося з великою ймовірністю (S. Cosma, 2013).

На сьогодні розроблено класифікацію, яка є основою для розуміння проблеми та вибору операції – вагінальної або лапароскопічної. Йдеться про класифікацію De Lancey, відповідно до якої тазове дно поділяють на три рівні (рис. 5). Перший рівень – апікальний. До нього належать кардинальні та крижово-маткові зв'язки, які є щільними структурами. Другий рівень підтримує шийку та матку. Він складається з пубоцервікальної фасції, волокна якої мають іншу щільність і підтримують сечовий міхур. Третій рівень – це пубоуретральні зв'язки, які підтримують уретру, а також відповідають за континенцію.

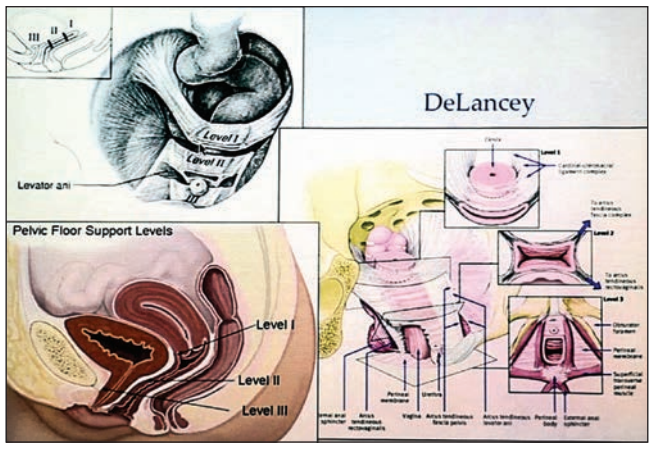


Рис. 5. Класифікація DeLancey

Наприклад, при локації пролапсу на другому рівні потрібно відновити фасцію; у разі локації на апікальному рівні необхідно відновити апекс. При нетриманні сечі проводять відновлення третього рівня тазового дна. Проте важливо розуміти, що всі ці тканини взаємопов'язані, і поділ між ними є досить умовним – 60% випадків міхурового пролапсу (цистоцеле) викликаються апікальним дефектом першого рівня. Це означає, що існує пряма кореляція між апікальним дефектом та цистоцеле (Christopher S. Elliott, 2013.). Тобто, чим більшим є цистоцеле, тим вищим є апікальний дефект (рис. 6).

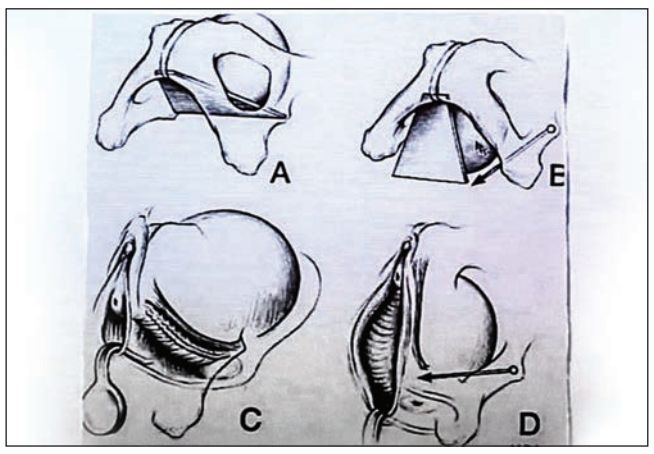


Рис. 6. Схематичне зображення зв'язку між апікальним дефектом і цистоцеле

Розуміння цього механізму надає можливість обрати правильний об'єм оперативного втручання в ситуації із цистоцеле. Простого застосування підтримуючої сітки під міхур або проведення кольпорафії буде недостатньо, оскільки механізм цистоцеле апікальний і потребує відновлення апекса лапароскопічно. Така клінічна ситуація спостерігається в 60-70% випадків.

У 40-30% хворих реєструють ізольоване цистоцеле, без апікального пролапсу. Цій групі пацієнтів уже не показана лапароскопія. Як варіант можливим є виконання вагінальних операцій для відновлення апікального дефекту.

Однак анатомія тазового дна є складнішою, ніж ми собі уявляємо. Анатомія – це не лише фасції та зв'язки, які можна відновити синтетичним матеріалом, а й м'язи, де наші можливості поки що є обмеженими. Тому нині в літературі зростає кількість статей про тренування м'язів, яке хоча й не здатне вилікувати пролапс, але може запобігти прогресуванню хвороби. Якщо зв'язки та фасції – це проблеми генетичні, то м'язова неспроможність пов'язана із власне пологами. Особливо під час пологів страждає пуборектальний м'яз. Англійський хірург Paramore ще у 1918 році зрозумів значення м'язів у проблемі пролапсу, порівнявши тазове дно, матку та міхур з кораблем, який стоїть у доку. Основним елементом підтримки корабля є вода. Окрім води, стабільність корабля забезпечується канатами. У малому тазі роль канатів виконують фасції та зв'язки, а м'язи ототожнюються з водою. Тобто, при пролапсі зникає підтримуюча функція м'язів, що призводить до розриву фасцій та зв'язок. Рецидиви після оперативного втручання пояснюються слабкістю м'язів тазового дна (рис. 7).

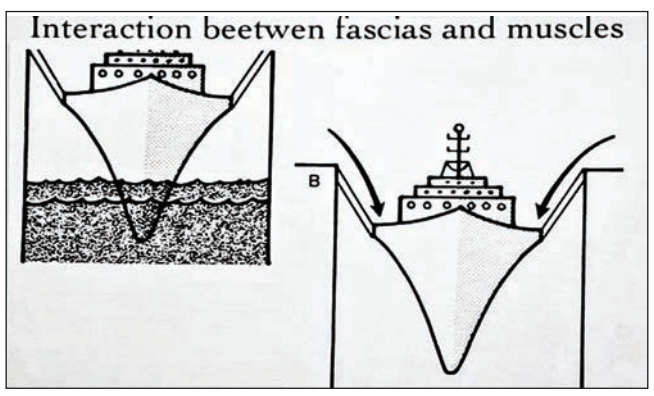


Рис. 7. Образне представлення м'язів тазового дна за Paramore

Проте всупереч поширеному уявленню про пролапс анатомічні порушення при ПГ не завжди пов'язані з навантаженням, також їх неправильно ототожнювати з пологами, оскільки ПГ зустрічається у жінок, які ніколи не народжували.

У 2004 році в дослідженні, проведеному M.W. Soderberg і співавт., було вперше показано, що молоді жінки з генітальним пролапсом мають знижену концентрацію колагену в ендопельвіксі сполучної тканини позаклітинного матриксу. Нині проводяться більш глибокі дослідження з вивченням ролі матриксних металопротеаз, які беруть участь у синтезі колагену та еластину.

У контексті обговорюваного питання декілька слів необхідно сказати про лапароскопію як метод, який дозволяє лікарю не лише проводити ефективні хірургічні маніпуляції, а й формувати правильне уявлення щодо синтопії та скелетотопії органів малого таза, що пов'язано з оглядовими перевагами.

Досвід лапароскопічних операцій суттєво полегшує роботу хірурга під час вагінальних операцій. Наприклад, при черезпіхвовому доступі часто використовують сакроспінальну зв'язку. Саме лапароскопія демонструє різний рівень розвитку цієї зв'язки, при цьому у деяких пацієнток вона практично атрофована, оскільки є сполучном'язовою.

Оголеність і вразливість сідничного нерва, який проходить під сакроспінальною зв'язкою, залежать від ступеня розвитку останньої (рис. 8). Під сакроспінальною зв'язкою також проходить судинно-нервовий пучок – пудендальна артерія, вена та нерв.

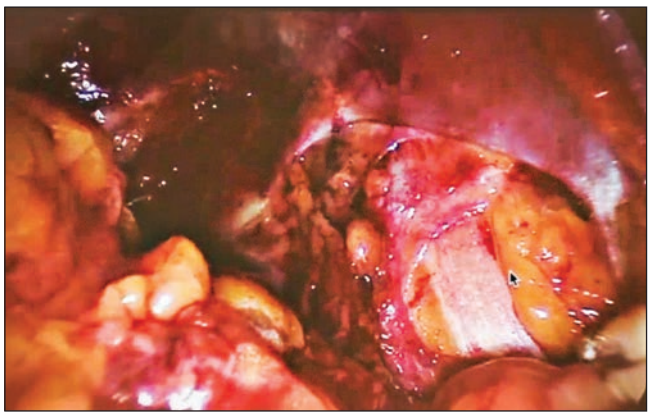


Рис. 8. Сакроспінальна зв'язка. Сідничний нерв

Досвід використання лапароскопії вказує на відсутність симетрії анатомічних утворень в малому тазі. Цей метод дозволяє добре орієнтуватися в просторі Ретціуса (рис. 9), дуже чітко візуалізує «гамак», дає можливість розрізнити дефекти 1, 2 та 3-го рівнів тазового дна. Крім того, слід пам'ятати, що хірургія пролапсу – це завжди дисекція. Лапароскопія дає змогу досягти швидкого гемостазу і, відповідно, контролю шарів, а також надає можливість збільшувати зображення та візуалізувати дефекти.



Рис. 9. Простір Ретціуса

Таким чином, лапароскопія має «педагогічне» значення для розуміння пролапсу. Розуміння анатомії виводить лікаря на принципово інший рівень розуміння хірургії з урахуванням максимального спектра ризиків та небезпек.

Оперативне лікування завжди має бути виправданим (підставою для його призначення можуть бути скарги пацієнтки). Це пояснюється можливістю виникнення серйозних ускладнень – 30% оперативних втручань з приводу пролапсу є повторними, що свідчить про рецидив захворювання. Для зменшення частини рецидивів необхідно удосконалювати техніку виконання первинної операції та правильно обирати метод оперативного втручання. При пролапсі застосовують два основних методи втручань: верхній (лапаротомія/лапароскопія) та нижній (вагінальна хірургія). Треба дуже чітко розуміти показання для проведення лапароскопії та вагінальної хірургії. У свою чергу визначеність за показаннями залежить від розуміння анатомії.

Окрім анатомічних особливостей, необхідно належним чином усвідомлювати проблему ПГ. Подекуди поведінка лікаря нагадує стрибок у безодню. Це відбувається тоді, коли немає чіткого розуміння, що треба зробити: лише «змінити фасад» чи зруйнувати його, щоб відновити зсередини структуру, яка є дуже тонкою матерією. Необхідно враховувати, що завданням хірурга є не лише відновлення анатомії, а й відновлення функції .



Після висвітлення проблемних питань анатомії професор Р. Ботчоришвілі представив **доповідь «Уникнення ускладнень при використанні сітчастих протезів»**, яка викликала не менший інтерес у слухачів.

– Ускладнення, на жаль, є невід'ємними супутниками хірургії ПГ. Незважаючи на спроби їх уникнути, завжди виникають ситуації, які неможливо пояснити. Однак сучасна хірургія пролапсу перебуває у постійному пошуку можливих причин ускладнень, які визначаються як фактори ризику.

Особливістю лікування пролапсу є один специфічний фактор ризику – використання сітчастого протеза. Імплантат є причиною такого неприємного ускладнення, як післяопераційна ерозія піхви (ЕП). Це ускладнення настільки неприємне, що говорити про його частоту (3-6%) не зовсім коректно, оскільки для конкретної пацієнтки це завжди 100% ускладнення.

Одним із перших проблему післяопераційних ЕП в рамках Міжнародної організації гінекологів, яка займається проблемами континенції та пролапсу (IUGA), порушив G.W. Davila (2006). Однак на цей сигнал не звернули уваги. Згодом, 13 липня 2011 року, було опубліковано повідомлення Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), у якому зазначалося, що використання сітчастих трансплантатів може бути причиною ризику ускладнень та повторних операцій, під час яких повністю вилучити протез не завжди можливо. У США зафіксовано неодноразові вуличні акції, під час яких жінки публічно вимагали видалити трансплантат.

Водночас експерти FDA наголосили, що частота ускладнень при абдомінальному доступі може бути меншою.

Наступними виявили активність члени Американського товариства урогінекологів, які підготували документ під назвою «Думка комітету». У ньому акцентовано увагу на необхідності застосування обережного підходу до вибору вагінальної сітки.

Громадська активність спричинила абсолютну мінімізацію використання всіх видів трансплантатів у 2012 році. Також зафіксовано декілька гучних судових процесів, у яких постраждалим від ускладнень хірургічного лікування ПГ вдалося стягнути з компаній-виробників значні кошти. Так, пацієнтка, яку оперували 18 разів, аби видалити проліфт частинами, отримала компенсацію у розмірі понад 11 млн доларів від компанії-виробника. Тільки у США відбулося близько 40 тис. процесів, пов'язаних із сітчастими трансплантатами.

За час використання сітчастих протезів у США з'явився прошарок хірургів, які почали позиціонувати себе як фахівці з лікування ускладнень, пов'язаних із застосуванням вагінальних сіток. Загальна ситуація, яка склалася навколо протезів, стала підставою для дискусій з боку деяких експертів про «агонію» сіток. Однак їхні висновки виявилися помилковими.

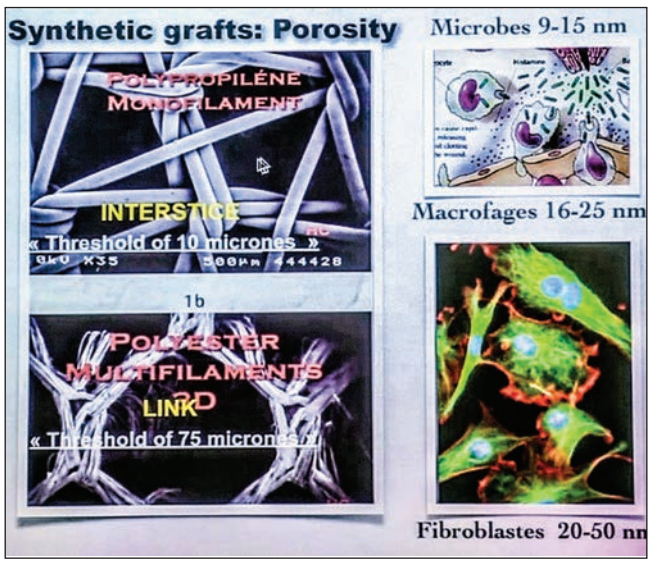
На сьогодні доведено, що невдачі із трансплантатами зумовлені їх неграмотним використанням,

Продовження на стор. 14.

Пролапс геніталій: причини ускладнень при використанні сітчастих протезів та важливість розуміння анатомії тазового дна

Продовження. Початок на стор. 12.

попри те що експерти неодноразово наголошували на необхідності належної професійної підготовки при застосуванні хірургічного набору (комплекту) для хірургічної корекції ПГ. Окрім цього, нині підкреслюється важливість того, який саме матеріал використовується у виробництві сітчастих протезів. Для виготовлення сіток рекомендовані монофіламент, поліпропілен тощо. Ці матеріали дають можливість синтезувати сітки з великими порами та меншою вагою. Небезпеку становлять сітки з мультифіламентів, які являють собою каркас із плетених ниток, що має мікропори розміром ≤10 мікронів. Такі сітки є ідеальним резервуаром для мікроорганізмів.



Після попередження, винесеного 2012 року FDA, у США було проведено опитування урологів та гінекологів щодо зміни ставлення до використання сіток. Відповідно до цього опитування 40% хірургів зменшили, а 12% припинили їх застосування. Принципово іншою була картина під час опитування лікарів, які використовували сітки при абдомінальному доступі: 12% хірургів, навпаки, почали застосовувати сітки у своїй практиці.

У цьому контексті доречно нагадати, що FDA не є каральною організацією. У ситуації із сітками при ПГ FDA дала низку рекомендацій. Перша з них – це проведення спеціалізованих випробувань кожного протеза окремо. Також рекомендованим є правильний вибір пацієнток та їх повне інформування.

У процесі дискусії навколо протезування та його ускладнень виникло питання щодо можливості виконання сакрокольпопексії без використання сітки. З'ясувалося, що така можливість є, про неї лише тепер довелося згадати. Справа у тому, що в 60-х роках XX ст. за відсутності сіток з цією метою використовувалися нитки – необхідно було зашити культю піхви і ниткою пройти вздовж крижово-маткової зв'язки (уникаючи пошкодження сечоводу) для того, щоб підчепитися до промонторія. Тобто, виконуються сакропексія та кольпопексія ниткою. Однак фіксація за допомогою ниток є нетривалою з огляду на прорізання тканин, що, власне, пояснює перехід від застосування ниток до встановлення протезів.

Частота ерозій після лапароскопічної промонтофіксації коливається від 1 до 9%. Але якщо бути чесними, то цей показник залежить від терміну спостереження: чим триваліший катамнез, тим вищий відсоток ерозій. За даними американського дослідження, проведеного Ingrid Nigaard (2013), під час спостереження (до 7 років) за пацієнтками було визначено частоту ерозій понад 10% (рис. 10).

Згідно з результатами дослідження W. Geoffrey і співавт. (2008) інтервал від хірургічного втручання до розвитку ерозії становить 313 днів. Одним з основних факторів ризику автори називають куріння. Хірургічним фактором є гістеректомія, що пояснюється фактом розтину піхви.

У контексті обговорюваної проблеми також приділяється увага біологічним протезам. Вони були

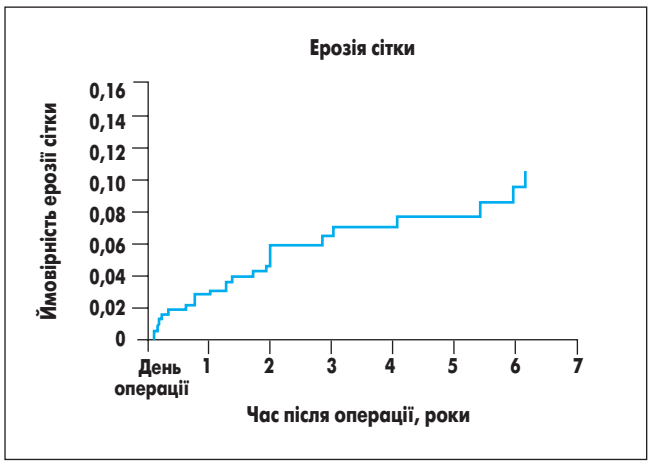


Рис. 10. Взаємозв'язок між тривалістю часу після операції та ймовірністю ерозії

розроблені в США й сьогодні рідко використовуються. Під час дослідження встановлено, що застосування цього виду протезів не запобігає появі ерозій.

За даними нашої клініки, максимальну частоту ерозій зафіксовано при тотальній гістеректомії – 25%, тоді як при супрацервікальній ампутації матки цей показник становив 3%.

Аналогічні результати показано в публікації Jasmin Tan-Kim (2012): у групі вагінальної гістеректомії у 23% пацієнток втручання ускладнилося ерозією (після вагінальної екстирпації матки склепіння закривали й переходили на лапароскопію; ретроспективно можна говорити про невиправданість такої тактики).

Не змінює ситуацію щодо ускладнень і використання роботів. У групі тотальної гістеректомії із застосуванням роботів зафіксовано безпрецедентно високий відсоток розвитку ерозій – 37% (B.C. Osmundsen, 2012). Більше того, в одній з американських статей (N. Rosenblum, 2012) чітко зазначено, що роботи доцільно використовувати хірургам, які не мають досвіду виконання дисекції та не вміють шити.

Деякі компанії з метою покращення віддалених результатів, окрім роботів, пропонують спеціальні клеї, наприклад ціаноакрилат (рис. 11). Використання клею



Рис. 11. Використання спеціального клею

насправді прискорює операцію, але водночас є причиною надзвичайно швидкого розвитку ерозії з причин обтурації пор, хоча фірма-виробник запевняє про здатність клеючої речовини до швидкого розсмоктування. Ми мали негативний досвід у своїй клініці, коли у пацієнтки це ускладнення розвинулося через місяць після операції. Тобто, фактично йдеться про розробку експериментальної моделі нового ускладнення (рис. 12).

Проблема лікування ЕП полягає в тому, що на сьогодні не розроблено відповідних стандартів щодо ведення пацієнток із цією патологією. У наш час дотримуються такої тактики лікування ерозій. У 20% випадків за відсутності ускладнень ЕП можна лікувати місцево естрогенами. У разі відсутності скарг, кровотеч, інфекційного процесу допускається спостереження. Однак у половині випадків сітка, яка є причиною ерозії, потребує ексцизії.

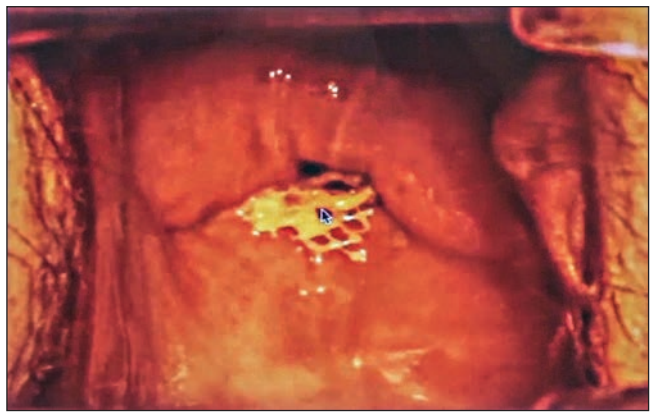
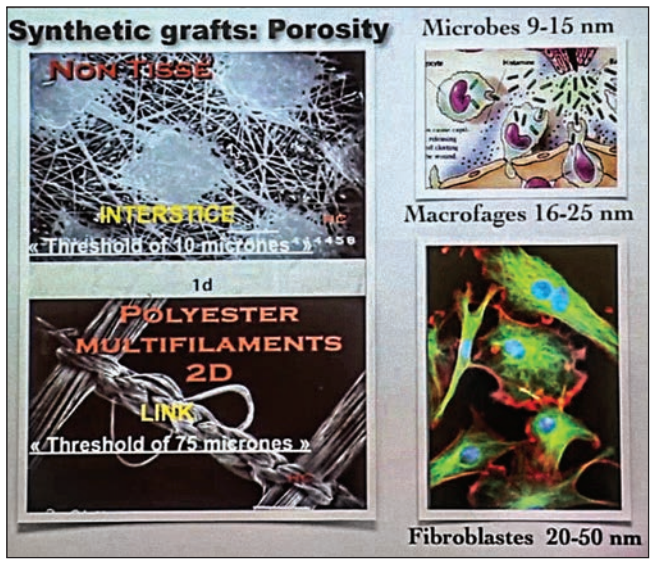


Рис. 12. Ерозія після використання клею

В останніх дослідженнях доведено роль патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у процесі післяопераційних ускладнень з використанням сітчастих протезів. Вважається, що при застосуванні імплантатів починається «битва» за поверхню між інтеграцією синтетичної тканини і бактеріальною інвазією. З'ясувалося, що волокна сітки можуть щільно покриватися стафілококом, який утворює плівку, стійку до дії антибактеріальних препаратів, що є показанням до видалення протеза.

Інколи виникають абсцеси навколо волокон сітки, що є причиною гнійних виділень.

Інша проблема – приживлення трансплантатів. З'ясувалося, що ускладнення, пов'язані з імплантацією сіток, асоційовані з процесом приживлення. Це залежить від величини пор, які мають забезпечити прохід фібробластів (20-50 мікронів). Маленький розмір мікропор (менше 20 мкм) при застосуванні сіток з мультифіламентів є причиною клінічних невдач. Окрім того, на практиці використовують протези, які взагалі не мають пор; як правило, їх застосовують у судинній хірургії. Такі дані свідчать про використання сіток «всліпу», особливо не задумуючись, для чого вони були розроблені, та не уявляючи їх «поведінку» в різних структурах.



Важливою особливістю науково-дослідницької роботи є той факт, що всі дані з приводу сіток стосуються застосування сітчастих матеріалів на передній черевній стінці, тоді як експериментальні моделі використання трансплантатів на піхві поки що не описані. Додатковою проблемою, яка перешкоджає розробці нових варіантів вагінальних сіток, є фінансові труднощі всіх компаній, пов'язані із судовими позовами.

Як реакція на проблеми вагінальної хірургії нині запропоновано легкі сітки з частковим використанням розсмоктуючих матеріалів. Однак слід враховувати, що сітка, яка розроблена для вагінального застосування, не може бути використана абдомінально, оскільки існує велика ймовірність того, що вона не виконуватиме своїх функцій з огляду на абсолютно різний механічний вплив.

Окремою проблемою залишаються розміри сітки. Донині всі сітки випускаються стандартної величини, тоді як індивідуальні розміри жіночого таза коливаються у значному діапазоні.

Таким чином, хірург, який має намір займатися протезуванням, повинен бути готовим до виникнення ускладнень. На результати хірургічного лікування пролапсу суттєво впливають досвід та хірургічна активність лікаря протягом року. Однак необхідно розуміти, що успішна хірургія пролапсу – це не лише досвід практичних навичок, це досвід прийняття рішень.

Підготував ***Анатолій Якименко***

ЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИБИОТИКИ — ЭТО ИСКУССТВО



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

UA/13224/01/01 від 02.09.2013



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 пре-паратами, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою CYP2A4. **Спосіб застосування та дози:** Капсули приймають перорально одноразово в дозі 150 мг, капсули слід ковтати цілими. Прийом препарату не залежить від прийому їжі. Побічні реакції: Найчастіше (>1/10) спостерігались головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення АЛТ, АСТ та лужної фосфатази крові. **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. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5970/02/03 от 25.01.2012.

ДИФЛЮКАН® (флуконазол) Капсули, 50 або 100 мг у одній капсулі, по 7 або по 10 капсул у блістері для капсул по 100 мг та по 7 капсул у блістері по 50 мг, по 1 блістеру в картонній упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання: лікування криптококового менінгіту; кокцидіоїдозу; інвазивних кандидозів; кандидозів слизових оболонок, кандидурії, хронічного атрофічного кандидозу; хронічниого атрофічного кандидозу при неефективності місцевої терапії. Профілактика у дорослих: рецидиву криптококового менінгіту; рецидиву кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ; профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією, вагінального кандидозу, кандидозного баланіту, дерматомікозів, дерматофітного оніхомікозу. Для профілактики - для зниження частоти рецидивів вагінального кандидозу. Дифлюкан® застосовують дітям від 5 років. Препарат можна застосовувати як підтримуючу терапію для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку. Терапію препаратом Дифлюкан® можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень; після отримання результатів антибактеріальну терапію слід скоригувати відповідним чином. **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 лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4. **Спосіб застосування та дози:** доза флуконазолу залежить від виду і тяжкості грибкової інфекції. Лікування інфекцій слід продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибкової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу. Препарат застосовують перорально або в/в шляхом інфузії. Спосіб застосування препарату залежить від клінічного стану пацієнта. Немає необхідності у зміні добової дози препарату при зміні шляху його застосування з перорального на внутрішньовенний та навпаки. При лікуванні інвазивного кандидозу у дорослих навантажувальна доза становить 800 мг у перший день, підтримуюча доза - 400 мг/добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тижні після перших негативних результатів культури крові та зникнення ознак і симптомів кандидемії. Генітальні кандидози: гострий вагінальний кандидоз та кандидозний баланіт – рекомендована доза 150 мг разово; лікування та профілактика рецидивуючих вагінальних кандидозів (4 або більше випадків на рік) – рекомендована доза 150 мг 1 раз на 3 дні. Всього слід застосовувати 3 дози (1 день, 4 день та 7 день). Після цього слід застосовувати підтримуючу дозу 150 мг 1 раз на тиждень протягом 6 місяців. Детальніше див. медичну інструкцію по застосуванню. Не слід перевищувати максимальну добову дозу для дітей 400 мг. Дифлюкан® застосовують 1 раз на добу. **Побічні реакції:** головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня АЛТ, АСТ та лужної фосфатази крові. Не слід застосувати препарат у період вагітності, за винятком крайньої необхідності. Годувати груддю можна продовжити після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 200 мг або менше. У формі капсул застосовують дітям від 5 років. **Особливості застосування.** Пацієнтам із порушенням функцій нирок, печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Дифлюкан® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Флуконазол є потужним інгібітором ферменту CYP2C9 та помірним інгібітором ферменту CYP3A4. Також флуконазол є інгібітором ферменту CYP2C19. Слід спостерігати за станом пацієнтів, які одночасно застосовують Дифлюкан® та препарати з вузьким терапевтичним вікном, що метаболізуються за участю CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосовування препарату Дифлюкан®. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** протипоказано сумісне застосування флуконазолу та цизариду, терфенадину, астемізолу, пімозиду та хінідину. Не рекомендується одночасне застосування флуконазолу та галофантрину. Для пацієнтів, які застосовують рифампіцин, слід розглянути доцільність підвищення дози флуконазолу. Може бути необхідним коригування дози альфентанілу. Флуконазол посилює дію амітриптиліну та нортриптиліну. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину повідомлялося про випадки розвитку кровотеч. Дозу бензодіазепінів при одночасному застосуванні з флуконазолом необхідно зменшити. Може бути необхідним коригування дози карбамазепіну залежно від рівня його концентрації та дії препарату. Деякі антагоністи кальцію (ніфедипін, ісрадипін, амлодипін та фелодипін) метаболізуються ферментом CYP3A4. Рекомендований ретельний моніторинг щодо розвитку побічних реакцій. При одночасному застосуванні целекоксибу та флуконазолу може бути необхідним зменшення дози целекоксибу вдвічі. Одночасне застосування циклофосфаміду та флуконазолу призводить до підвищення рівня білірубіну та креатиніну в сироватці крові. Підвищення концентрації фентанілу може призвести до пригнічення дихання, тому слід ретельно контролювати стан пацієнта. Сумісне застосування флуконазолу та інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP3A4 (аторвастатин та симвастатин), або інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що метаболізуються CYP2C9 (флувастатин), підвищує ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. Циклоспорин можна застосовувати одночасно з флуконазолом за умови зменшення дози циклоспорину залежно від його концентрації. Флуконазол може підвищувати концентрацію еверолімусу, сиролімусу, такролімусу в сироватці крові. Флуконазол пригнічує метаболізм лозартану до його активного метаболіту (Е-31 74), що обумовлює більшу частину антагонізму до рецепторів ангіотензину II під час застосування лозартану. Флуконазол може підвищувати концентрацію метадону у сироватці крові. Рекомендовано періодично здійснювати моніторинг побічних реакцій та токсичних проявів, пов'язаних із НПЗП. Може знадобитися коригування дози НПЗП при їх одночасному застосуванні. При одночасному застосуванні з фентоїном слід проводити моніторинг концентрації фенітоїну у сироватці крові для уникнення розвитку токсичної дії фенітоїну. Флуконазол підвищує концентрацію рифабутину в сироватці крові, При одночасному застосуванні флуконазол пролонгує період напіввиведення пероральних похідних сульфонілсечовини. За пацієнтами, які застосовують теофілін у високих дозах або які мають підвищений ризик розвитку токсичних проявів теофіліну з інших причин, слід встановити нагляд щодо виявлення ознак розвитку токсичної дії теофіліну. Флуконазол, ймовірно через інгібування CYP3A4, може спричиняти підвищення концентрації алкалоїдів барвінку у плазмі крові що призводить до розвитку нейротоксичних ефектів. При застосуванні вориконазолу після флуконазолу слід проводити спостереження щодо розвитку побічних ефектів, асоційованих із вориконазолом. При застосуванні комбінації із зидовудином, слід спостерігати за станом пацієнта щодо розвитку побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням зидовудину. **Фармакологічні властивості:** Флуконазол, протигрибковий засіб класу триазолів - потужний та селективний інгібітор грибкових ферментів, необхідних для синтезу ергостеролу. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибкового 14 альфа-ланостерол-деметилювання, опосередкованого цитохромом P450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибкового ергостеролу. Акумуляція 14 альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибкової клітини та може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України: № UA/5970/02/01, UA/5970/02/02 від 25.01.12;

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

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

Современные подходы к лечению вульвовагинального кандидоза и кандидурии

Candida spp., возбудители вульвовагинального кандидоза (ВВК), – это условно-патогенные грибы, которые являются наиболее распространенной причиной грибковых инфекций у человека. По статистике, среди всех причин инфекционных вагинитов ВВК занимает второе место и диагностируется у 75% женщин репродуктивного возраста. При этом у 50% из них отмечается по меньшей мере один рецидив. Такие проявления ВВК, как выделения, зуд, болезненность наружных половых органов, диспареуния, могут причинить женщине достаточный дискомфорт и значительно ухудшить качество жизни в целом и сексуальной жизни в частности.

Факторы риска

У многих здоровых женщин ВВК развивается спорадически. Тем не менее существуют факторы риска возникновения кандидоза. Среди поведенческих факторов это частые половые контакты и оральный секс, а также использование спермицидов. Тесная одежда и нижнее белье обычно не провоцируют развитие заболевания. Однако среди женщин с рецидивирующим ВВК (РВВК) ношение тесного нижнего белья и ежедневных прокладок ассоциируется с рецидивом. К биологическим факторам риска ВВК относятся применение антибиотиков; неконтролируемый сахарный диабет; генетическая предрасположенность; высокий уровень половых гормонов; прием оральных контрацептивов, содержащих высокие дозы эстрогена; беременность. Антибактериальные препараты способствуют снижению количества лакто- и бифидобактерий, сдвигу влагалищного pH и росту Candida spp. Тетрациклины, цефалоспорины и ампициллин чаще других антибиотиков широкого спектра действия провоцируют развитие кандидоза. Беременность – один из наиболее распространенных предрасполагающих факторов. Согласно исследованиям у трети беременных развивается ВВК. Высокий уровень половых гормонов способствует увеличению содержания гликогена во влагалище, который в свою очередь обеспечивает постоянный источник энергии, необходимой для роста грибов. Кроме того, повышенная кислотность вагинальной флоры беременных может подавлять рост других микроорганизмов, которые естественным образом ингибируют Candida.

Группы риска инфицирования не-albicans видами Candida включают: женщин с рецидивирующим ВВК; ВИЧ-инфицированных пациенток; женщин в возрасте старше 50 лет; женщин с неконтролируемым сахарным диабетом. Во всех вышеперечисленных группах наиболее распространенным видом является C. glabrata. Процентное соотношение заболеваемости не-albicans Candida-ассоциированной инфекцией увеличивается с возрастом женщин.

Факторами риска кандидурии являются анатомические нарушения мочевого тракта, наличие сопутствующих заболеваний, операции на брюшной полости, пребывание в отделении интенсивной терапии, лечение антибиотиками широкого спектра, сахарный диабет, женский пол. Кроме того, частота кандидурии увеличивается с возрастом.

Особенности РВВК

Большинство женщин с ВВК хорошо отвечают на терапию, однако в некоторых случаях может развиться рецидивирующая форма, которая характеризуется четырьмя и более эпизодами инфекции в год. Предрасполагающие факторы РВВК: неконтролируемый сахарный диабет; прием иммунодепрессантов; отклонения в местном вагинальном иммунитете слизистых оболочек; генетическая предрасположенность. Исследования показали, что у пациенток с РВВК регистрируется более высокая частота специфических генных полиморфизмов по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у этих пациенток обнаруживаются определенные антигены системы Льюис в крови. Периодический ВВК может быть также связан со снижением в естественных условиях концентрации маннозосвязывающего лектина. Последний, связываясь с сахарами на поверхности клетки Candida, запускает путь активации системы комплемента и приводит к гибели гриба с помощью комплемент-опосредованного фагоцитоза. Система антигенов Льюис зависит от группы генов, которые экспрессируются в железистом эпителии. Антигены Льюис, в отличие от эритроцитарных антигенов, являются компонентами экзокринных эпителиальных выделений, в том числе влагалищных.

Клиника ВВК

Клинические симптомы ВВК неспецифичны и могут быть связаны с другими вагинальными заболеваниями, в том числе бактериальным вагинозом, трихомониазом, хламидиозом, гонореей. Отличительной чертой симптоматики являются зуд и жжение. В некоторых случаях возможно развитие диспареунии (болезненности при половом акте) и дизурии.

Лечение неосложненного ВВК

Неосложненный ВВК вызывается штаммами C. albicans, большинство из которых демонстрируют чувствительность к азоловым противогрибковым препаратам. Лечение неосложненного заболевания приводит к положительному результату в 90% случаев даже при назначении однократной дозы пероральных или короткого курса местных антимикотиков. На выбор можно использовать несколько топических азоловых препаратов с приблизительно одинаковой эффективностью. Эмпирическое назначение антимикотиков при этой форме заболевания совершенно оправданно.

В таблице представлены препараты для лечения неосложненного ВВК, рекомендованные Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и Американским обществом инфекционных заболеваний (IDSA). В качестве перорального агента рекомендуется однократный прием флуконазола 150 мг (степень рекомендации 1А).

Лечение осложненного РВВК

Препаратом выбора при РВВК является пероральный флуконазол. При тяжелом рецидивирующем ВВК флуконазол применяют по схеме 150 мг (три дозы) каждые 72 ч в течение девяти дней, после чего лечение продолжают по 150 мг в неделю на протяжении длительного времени. Такой режим противогрибковой терапии значительно снижает вероятность рецидивов по сравнению с тремя дозами флуконазола без поддерживающего лечения. Долгосрочная супрессивная терапия пероральным флуконазолом отличается удобством и хорошей переносимостью по сравнению с другими антимикотиками. Как показали исследования, эффективность супрессивной схемы лечения РВВК достигает 90%. Вопреки ожиданиям, у больных, длительно принимающих флуконазол, не подтвердилось развитие резистентности к C. albicans или суперинфекции не-albicans видами. Тем не менее пациенткам с упорной инфекцией рекомендуется проводить идентификацию возбудителя. В качестве препаратов для супрессивной терапии могут применяться иные пероральные средства, которые доказали эффективность в лечении РВВК. В качестве альтернативных схем лечения назначают: кетоконазол по 100 мг в сутки (из-за гепатотоксичности перорального кетоконазола предпочтение обычно отдают другим препаратам); итраконазол по 200 мг два раза в сутки в течение одного дня каждого месяца; клотримазол вагинальные свечи.

Таблица. Препараты для лечения неосложненного ВВК

Препарат	Лекарственная форма	Доза	Продолжительность лечения, дни
Флуконазол	150 мг таблетки для перорального приема	1 таблетка	1 день
Бутоконазол	2% крем	5 г/сут	3
	2% крем с замедленным высвобождением	5 г	1
Клотримазол	1% крем	5 г/сут	7
	2% крем	5 г/сут	3
	100 мг вагинальные таблетки	1 таблетка	7
	100 мг вагинальные таблетки	2 таблетки	3
Миконазол	2% крем	5 г/сут	7
	100 мг вагинальные суппозитории	1 суппозиторий	7
	200 мг вагинальные суппозитории	1 суппозиторий	3
	1200 мг вагинальные суппозитории	1 суппозиторий	1
Нистатин	100 тыс. МЕ вагинальные таблетки	1 таблетка	14
Тиоконазол	6,5% мазь	5 г	1
Терконазол	0,8% крем	5 г	7
	0,8% крем	5 г	3
	80 мг вагинальные суппозитории	1 суппозиторий	3

Лечение РВВК, вызванного не-albicans видами Candida

Не-albicans виды весьма умеренно отвечают на терапию азоловыми антимикотиками. Лечение вагинальными капсулами с борной кислотой эффективно в 70% случаев РВВК, ассоциированного с C. glabrata. Альтернативой токсичной борной кислоте являются суппозитории с амфотерицином В. Курс лечения составляет 50 мг на ночь per os в течение двух недель. Такая схема терапии успешна у 70% пациенток с заболеванием, вызванным не-albicans видами, устойчивыми к терапии азолами, особенно C. glabrata. Активность по отношению к не-albicans видам Candida доказали и местные препараты для вагинального применения, содержащие 17% флуцитозина. Возможна также комбинация 17% крема флуцитозина и 3% крема амфотерицина В. Средняя продолжительность лечения флуцитозином должна составлять не менее двух недель. Особенность препарата – его высокая стоимость.

Альтернативные методы лечения РВВК

В некоторых случаях пациентки прибегают к применению пробиотиков, большинство из которых содержат лактобактерии. Предполагается, что лактобактерии способны ингибировать или уменьшать рост Candida во влагалище. Однако единого мнения специалистов по этому поводу пока нет. Действительно, часть клинических исследований подтверждает эффективность пробиотиков при ВВК. В то же время другие исследования полностью опровергают эти данные. Так, недавно было опубликовано рандомизированное исследование с участием двух групп женщин с РВВК. Пациенткам первой группы в схему лечения включали вагинальные пробиотики, а участницы второй подвергались монотерапии итраконазолом. Исследование показало, что исход терапии в течение месяца был одинаковым в обеих группах.

Лечение кандидурии

Наличие дрожжевых грибов в моче, определенное микроскопически или с помощью культурального метода, следует рассматривать в контексте клинических проявлений для оценки его значимости и принятия соответствующего решения о назначении противогрибковой терапии. У взрослых пациентов основным препаратом для лечения кандидурии является флуконазол. При пероральном приеме флуконазол имеет биодоступность 90% и быстро проникает во все органы, накапливаясь в моче и коже.

Achkar J.M., Fries B.C. Candida Infections of the Genitourinary Tract. Clin Microbiol Rev. 2010 Apr; 23 (2): 253-273.

Подготовил ***Алексей Терещенко***

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине
WUKDFL0315020



ОТ ЛЕГКИХ РЕШЕНИЙ
К ВЫСОКИМ
ДОСТИЖЕНИЯМ

Юнидокс Солютаб®

доксициклина моногидрат, 100 мг



- Высокая клиническая и микробиологическая эффективность при хламидийной и уреаплазменной урогенитальной инфекции[1,2]
- Препарат выбора для лечения хламидийной инфекции согласно международным и национальным клиническим рекомендациям по ИППП[3-6]
- Современный препарат доксициклина в виде нейтральной соли моногидрата, в отличие от доксициклина гидрохлорида, лучше переносится и не раздражает пищевод[7]
- Удобная лекарственная форма Юнидокс Солютаб®: диспергируемую таблетку можно проглотить целиком или растворить в воде[8]

№ UA/4694/01/01.

1. Lau C-Y, Quershi A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transmit Dis 2002; 29: 497-502.
2. Dillek Kilic. Murad Basar. Prevalence and Treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum and Mykoplasma hominis in patients with non-gonococcal urethritis. Jpn. J. Infect. Dis. 2004; 57: 17-20.
3.Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Recommendations and reports, December 17, 2012, Vol. 59, No. RR-12; www.cdc.gov/mmvr.
4. DIP Treatment Guidelines – Europe 2012, V.3. doc.1-22.
5. Ross J. et al, UK National Guideline for the management of pelvic inflammatory disease 2011 (BASHH).
6. Протокол надання медичної допомоги хворим на сечостатевий хламідіоз. Наказ МОЗ №312 від 8.05.09
7. Белоусов Ю.Б. и соавт. Доксициклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы. Consilium Medicum 2012; т.14.
8.Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб® (UA/4694/01/01 от 20.04.2011).
UA-UNI-001-12

astellas
Свет, ведущий к жизни

Астеллас Фарма Юроп Б.В. Представительство в Украине
Украина, 04050 г. Киев. ул. Пимоненко, 13 корпус 7В. Тел.: + 38 044 490 68 25. Факс: +38 044 490 68 26.

Коротка інформація про лікарський засіб
ЮНІДОКС СОЛЮТАБ®

Склад: *діюча речовина:* доксициклін; 1 таблетка містить доксицикліну моногідрату еквівалентно доксицикліну 100 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Тетрацикліни. Доксициклін. Код АТС J01A A02

Клінічні характеристики: Показання. Інфекції, викликані мікроорганізмами, чутливими до доксицикліну, а саме: інфекції дихальних шляхів (включаючи усі ЛОР-інфекції); інфекції сечостатевих шляхів (включаючи неускладнену гонорейну інфекцію, уретрит, що не викликаний гонококовою інфекцією; а також сифіліс у пацієнтів, які мають алергію до антибіотиків пеніцилінового та цефалоспоринового ряду); інфекції шкіри та м`яких тканин; інфекції шлунково-кишкового тракту; інфекції ока, зокрема, трахома; висипний тиф. ***Протипоказання.*** Будь-які стани, що включають тяжкий ступінь ниркової або печінкової недостатності, реакції гіперчутливості до тетрациклінів, вагітність та лактація. Препарат також протипоказаний дітям віком до 8 років.

Спосіб застосування та дози. Звичайна тривалість лікування становить 5-10 днів. Інфекції, спричинені бета-гемолітичним стрептококом, слід лікувати впродовж, щонайменше, 10 діб. *Дорослим і дітям старше 8 років з масою тіла більше 50 кг* у перший день лікування призначають 200 мг/добу на 1 або 2 прийоми, у наступні дні лікування – по 100мг/добу на 1 прийом щодня. У разі тяжких інфекцій застосовують 200 мг щодня протягом усього періоду лікування. ***Дітям старше 8 років з масою тіла менше 50 кг*** **у перший день лікування призначають добову дозу з розрахунку 4 мг/кг на 1 прийом, у наступні дні лікування – по 2 мг/кг 1 раз на добу щодня. При інфекціях, що важко піддаються лікуванню, застосовують у добовій дозі 4 мг/кг протягом усього курсу лікування.** З метою забезпечення точного дозування, можливе використання доксицикліну у вигляді суспензії. Таблетку 100 мг можливо розділити для зменшення дози. *Гонорея.* Чоловіки: разова доза в кількості 200-300 мг на 1 прийом щодня протягом 2-4 днів або протягом 1 дня по 300 мг 2 рази на добу (другий прийом через годину після першого). Жінки: по 200 мг щодня до повного вилікування (в середньому протягом 5 днів). *Уретрити, викликані Chlamydia trachomitis, ендоцервікальні або ректальні інфекції у дорослих негонококовий уретрит, викликаний Ureaplasma urealyticum* 200 мг щоденно протягом 7 днів. *Первинний або вторинний сифіліс.* по 300 мг щодня, мінімальна тривалість лікування – 10 діб. *Висипний тиф.* В залежності від тяжкості інфекції, разова доза становить 100-200 мг. *Особи літнього віку.* Може знадобитись індивідуальна корекція дозування.

Спосіб застосування. Таблетку можна ковтати цілою, розділити на частини або пережувати, запивши склянкою води, а також можна розвести у воді з утворенням сиропу (в 20 мл) або суспензії (100 мл). Таблетки бажано застосовувати під час їжі.

Побічні реакції. Шлунково-кишкові розлади: Анорексія, нудота, діарея, глосит, дисфагія, ентероколіт, включаючи стафілококовий ентерит, псевдомембранозний коліт та запалення в ано-генітальній області, що супроводжується надмірним ростом Candida, свербіння в області анального отвору, почорніння язика, стоматит. Можливий дефіцит вітаміну В пов'язаний з пригніченням активності бактерій, що його продукують. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: Макулопапульозний та еритематозний висип, ексфоліативний дерматит. Нечасто: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, анафілактична пурпура, перикардит та загострення дисимінованої червоної вовчанки. Фотодерматит (див. також «Особливі застереження при застосуванні). Розлади з боку гепатобіліарної системи: Пошкодження печінки, що іноді супроводжується панкреатитом при довготривалому лікуванні у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю. Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів: Підвищення рівня сечовини (азоту) в крові, посилення азотемії у пацієнтів з нирковою недостатністю. Метаболізовані тетрацикліни викликали синдром, подібний до синдрому Фанконі, включаючи альбумінурію, аміноацидурію, гіпофосфатемію, гіпокаліємію та ацидоз у канальцях нирок. Порушення з боку крові та лімфатичної системи: Гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, еозинофілія, зниження активності протромбіну. Розлади з боку нервової системи: Вип'ячування родничка дітей, спричинене підвищеним внутрішньочерепного тиску. У дітей старшого віку та дорослих також повідомлялося про злоякісне підвищення внутрішньочерепного тиску, що супроводжувалося подразненням мозкової оболонки та набряком зорового нерва. Це може супроводжуватись головним болем, нудотою, дзвоном у вухах, головокружінням та нечіткістю зору. Ці зворотні симптоми зникають через декілька днів після припинення застосування препарату. Вестибулярні розлади: запаморочення та розлади зору, такі як галюцинації, скотома та двоїння в очах. Розлади з боку опорно-рухового апарату та кісткової тканини: Може порушуватись розвиток кісток та зубів. Кістки стають ламкими, а зуби незворотньо змінюють колір. Розлади з боку ендокринної системи: При довготривалому застосуванні препарату спостерігалося коричнево-червоне забарвлення щитоподібної залози, яке, втім, не супроводжувалось порушенням її функції.

Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України (UA/4694/01/01) і міститься на http://www.drlz.kiev.ua/.



Пролапс тазових органів: сучасний погляд на проблему

За матеріалами VI Міжнародного майстер-класу для лікарів-гінекологів «Пролапс-2014» (11-12 грудня 2014 року, м. Київ, клініка «Оберіг»)

Пропонуємо читачам ознайомитися з доповідями голови комітету малоінвазивної хірургії Асоціації акушерів-гінекологів України, доктора медичних наук, професора кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського державного медичного університету Ігоря Зиновійовича Гладчука, присвяченими проблемам пролапсу геніталій (ПГ) та нетриманню сечі при напруженні (НСПН).



І.З. Гладчук

У першій доповіді професора І.З. Гладчука розглянуто ключові питання діагностики та лікування ПГ.

– Актуальність проблеми ПГ визначається низкою факторів, головними серед яких є старіння населення та прагнення до покращення якості життя. Також існує медична складова актуальності цієї проблеми – відсутність усталених підходів до ведення хворих.

У всьому світі спостерігається висока частота хірургічних втручань з приводу пролапсів, зокрема в Україні виконується близько 20 тис. таких операцій, що становить 20% від загальної кількості хворих з ПГ і значною мірою пояснюється відсутністю показань до оперативного втручання у більшості випадків. Так, за деякими джерелами, серед жінок віком від 25 до 84 років з ПГ хірургічного лікування потребують приблизно 7%.

Важливим аргументом на користь обрання хірургічного методу лікування є негативний вплив ПГ на сечовидільну, гастроінтестинальну та сексуальну функцію пацієнтки.

ПГ – це свого роду грижа, яка має грижові ворота, грижовий мішок та вміст останнього. Діагностичні та лікувальні підходи при ПГ мають багато спільного з тактикою ведення пацієнток із вентральними та паховими крижами. Однак тазова діафрагма є значно складнішою за своєю конструкцією порівняно з передньою черевною стінкою. Вона забезпечує активний рівень тазової підтримки за допомогою m. levator ani, m. puborectalis (медіальний край), m. pubococcygeus (латеральний край) та пасивний рівень підтримки за допомогою зв'язково-фасціальних компонентів. Важливо розуміти, що стан пасивного каркасу залежить від адекватної м'язової підтримки. Наприклад, розрив м'язів у пологах є причиною розриву фасціальної структури: пубоцервікальної фасції, параректальної фасції, пубоуретральних зв'язок, а також латеральних відривів від arcus tendineus fasciae pelvis.

Для ПГ запропоновано багато класифікацій, але найбільш поширеною в англомовній літературі є половинчаста так звана 6-точкова класифікація Baden-Walker. Класифікація POP-Q є загальноприйнятою у науковій літературі і дає можливість більш точного визначення ступеня пролапсу і проведення оцінки так званого вагінального профілю за 9 точками.

На рисунку 1 представлено схематичне зображення всіх дев'яти точок, що використовуються в цій класифікації, в сагітальній проекції жіночого таза за відсутності пролапсу. Вимірювання проводять за допомогою сантиметрової лінійки, маткового зонда або корнцанга із сантиметровою шкалою в положенні пацієнтки лежачи на спині при максимальному ступені вираження пролапсу (зазвичай цього досягають під час проведення проби Вальсальви).

Класифікація POP-Q базується на шести визначених точках (Aa, Ap, Ba, Bp, C, D) та трьох параметрах (TVL, GH і PB). Анатомічна позиція шести точок вимірюється вище або проксимальніше гімена, при цьому отримують від'ємне значення (в сантиметрах). При розташуванні цих точок нижче або дистальніше гімена фіксують позитивне значення. Площина гімена відповідає нулю. Інші три параметри TVL (загальна довжина піхви), GH (вульварне кільце) і PB (промежина) вимірюють в абсолютних величинах.

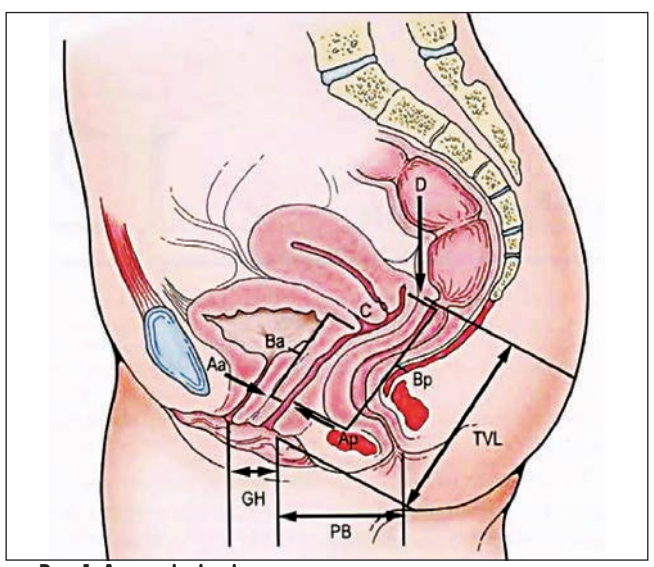


Рис. 1. Анатомічні орієнтири для визначення ступеня пролапсу тазових органів

Стадіювання за системою POP-Q проводять за найбільш випадаючою частиною піхвової стінки. Можливим є опущення передньої стінки (точка Ba), апікальної частини (точка C) і задньої стінки (точка Bp).

Спрощена схема класифікації POP-Q виглядає так:

Стадія 0 – немає пролапсу. Точки Aa, Ap, Ba, Bp – всі 3 см; точки C і D мають значення зі знаком мінус.

Стадія I – найбільш випадаюча частина стінки піхви не доходить до гімена на 1 см (значення >-1 см).

Стадія II – найбільш випадаюча частина стінки піхви розташована на 1 см проксимальніше або дистальніше гімена.

Стадія III – найбільш випадаюча точка розміщена більш ніж на 1 см дистальніше гіменальної площини, але при цьому TVL зменшується не більше ніж на 2 см.

Стадія IV – повне випадання. Найбільш дистальна частина пролапсу виступає більш ніж на 1 см від гімена, а TVL зменшується більш ніж на 2 см.

Як збігаються точки вагінального профілю POP-Q з клінічними формами пролапсу? Точка Aa – це уретроцеле, Ba – цистоцеле, C – метроцеле, D – дугласоцеле, Bp – проксимальне ректоцеле, Ap – дистальне ректоцеле.

Лікувальні підходи у жінок з генітальними пролапсами поділяють на декілька категорій: спостереження (етапне, остаточне), консервативне лікування (вправи для укріплення тазового дна, втрата зайвої маси, лікування хронічних захворювань, відмова від паління, замісна гормональна терапія, використання песаріїв); хірургічне лікування. Під час вибору лікувальної тактики враховують вік, симптоми, соматичний та психічний стан, необхідність збереження сексуальної функції, репродуктивні наміри, вид та тяжкість ПГ, наявність супутньої гінекологічної патології.

Що стосується песаріїв, то цей метод і досі не втрачає своєї популярності, незважаючи на недоліки, пов'язані із його застосуванням: утруднений догляд, низька ефективність (40%), випадіння (6%), порушення сечовипускання, дискомфорт, біль, урогенітальні інфекції, ерозія слизової оболонки. Однак слід враховувати, що використання песаріїв вимагає адекватності в поведінці та умотивованості використання з боку пацієнтки.

Розумним рішенням для визначення методу хірургічного втручанням з метою корекції ПГ є оформлення дефектоскопічної карти (рис. 2).

В таблиці 1 представлено прогностичну ефективність різних хірургічних процедур при ПГ та НСПН.

На сьогодні розрізняють такі реконструктивні втручання на передньому сегменті вагіни: при центральному дефекті – реконструкція пубоцервікальної фасції (ПЦФ); при поперечному (проксимальному) дефекті – відновлення контакту ПЦФ і перицервікального кільця або компенсація дефекту за відсутності шийки матки; при латеральному дефекті – паравагінальна репарація; при дистальному – уретропексія.

Слід зазначити, що паравагінальна репарація – це глибока дисекція, яка не завжди добре візуалізована, що пояснює невисоку частоту її проведення хірургами. Однак паравагінальний дефект можна коригувати і в інший спосіб за допомогою інших процедур, але лише в тому випадку, якщо не стоїть завдання поновлення функції.

Таким чином, хірургічними процедурами, які виконують на передньому вагінальному сегменті, є три типи операцій: трансвагінальні (пластика за Келлі, субуретральний слінг, передня кольпорафія, передня кольпорафія з алотрансплантатом; вагінальна паравагінальна реконструкція), абдомінальні (відкрита ретропубарна реконструкція) та лапароскопічна паравагінальна суспензія.

Слід підкреслити, що в передньому сегменті рецидиви виникають набагато частіше, ніж в апікальному та задньому сегментах (у 20-40% пацієнток).

Проблема дефектів задньої стінки піхви (задній сегмент) вирішується за допомогою таких хірургічних процедур.

Вагінальний доступ: задня кольпорафія, леваторопластика, вагінальна реконструкція ентероцеле, вагінальна сакроспінальна кольпосуспензія, вагінальна клубово-куприкова кольпосуспензія, вагінальна крижовоматкова кольпосуспензія.

Абдомінальний доступ: операція Мошковіца, Гальбана; плікація крижовоматкових зв'язок.

Ці операції можна виконувати лапароскопічним способом.

Задній сегмент потребує ідентифікації дефектів параректальної фасції, яку здійснюють як до операції на етапі обстеження, так і інтраопераційно.

Також розроблено низку хірургічних процедур для корекції апікальних дефектів піхви.

Вагінальний доступ: вагінальна гістеректомія з кульдопластикою за Мак-Коллом (1957); сакроспінальна кольпосуспензія (модифікація Miyadzaki), іліококцигіальна суспензія (Inmon), крижовоматкова суспензія з фаціальною реконструкцією, Манчестерська операція.

Абдомінальний та лапароскопічний доступи: реконструкція ентероцеле за Мошковіцем-Гальбаном, кульдопластика за Мак-Коллом, сакрокольпопексія, сакроспінальна кольпосуспензія.

Дозвольте більш детально зупинитися на сакроспінальній кольпосуспензії та подібних оперативних втручаннях.

Техніка трансвагінальної дисекції з метою пошуку сакроспінальної зв'язки не є складною. Спочатку виконують параректальну дисекцію, орієнтуючись на spina ischia, звідки зв'язка досягає куприкової кістки. Важливо після ідентифікації цього м'язово-сухожилкового комплексу механічно зняти фаціальний футляр з м'язових волокон. Це дозволяє сподіватися на успішне приживлення притягнутої стінки вагіни до зв'язки. Сакроспінальна кольпосуспензія може бути білатеральною або монолатеральною.

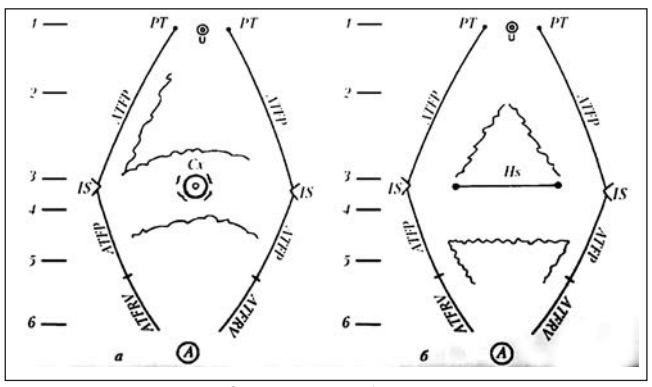


Рис. 2. Дефектоскопічна карта

Таблиця 1. Прогностична ефективність різних хірургічних процедур при ПГ і НСПН

Типи хірургічних операцій	ПГ			НСПН
	anterior	apical	posterior	
Передня кольпорафія	+		-	±
Кульдопластика	-	+	-	-
Задня кольпорафія	-	±	+	-
Сакроспінальна кольпосуспензія	-	+	±	-
TVT/TVT-O	-	-	-	+
Prolift total	+	+	+	±
Prolift anterior	+	+	-	±
Prolift posterior	-	+	+	-
Манчестерська операція	±	+	-	-
Лапароскопічна сакроспінальна кольпосуспензія	-	+	-	-
Оклюзивні операції	+	+	+	-

Продолжение на стр. 20.

Пролапс тазових органів: сучасний погляд на проблему

За матеріалами VI Міжнародного майстер-класу для лікарів-гінекологів «Пролапс-2014» (11-12 грудня 2014 року, м. Київ, клініка «Оберіг»)

Продолжение. Начало на стр. 19.

До певної міри подібною операцією є клубово-куприкова фаціальна суспензія, при якій здійснюється суспензія стінок вагіни до фаціального футляра m. iliococcygeus. Ця операція потребує глибокої дисекції з метою підтягування параректальної фасції до слизової оболонки піхви.

Прагнення зменшити кількість постопераційних рецидивів дало поштовх до застосування сітчастих алотрансплантатів. Цей метод, на жаль, зазнав певної дискредитації, що зумовлено його використанням без належних навичок та вміння.

Передусім застосування алотрансплантата вимагає навичок правильного проведення трансвагінальної дисекції. Вона має бути субфасціальною, на відміну від дисекцій при класичних операціях. Необхідно чітко знати орієнтири, які мають відчуватися на дотик. Тотальний проліфт використовують за відсутності матки або у разі збереженої матки (може бути передній і задній). Його краще застосовувати для постгістеректомічного масивного ентероцеле. Використання переднього проліфту є доцільним при тяжких великих цистоцеле. Для корекції заднього й апікального сегмента проліфти не мають жодних переваг порівняно з трансвагінальною хірургією. Насправді частота рецидивів після встановлення проліфтів є меншою в декілька разів порівняно з такою при класичних операціях.

Причинами рецидивів є: недоліки у визначенні місцевоспецифічного дефекту (помилкова дефектоскопія), неправильно обраний доступ, неправильно обрана методика операції, дефекти оперативної техніки, порушення режиму післяопераційної реабілітації.

У доповіді «Вагінальний доступ у корекції генітального пролапсу та інконтиненції. Гінеколог чи/або/та уролог» було розглянуто особливості основних хірургічних способів корекції НСПН.

– НСПН, або стресорна інконтиненція – це мимовільне підтікання сечі при напруженні, чханні або кашлі. Згідно з класифікацією De Lancey ця проблема стосується нижнього рівня підтримки тазових органів. Її вирішення потребує спільної участі гінекологів, урологів та проктологів, особливо коли йдеться про стресорну інконтиненцію, з приводу якої гінекологи не можуть сперечатися з урологами з питань функціональної діагностики та розуміння цієї проблеми. Однак ініціатива з хірургічного втручання належить саме гінекологам, оскільки НСПН часто пов'язана з ПГ.

Значна поширеність НСПН у жіночій популяції зумовила появу в багатьох країнах окремої субспеціальності – урогінекології, фахівці якої об'єднані у професійну асоціацію. До компетенції урогінекологів належить ведення пацієнток із пролапсом тазових органів (передній сегмент), норицями, нетриманням сечі (всі форми), гіперактивним сечовим міхуром.

НСПН є досить поширеною проблемою. Приблизно половина жінок протягом життя відчувають епізоди мимовільного підтікання сечі, але серйозним розладом можна вважати НСПН, яке виникає приблизно у 12-25% хворих і часто поєднується з ПГ. Існує пряма кореляція між збільшенням кількості пологів та зростанням ризику НСПН, що прямо вказує на роль пологового травматизму у формуванні цієї патології.

За нашими даними, частота НСПН за 4-річний період становила трохи більше 5%, пролапсів – близько 10%. У 3,8% пацієнток спостерігалося поєднання ПГ та НСПН.

Обстеження хворих з НСПН слід проводити за законами пропедевтики та включати спеціальні обстеження (резидуальний об'єм сечі, щоденник сечовипускань, спеціальні проби, урофлоуметрія, цистометрія, профілометрія, УЗД, цистоскопія).

Метою передопераційного обстеження жінок з НСПН є: визначення типу нетримання сечі та ступеня його тяжкості; визначення стану структур, які підтримують тазову ділянку; діагностика супутньої тазової патології, яка потребує хірургічної корекції.

Ступені тяжкості НСПН поділяють на три категорії: легкого, середнього та важкого ступеня (табл. 2)

Слід зазначити, що інформативність тестів у положенні лежачи є досить умовною, оскільки горизонтальна позиція не дозволяє чітко оцінити можливість утримання сечі, особливо у випадках, якщо пацієнтці встановлено слінг.

Говорячи про порушення утримання сечі, треба нагадати, що механізм утримання сечі є досить складним, а поділ сфінктерного апарату, який утримує сечу в сечовому міхурі та регулює її витікання на внутрішній мимовільний і зовнішній довільний сфінктери, є доволі умовним, це – єдиний комплекс, який функціонує інтегрально.

Таблиця 2. Ступені тяжкості НСПН

Ступінь тяжкості	Симптоми
I	Нетримання сечі лише при значному напруженні (кашель, чхання, струшування)
II	Нетримання сечі при помірному напруженні (швидкі рухи, підйом та спускання сходами)
III	Нетримання сечі при легкому напруженні (вставання). Пацієнтка утримує сечу лише в горизонтальному положенні

Таблиця 3. Нормальні показники цистометрії у жінок

Параметр	Величина
Резидуальний (залишковий) об'єм сечі, мл	<50
Перше бажання спорожнити сечовий міхур, мл	150-200
Цистометрична місткість, мл	400-600
Індекс податливості сечового міхура (комплаєнс-індекс – об'єм наприкінці наповнення рідиною в мм, поділений на детрузорний тиск у спокої наприкінці наповнення, см вод. ст.)	20-100
Максимальний детрузорний тиск протягом сечовипускання, см вод. ст.	<70
Максимальна швидкість потоку сечі, мл/с	>15

Таблиця 4. Характеристика ефектів деяких реконструктивно-пластичних операцій у хворих з ГП та НСПН

Операція	Фактори						
	Репродуктивні наміри	Масивний дефект	Синдром дисплазії сполучної тканини	Бажання вести статеве життя	Важкість операції для хворої	Складність операції для хірурга	Частота рецидивів
Кольпорафія (передня, задня)	+	-	-	+	3-4	2-3	30%
Проліфт (передній, задній, тотальний)	-	+	+	±	4-5	4-5	5-10%
Сакроспінальна кольпосуспензія	-	±	±	±	3-4	4	20%
Лапароскопічна сакрокольпопексія	-	±	±	+	3-4	4-5	10%
Операція Лефора	-	+	+	-	2-3	2-3	<1%
TVT/TVT-O	±			±	1-2	1-2	5-10%
Об'ємоутворюючі агенти	+			+	1	1-2	90% через 2 роки
Уретровагінопексія за Burch, ММК	+		±	+	2-3	2-3	10-20%

Нормальними показниками сечовипускання вважаються такі параметри: частота сечовипускань на день – 7-8 разів, ніктурія – 0-1, середній об'єм сечі при сечовипусканні – 250 мл, найбільший разовий об'єм сечі (функціональна ємність сечового міхура) – 400-600 мл.

Також лікар має орієнтуватися в показниках цистометрії, оскільки багато її критеріїв є надзвичайно важливими для диференційної діагностики різних форм нетримання сечі (табл. 3).

Лікувальні підходи при НСПН поділяються на консервативні та хірургічні. Консервативна тактика показана при НСПН легкого й середньотяжкого ступеня, у разі протипоказань до хірургічного лікування, за наявності комбінованих форм нетримання сечі, а також при плануванні вагітності й пологів. До арсеналу методів консервативного лікування належать лікувальна фізкультура, використання песаріїв, медикаментозна терапія (естрогени, α-адреноміметики, β-адреноблокатори, прозерин).

Тактика хірургічного лікування грунтується на результатах дефектоскопії, комплексного функціонального обстеження, уродинаміки, і така терапія має стосуватися одночасно переднього, середнього і заднього сегментів тазового дна.

Серед нових методів хірургії НСПН заслуговують на увагу мікроінвазивні процедури, до яких належить ін'єкція об'ємоутворювальних субстанцій. Ця процедура малотравматична, проводиться в режимі хірургії одного дня, однак вона має суттєвий недолік – низьку довгострокову ефективність. У 90% пацієнток через два роки виникає рецидив хвороби. Тому в нашій клініці віддають перевагу слінговим субуретральним процедурам.

Операції, які використовуються для лікування стресорної інконтиненції, поділяють на три групи:

– передня кольпорафія з пластикою шийки сечового міхура за Келлі (висока частота рецидивів);

– операції для корекції стресового нетримання сечі, пов'язаного з гіпермобільністю уретри: ретропубарні суспензії шийки сечового міхура; уретропексія за Маршалом-Марчетті-Крантцем; кольпосуспензія за Берч; паравагінальна суспензія шийки сечового міхура; паравагінальна пластика; вагінальні обтураторні процедури; голкові кольпосуспензії;

– операції для корекції нетримання сечі, пов'язані з недостатністю внутрішнього сфінктера уретри (з гіпермобільністю шийки сечового міхура або без неї): слінгові операції – слінг органічними матеріалами, фасціальний аутологічний слінг, гетерологічний слінг, слінг синтетичними матеріалами; периуретральні ін'єкції (тефлон, колаген, цирконій, жир); встановлення штучних сфінктерів уретри.

Однак необхідно зазначити, що гіпермобільність уретри та слабкість уретральних сфінктерів тісно пов'язані між собою, тому розділяти їх не слід, тим більше, що слінгові операції є також ефективними і при гіпермобільності уретри. Вони розрізняються за методикою підведення та природою самого слінга. Задовільні результати щодо сучасних сітчастих трансплантатів отримано саме для субуретральних слінгів.

Особливості ведення пацієнток з поєднанням пролапсу тазових органів та НСПН полягають у необхідності прийняття рішення щодо використання одного з двох підходів у лікуванні. Перший підхід – одночасна корекція обох станів, яка може бути успішно виконана в тих випадках, коли немає тяжких чи дуже тяжких форм ПГ. Другий підхід – поетапна корекція пролапсу та нетримання сечі.

Двоетапного лікування вимагають тяжкі форми захворювання. Перший етап – корекція пролапсу тазових органів, реабілітація із застосуванням лікувальної фізкультури та корекція наявних факторів ризику. Далі проводять повторне обстеження (не раніше 3 міс) з визначенням уродинамічного профілю. Таке обстеження є обов'язковим, оскільки інколи хірургія пролапсу може скоригувати стресорну інконтиненцію. Однак часто розвивається зворотний ефект, до якого хірург має бути готовим: після успішного усунення генітального пролапсу з'являється проблема нетримання сечі. Це так зване нетримання сечі де-ново, яке не було розпізнане на етапі обстеження при ПГ з причини розташування сечового міхура нижче уретрального каналу. Тобто, така клінічна картина спостерігається у разі недіагностованої затримки сечі до операції.

В таблиці 4 наведено ефекти від деяких операцій у хворих з ГП та НСПН.

Серед сучасних субуретральних слінгових операцій заслуговує на увагу перша, добре напрацьована операція TVT, яка зазнала певної модернізації. Після виконання підуретрального розрізу за допомогою перфораторів здійснюється прохід у ретропубарний простір. Над лоном виконують два додаткові розрізи, за які підтягується петля слінга. Ця процедура потребує відхилення уретри в період перфорації позаду лонного простору. Також є необхідною уретроцистоскопічна ревізія після завершення процедури, оскільки при цій операції існує високий ризик травмування сечового міхура чи уретри.

Модифікація TVT-O відрізняється від операції TVT тим, що проведення слінгу відбувається не позаду лона, а трансобтураторно. Після дисекції в напрямку лонної кістки перфоратор виколюється через трансобтураторну мембрану та однойменний отвір. Петля встановлюється так, щоб не утворювався натяг. Це – ключовий момент, адже при надмірному затягуванні петлі формується інтрафізикальна обструкція. Водночас недотягування петлі нівелює ефект від втручання.

Таблиця 5. Ефективність TVT-операцій

	TVT	TVT-O	TVT-S
Вперше запроваджено	1990	2001	2005
Ефективність	75-95%		
Кількість розрізів	3	3	1
Частота ускладнень	10%	7%	?

Порівняльний ефект TVT-операцій представлено в таблиці 5.

Необхідно звернути увагу на той факт, що порівнювати методики TVT-операцій за кількістю розрізів не зовсім коректно, оскільки розрізів як таких немає. Тому перевага TVT-S у виконанні лише одного підуретрального розрізу є символічною. Окрім того, існують певні сумніви щодо представленої ефективності зазначеної операції.

Що стосується частоти ускладнень (7-10%), то найчастіше останні є інтраопераційними. Йдеться про великі кровотечі та гематоми, які з'являються в ранньому післяопераційному періоді й до певної міри є обгрунтованими, оскільки працювати доводиться в просторі Ретціуса – місці, де розвинена надмірна венозна сітка. Ефективним способом боротьби з такими кровотечами є тимчасова компресія. Гематоми виникають і в післяопераційному періоді. Досить рідко гематоми з'являються в субуретральному просторі. Загалом операції TVT, TVT-O є досить вдалими і вони можуть вважатися золотим стандартом ведення хворих з НСПН.

Таким чином, успішність оперативного лікування залежить від правильного підбору хворих, їх належного обстеження, проведення диференційної діагностики. Змішані форми НСПН потребують відповідних навичок і сумісного ведення пацієнток разом з урологами.

Підготував ***Анатолій Якименко***

В.И. Медведь, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»;
А.О. Исламова, к.м.н., научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Нарушения состояния печени в гинекологической практике: клиническое значение и коррекция

Функциональная взаимосвязь состояния печени и репродуктивной системы объясняет интерес к изучению состояния печени в практике акушера-гинеколога. Патологической основой для этого является существование в организме функциональной метаболической системы «гипоталамус – гипофиз – яичники – печень». Взаимосвязь между репродуктивной и гепатобилиарной системами известна давно. С одной стороны, у пациентов с заболеваниями репродуктивной сферы часто выявляют заболевания печени и желчевыводящих путей, способствующие развитию нарушений метаболизма гормонов, с другой – избыток в крови некоторых половых стероидов неблагоприятно влияет на различные функции печени (Т.Ф. Татарчук, 2006).

Роль печени в реализации репродуктивной функции определяется обеспечением биодинамики и метаболизма половых стероидных гормонов; продукцией транспортных белков; синтезом холестерина и его секрецией в составе липопротеинов как главного исходного предшественника половых стероидов (А.В. Примак, 2006).

Источником синтеза основных липидов желчи, в частности желчных кислот и неизмененного холестерина желчи, является холестерин различных классов липопротеинов, причем холестерин липопротеинов высокой плотности в основном превращается в желчные кислоты, а холестерин липопротеинов низкой плотности экскретируется в желчь в неизмененном виде. Ключевым моментом синтеза желчных кислот считается 7-альфа-гидроксилаза. Существенная роль в регуляции активности данного фермента отводится половым гормонам, кроме того, активность 7-альфа-гидроксилазы зависит от количества свободного неэстерифицированного холестерина (З.Р. Кантемирова и соавт., 2010).

Метаболические и катаболические реакции, происходящие в печени, уравновешивают различные секреторные процессы, в частности, здесь активируются и взаимопревращаются гормоны. Изменение превращений гормонов влияет на количество активных форм в крови и тканях. Усиление метаболических реакций ведет как к смещению равновесия между свободной и связанной формами гормонов в сторону увеличения концентрации свободной их фракции, так и к подавлению синтеза специфических транспортных белков и автоматическому повышению содержания свободной активной формы гормонов (А.Н. Караченцев, 2004).

Метаболиты стероидных гормонов плохо растворяются в воде и перед экскрецией превращаются в печени в парные соединения (конъюгаты) эфира с серной, глюкуроновой и другими кислотами (C. Puoti, A. Magrini, 2001; З.Р. Кантемирова, А.М. Торчинов и соавт., 2010).

Гормональный импринтинг метаболизма стероидов осуществляется на транскрипционном или трансляционном уровне. Он сводится к организации определения соотношения молекулярных форм микросомального цитохрома Р450. Нарушение стероидного обмена связано с усилением активности одних и снижением активности других ферментных систем (W.M. Kettyle, R.A. Arky, 2000; N. Tolp, G. Goerdon, 2004).

Большинство эстрогенов и гестагенов характеризуются высоким печеночным клиренсом, т.е. при пероральном применении они подвергаются активному метаболизму в печени и только затем поступают в систему кровообращения для реализации своей биологической активности. У женщин старших возрастных групп отмечается снижение печеночного клиренса, что для уменьшения гепатотоксичности гормонов требует либо применения низкодозированных препаратов, либо использования парентерального (местного или трансдермального) пути введения. Эстрадиол и другие эстрогены (например, этинилэстрадиол, входящий в состав пероральных контрацептивов) влияют на выделение желчных кислот, усугубляют нарушение образования прямого билирубина у пациентов с синдромом Дубина-Джонсона, а также вызывают повышение активности сывороточной щелочной фосфатазы.

Особенно важно напомнить, что при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) возможны следующие поражения печени: стеатоз печени (макро-, микровезикулярный); канальцевый холестаз (преимущественно влияние эстрогенов: уменьшается ток желчи, текучесть мембран синусоидов; повышается проницаемость стенки канальцев; снижается сократительная способность околоканальцевых микрофиламентов; повышается литогенность желчи и развивается холелитиаз); пелиоз (расширение синусоидов); тромбоз воротной и печеночной вены (генетическая склонность к тромбозу, гипергомоцистеинемия, активность VIII фактора, активность антитромбина) и неопластические реакции (фокальная модулярная аденома, гепатоцелюлярная карцинома). Использовать оральные контрацептивы у пациенток с скомпрометированной функциональной активностью печени следует с большой осторожностью, этой группе женщин целесообразно назначение других методов лечения (контрацепции) или применение препаратов КОК трансдермально или вагинально, ограничивая тем самым всасывание и дальнейший их метаболизм в гепатобилиарной системе (А.Н. Караченцев, 2004).

Следует отметить, что лекарственные поражения печени (ЛПП) – это морфологические и функциональные изменения печеночной ткани, вызванные приемом медикаментов или их неправильной дозировкой. Возникают они, как правило, у лиц, обладающих повышенной чувствительностью к данным препаратам, что обусловлено индивидуальными генетическими особенностями человека. Острое повреждение может возникать в паренхиме органа за счет цитотоксического или цитолитического влияния на гепатоциты, в элементах желчевыводящей системы (холестатические поражения) либо носит сочетанный характер.

В развитии ЛПП задействованы сложные механизмы биохимических превращений и тканевых реакций. Немногие препараты обладают прямым токсическим воздействием на гепатоциты. Чаще речь идет о гепатотоксическом эффекте различных метаболитов лекарственных средств, возникающем в ходе их биотрансформаций под воздействием ферментных систем организма. Первая фаза метаболизма препаратов в печени заключается в их окислении путем взаимодействия с ферментами системы цитохрома Р450, которая локализуется в гладкой эндоплазматической сети гепатоцитов. Эта система состоит из ряда изоферментов, соотношение которых имеет индивидуальные различия. Разные формы изоферментов особым образом взаимодействуют с субстратом, поэтому реакция на прием лекарственных средств у разных людей может существенно различаться. Холестатические поражения печени – одни из наиболее частых проявлений воздействия препаратов. По патофизиологическим механизмам и морфологическим проявлениям выделяют несколько видов холестатических поражений: канальцевый, паренхиматозно-канальцевый и внутрипротоковый холестаз. Механизмы развития канальцевого холестаза связаны с подавлением Na^+/K^+-АТФазы, уменьшением текучести мембран клеток синусоидов, нарушением плотности межклеточных контактов, снижением сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов. Морфологически канальцевый холестаз проявляется внутриклеточными гранулами желчных пигментов в гепатоцитах центролобулярной зоны при сохраненной архитектонике печени (С.Г. Хомерики, Н.М. Хомерики, 2012).

Следует отметить, что независимо от этиологии поражения печени обусловлены определенными закономерностями, среди которых наиболее типичны: жировая дистрофия гепатоцитов, их гибель, холестаз, воспалительная клеточная инфильтрация, фиброз, цирроз печени. Знание механизмов поражения печени определяет подход к лечению, конечной целью которого является восстановление функции гепатоцита, в частности назначение гепатопротекторов.

Одним из таких препаратов является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота. На фоне приема препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Все механизмы действия УДХК сложны и на сегодняшний день до конца не изучены. Наиболее понятными представляются цитопротекторный и холеретический эффекты вследствие вытеснения пула токсических гидрофобных желчных кислот. В недавних исследованиях было установлено, что цитопротекторное влияние на клетки билиарного эпителия реализуется через предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов. Помимо этого, УДХК обладает иммуномодулирующим действием, уменьшая экспрессию молекул HLA I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижая продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, 2, 6, интерферона). УДХК снижает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и уменьшения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи посредством образования с ним жидких кристаллов; снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот (Ю.А. Кучерявый, С.В. Морозов, 2012).

Решающим компонентом холестаза является цитолиз гепатоцитов, приводящий к апоптозу – запрограммированной смерти клеток при участии внутриклеточного механизма самодеструкции. Токсические субстанции, включая гидрофобные желчные кислоты, такие как УДХК, могут приводить к апоптозу, сопровождающемуся серьезным повреждением тканей с развитием в конечном итоге цирроза печени. Все эти процессы ингибируются УДХК (C.M.P. Rodrigues et al., 1998; C.M.P. Rodrigues et al., 1998).

Способность взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами может, в свою очередь, привести к взаимодействию УДХК с контрацептивными средствами. Результаты исследования Baisini и соавт. (2004) показали, что одновременный прием УДХК и контрацептивных препаратов не влияет на фармакокинетику этинилэстрадиола. Как концентрация данного вещества в плазме (AUC), так и показатели его максимальной концентрации (C_{max}) не отличались у пациентов, получающих УДХК или плацебо. Таким образом, можно исключить индукцию цитохрома Р450 при приеме УДХК, а следовательно, и повышение интенсивности метаболизма этинилэстрадиола. УДХК, соответственно, может назначаться одновременно с контрацептивными средствами (С. Ситкина, 2010).

Последние исследования показали, что у пациентов с холестатическими заболеваниями печени УДХК действует путем стимуляции различных белков холеретического транспорта (активирует экспрессию и интеграцию MRP2 и BSEP в канальцевых мембранах, повышая таким образом экскрецию желчных кислот с желчью; стимулирует базолатеральный MRP3, что повышает дисперсию солей желчных кислот в систему энтерогепатической циркуляции; активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных молекул). Иммуномодулирующее действие УДХК обеспечивается путем лиганднезависимой активации глюкокортикоидных рецепторов (T. Ikegami, Y. Matsuzaki, 2008).

Практически все исследования по клинической эффективности УДХК в Европе, начиная с 1979 г., проводились с применением препарата Урсофальк («Др. Фальк Фарма ГмбХ»). На сегодняшний день опубликовано более 4 тыс. научных работ, в которых исследовались эффекты Урсофалька, что подтверждает его высокое качество.

Урсофальк производится в Германии на фармацевтическом предприятии Losan Pharma GmbH из высококачественной субстанции с применением наиболее современных технологий. Это позволяет обеспечить более высокую стабильность действующего вещества по сравнению с другими препаратами УДХК, что подтверждается сроком годности Урсофалька – 5 лет, в отличие от его аналогов (3-4 года). Соответственно, более высокая стабильность действующего вещества обеспечивает высокую клиническую эффективность Урсофалька.

Рекомендованные дозы Урсофалька для коррекции нарушений функции печени, профилактики и устранения холестаза у женщин – 1 капсула в сутки вечером на протяжении 3 мес.

Надежный и длительный клинический эффект оригинального препарата УДХК (Урсофальк) обеспечивает высокий комплайенс пациента и, соответственно, снижает уровень возможных побочных эффектов при приеме гормонсодержащих препаратов, особенно КОК.



Новые подходы к лечению острого неосложненного цистита

Острый неосложненный цистит представляет собой одну из наиболее часто встречающихся бактериальных инфекций. От 40 до 50% женщин имеют в анамнезе хотя бы один эпизод острого цистита, 20-30% пациенток переносят более трех рецидивов заболевания в течение года. До недавнего времени терапия острого цистита предполагала обязательное включение антибактериальных средств в схему лечения. Сегодня эта парадигма пересматривается, на смену приходят альтернативные схемы комбинированной фитотерапии, обладающие мультимодальным действием.

Острый неосложненный бактериальный цистит в 80% случаев вызывается Escherichia coli, другие возбудители (Staphylococcus saprophyticus, Enterococcus faecalis, Klebsiella spp., Proteus spp.) выявляются реже. В большинстве случаев острый цистит представляет собой поверхностное воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря вследствие колонизации эпителия уропатогенами. Следует учитывать тот факт, что персистенция микроорганизмов в тканях хозяина – это стратегия выживания, которая необязательно приводит к болезни макроорганизма. В ряде случаев паразитирующие патогены незаметны для организма-хозяина, что позволяет им избежать фагоцитоза, запуска воспалительного процесса и выработки антител и дает возможность «нелегально» проживать в макроорганизме. Благодаря своей изменчивости микроорганизмы могут проникать внутрь клетки и в межклеточное пространство. Так, кишечная палочка относится к факультативным паразитам и способна паразитировать в клетках эпителия и макрофагах («непрофессиональный фагоцитоз»). Один из основных механизмов защиты организма – неадаптивная воспалительная реакция, которая развивается вследствие активации toll-подобных рецепторов (toll-like receptors), высвобождения воспалительных цитокинов и поступления нейтрофильных гранулоцитов в очаг воспаления.

Однако не всегда активное размножение бактерий приводит к клинически значимому воспалению. Так, микроорганизмы, выделяемые у пациентов с асимптомной бактериурией, подобны тем, которые приводят к развитию острого цистита. Это свидетельствует о том, что ведущую роль в развитии острого неосложненного цистита играет не столько фактор вирулентности бактерий, сколько нарушение баланса между персистенцией микроорганизма и реактивностью иммунной системы. Снижение иммунного статуса (даже кратковременное) приводит к тому, что условно-патогенные бактерии могут проявлять агрессию по отношению к хозяину, при этом бессимптомное бактерионосительство может сменяться манифестными формами и наоборот (Т.С. Перепанова, 2005).

Интересен также тот факт, что взаимодействие с макроорганизмом приводит к генотипической и фенотипической перестройке микроорганизма. Это свидетельствует о том, что между микро- и макроорганизмом формируются симбиотические взаимоотношения, при которых микроорганизм длительно персистирует в тканях хозяина, защищая его от суперинфекции (B. Wullt, 2013). Сегодня многие исследователи рассматривают асимптомную бактериурию как доброкачественный процесс, не требующий в большинстве случаев применения антибиотикотерапии. Некоторые авторы указывают на то, что такое сосуществование может быть полезным для макроорганизма, поскольку обеспечивает протекторное действие.

Широкое назначение антибактериальных средств для лечения острых инфекций мочевыводящих путей и асимптомной бактериурии привело к быстрому росту антибиотикорезистентности.

Способность микроорганизмов быстро адаптироваться к постоянно меняющимся условиям существования особенно ярко проявляется при проведении антибиотикотерапии – за счет селекции резистентных штаммов микроорганизмов теряют актуальность целые классы антибактериальных средств. Эта проблема затрагивает как стационарную, так и амбулаторную сферу, где выявление резистентных штаммов также не является редкостью. Ученые предполагают, что основной причиной увеличения риска селекции устойчивых штаммов, в т.ч. мультирезистентных, является широкое использование антибактериальных средств.

По данным статистики, около 40-50% уропатогенов в США, Канаде, странах Западной Европы резистентны к ампициллину, 20-30% – к триметоприму/сульфаметоксазолу, 5-10% – к ципрофлоксацину. В государствах Южной Европы устойчивость к вышеперечисленным антибиотикам демонстрируют около 50% возбудителей. Возрастает актуальность выделения штаммов, обладающих мультирезистентностью в отношении всех известных на сегодня классов антибиотиков. Вопреки ожиданиям, полный отказ от назначения триметоприма/сульфаметоксазола не привел к снижению уровней резистентности, ограничение использования других классов также не обеспечило уменьшения частоты выделения устойчивых штаммов, что позволяет трактовать сложившуюся ситуацию как необратимую. Усугубляет проблему тот факт, что появления новых антибиотиков в течение следующих 5-10 лет не предвидится.

Учитывая новые данные о патогенезе и факторах риска рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей, а также принимая во внимание глобальный масштаб проблемы антибиотикорезистентности, все чаще клиницисты отдают предпочтение схемам лечения, не включающим антибактериальные средства.

Установлено, что длительность периода ремиссии и частота обострений зависят от реактивности макроорганизма; спектр и свойства возбудителей не изменяются. Этот факт значительно повлиял на взгляды относительно необходимости использования антибактериальных средств в лечении острого неосложненного цистита. По мнению B. Wullt и соавт. (2014), наиболее рациональным является патогенетическое противовоспалительное и симптоматическое лечение как с точки зрения купирования острого эпизода цистита, так и в отношении профилактики дальнейших рецидивов. Более того, эрадикация возбудителя при помощи антибиотикотерапии обеспечивает устранение асимптомной бактериурии или однократное купирование эпизода острого цистита, однако нарушает уже сформированный симбиоз. В дальнейшем колонизация мочевыводящих путей может стать причиной рецидивов заболевания, вызванных резистентными штаммами. Помимо этого, имеются данные о неблагоприятном воздействии антибактериальных средств у пациенток в пременопаузальном периоде, а также у лиц, страдающих сахарным диабетом. Их назначение этим категориям женщин с целью лечения асимптомной бактериурии не только не снижало, но и повышало риск развития инфекции мочевыводящих путей.

Новая парадигма противовоспалительного лечения острого цистита и его рецидивов без использования антибиотиков подкреплена результатами ряда исследований.

Назначение ибупрофена или диклофенака в сравнении с хинолонами приводило к достоверному уменьшению симптомов у пациентов с острой инфекцией мочевыводящих путей. K. Naber и соавт. (2014) сообщают, что применение ибупрофена в дозе 400 мг 3 р/сут приводило к регрессу клинических симптомов в той же степени, что и назначение ципрофлоксацина по 500 мг 2 р/сут. Безусловно, степень бактериурии в группе пациентов, получавших нестероидный противовоспалительный препарат, оставалась более высокой. Однако нужно ли таким пациентам дальнейшее лечение при условии, что воспаление подавлено и гармоничный симбиоз восстановлен? Очевидно, что такой терапевтический подход, прежде чем попасть в клинические рекомендации, требует углубленного изучения и проведения ряда дополнительных исследований. Доступные на сегодня обнадеживающие данные позволяют рекомендовать для лечения острого неосложненного цистита схемы без использования антибактериальных средств, базирующиеся на применении многокомпонентных фитопрепаратов.

Одним из перспективных растительных средств для профилактики и лечения инфекций мочевыводящих путей признан Канефрон® Н.

В состав Канефрона Н входят стандартизованные по содержанию ключевых биологически активных веществ компоненты травы золототысячника, оказывающего диуретическое и антибактериальное действие; корня любистка обыкновенного, обладающего диуретическим, спазмолитическим и антибактериальным эффектами; листьев розмарина, реализующего противовоспалительный эффект. Препарат влияет преимущественно на водный диурез (за счет расширения почечных сосудов и улучшения ренального кровотока под воздействием терпенов, содержащихся в любистке), что способствует механическому удалению микробных клеток из мочевыводящих путей, препятствуя микробной адгезии и колонизации слизистой оболочки мочевыделительного тракта. Сосудорасширяющим эффектом обладают также секоиридоидные горечи золототысячника. Спазмолитический эффект препарата обусловлен содержанием флавоноидов; такое действие также проявляют фталиды, входящие в состав любистка, розмариновое масло и фенолкарбоновые кислоты. Противовоспалительный эффект связан с наличием розмариновой кислоты, опосредованно блокирующей синтез провоспалительных лейкотриенов.

Все растительные компоненты Канефрона Н обладают антимикробным действием различной степени выраженности: фенолкарбоновые кислоты влияют на бактериальный белок, эфирные масла разрушают цитоплазматическую мембрану бактерий и снижают активность аэробного дыхания, что приводит к уменьшению выделения энергии, необходимой дня синтеза различных органических соединений. Флавоны, флавоноиды и флавонолы способны связываться с белками клеточной стенки и разрушать их.

Канефрон® Н сочетает противомикробное и противовоспалительное влияние, что позволяет достичь хороших результатов при лечении острых и рецидивирующих инфекций мочевого пузыря. Выделение органических фенолкарбоновых кислот и их глюкуронидированных и сульфатированных метаболитов с мочой приводит к изменению ее кислотности, что препятствует росту бактерий. Элиминации микроорганизмов из мочевыводящих путей также способствуют биофлавоноиды, тормозящие бактериальную гиалуронидазу.

Интересной особенностью препарата является усиление выведения солей мочевой кислоты, что препятствует образованию кристаллов в мочевыводящих путях, росту имеющихся камней и формированию новых. Также было отмечено, что данный препарат подщелачивает мочу, если она резко кислая, и поддерживает значение pH в пределах 6,2-6,8, что также препятствует образованию уратных камней (Ю.Г. Аляев и соавт., 2005).

Взрослым препарат рекомендуют принимать по 2 таблетки или 50 капель 3 р/сут; детям школьного возраста – по 1 драже или 25 капель 3 р/сут, детям дошкольного возраста (старше 1 года) – по 15 капель 3 р/сут.

Значительный интерес представляют результаты открытого пилотного мультицентрового исследования, проведенного в Украине, в ходе которого изучали эффективность и безопасность монотерапии острого неосложненного цистита и рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей препаратом Канефрон® Н.

Исследование выполнялось в 9 клинических центрах страны с участием 125 женщин. Препарат Канефрон® Н назначали курсом 7 дней по 2 таблетке 3 р/сут. По окончании курса лечения осуществлялось наблюдение за состоянием пациенток в течение 30 дней. При отсутствии клинической динамики или недостаточном регрессе симптомов к 3-му дню пациентки могли быть переведены на антибиотикотерапию. В рамках испытания побочных явлений, связанных с приемом препарата Канефрон® Н, не зарегистрировано. Клиническую оценку эффективности лечения проводили, основываясь на таких симптомах, как дизурия, частота и императивность мочеиспусканий, недержание мочи, никтурия, боль внизу живота. Использовалась 4-балльная шкала оценки симптомов (0 – отсутствие симптомов, 4 – симптомы максимально выражены). Критерием включения в исследование служил суммарный показатель не менее 6 баллов. В качестве показателя ответа на лечение учитывалось суммарное значение не более 3 пунктов на 7-й день терапии.

Так, суммарная оценка основных симптомов (дизурия, поллакиурия, императивные позывы к мочеиспусканию) в 1-й день лечения Канефроном Н достигала 7,3 балла, на 7-й – снизилась до 1,9 балла. К концу исследования (на 37-й день наблюдения) этот показатель составил в среднем 0,7 балла. Потребность в переводе на лечение антибактериальными препаратами возникала только у 3 пациенток из 125 (2,4% случаев), т. е. 97,6% участниц исследования не нуждались в дополнительном назначении антибиотиков. Доля пациенток, ответивших на лечение (т. е. без выраженных симптомов инфекции мочевыводящих путей на 7-й день терапии) составила 71,2%, ни у одной из них за период 30-дневного наблюдения не было зарегистрировано рецидива. Любопытно, что интенсивность бактериурии у части пациенток снижалась, а у некоторых больных оставалась неизменной или повышалась, в то время как симптомы регрессировали у всех женщин, включенных в исследование. Это свидетельствует о том, что эрадикация бактерий из мочевыводящего тракта не является основной целью терапии, обеспечивающей клинический эффект и предупреждение рецидивов. Задача лечения заключается в подавлении воспаления и устранении симптомов, что приводит к гармонизации симбиоза между макро- и микроорганизмом.

В настоящее время традиционная парадигма антибиотикотерапии острого цистита и бессимптомной бактериурии претерпевает значительные изменения. Высказана гипотеза, что симбиотические взаимоотношения микробной клетки и организма хозяина, повидимому, представляют собой устойчивую структуру, разрушение которой путем эрадикации возбудителя нецелесообразно.

В качестве альтернативы антибиотикотерапии для комплексного лечения неосложненной инфекции мочевыводящих путей (острого цистита) и профилактики ее рецидивов может быть рекомендован фитопрепарат Канефрон® Н, характеризующийся оптимальным сочетанием противовоспалительного, антимикробного, диуретического и спазмолитического действия.

По материалам симпозиума
в рамках EAU-2014 в г. Стокгольме.

Подготовила ***Мария Маковецкая***

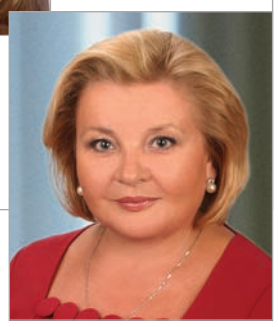


Л.Ф. Яковенко, к. біол. н., **Л.Л. Сидорик**, Інститут молекулярної біології та генетики НАН України,
О.В. Ромащенко, д.м.н., професор, Інститут урології НАМН України, м. Київ

Антитіла проти хламідійного Hsp60 у прогнозуванні порушень репродуктивної функції на тлі хронічних запальних захворювань органів малого таза



Л.Ф. Яковенко



О.В. Ромащенко

Запальні захворювання органів малого таза, спричинені інфекційними чинниками, при несвоєчасному або неадекватному лікуванні набувають хронічно-рецидивуючого характеру, що в подальшому може призвести до таких порушень репродуктивного здоров'я, як трубне безпліддя, ектопічна вагітність, невиношування вагітності тощо. Складність і неоднозначність прогнозу виникнення репродуктивних проблем унаслідок хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ) потребують залучення допоміжних діагностичних підходів для скринінгу та своєчасної ідентифікації жінок із високим ступенем ризику розвитку порушень репродуктивної функції.

Антитіла проти хламідійного heat shock protein 60 (Hsp60) прийнято вважати біологічним маркером несприятливого стану організму, наявності хронічного запалення та/або аутоімунних процесів тощо [1].

Hsp60 людини (молекулярний шаперон/шаперонін) – висококонсервативний та високоімуногенний білок. Виявляється у мітохондріях (забезпечує правильну укладку мітохондріальних білків, за наявності стресу попереджає їх агрегацію та денатурацію); цитоплазмі (захищає клітини від апоптозу); ядрі; на клітинний мембрані (забезпечує мембранний транспорт білків, бере участь у міжклітинному сигналінгу, виконує роль сигналу небезпеки для імунної системи); у міжклітинному просторі та плазмі. Ген Hsp60 у людини локалізовано у довгому плечі 2 хромосоми, мутації в гені Hsp60 лежать в основі захворювання Штрюмпеля-Лорейна (дисфункції пірамідальних шляхів головного мозку, що проявляється у прогресуючому паралічі нижніх кінцівок) [2].

Мікробний Hsp60 вважається «загальним» бактеріальним антигеном, є домінантним антигеном при персистентній формі інфекції [3]. Hsp60 бактеріального походження залучений у патогенез, зокрема, таких захворювань, як ревматоїдний артрит (Hsp65 Mycobacterium tuberculosis) [4], атеросклероз (Hsp60 Chlamydophila pneumoniae та Hsp65 M. tuberculosis) [5], (Hsp60 Helicobacter pylori) [6], діабет першого типу (Hsp65 M. tuberculosis) [7], трубне безпліддя (Hsp60 Chlamydia trachomatis) [8], ювенільний дерматоміозит (Hsp65 M. tuberculosis) [9] та ін.

Прокаріотний та еукаріотний Hsp60 мають високу гомологію амінокислотних послідовностей (50-70%) [10, 11]. Хламідійний Hsp60 (C. trachomatis, серовар D) та Hsp60 людини мають 4 епітопи зі 100% ідентичністю та 13 інших поліпептидних фрагментів різної довжини з ідентичністю від 33 до 75% [12], хламідійний Hsp60 (серовари B, C та L2) і Hsp60 людини – 13 основних епітопів, сім з яких зв'язувалися з перехресно-реагуючими антитілами проти гомологічних епітопів Hsp60 людини [13]. Антитіла проти амінокислотних залишків (а.з.) 260-271 регіону хламідійного Hsp60 реагували з гомологічними епітопами Hsp60 людини [14].

За рахунок високої гомології між прота еукаріотним Hsp60, Т-клітини і/або антитіла, індуковані мікробним Hsp60, можуть перехресно реагувати з Hsp60 людини (молекулярна мімікрія) [15]. Імунна відповідь, первинно спрямована безпосередньо проти мікробного Hsp60, може стати причиною розвитку аутоімунних процесів в організмі людини [8, 11].

Анти-Hsp60 у нормі. Анти-Hsp60 антитіла виявляються у сироватці клінічно здорових осіб, їх вміст широко варіює. З віком рівень анти-Hsp60 зростає, у жінок він є вищим, ніж у чоловіків [2, 16, 17]. Вважається, що в нормі у сироватці крові клінічно здорових осіб представлено анти-Hsp60 антитіла різної специфічності. По-перше, це аутоантитіла проти Hsp60 людини, так звані природні (нормальні) аутоантитіла [17, 18]. Природні аутоантитіла відіграють важливу роль у регуляції аутоімунних процесів [18]. Проте їх вміст у нормі знаходиться на низькому рівні, до того ж це переважно низькоафінні антитіла класу IgM, тоді як при патологічних процесах найчастіше продукуються високоафінні IgG аутоантитіла у підвищеній кількості. По-друге, це можуть бути антитіла проти Hsp60 нормальної мікрофлори шлункового тракту людини або мікроорганізмів, представлених у періодонтальних кишенях [2, 17, 19]. По-третє, оскільки Hsp60 є загальним імунодомінантним антигеном різних патогенних мікроорганізмів, які спричиняють гострі або хронічні захворювання, анти-Hsp60 антитіла можуть синтезуватися у відповідь на такі мікробні патогени [17]. Деякі автори вважають [18], що підвищений рівень анти-Hsp60 антитіл свідчить про наявність у минулому інфекційного захворювання. На думку інших авторів [1], високий рівень анти-Hsp60 антитіл є біологічним маркером несприятливого стану організму, у тому числі наявності хронічного запалення, аутоімунних процесів тощо. По-четверте, це можуть бути антитіла проти Hsp65 M. tuberculosis як результат вакцинації [2].

Анти-Hsp60 антитіла в діагностиці захворювань. На сьогодні визначення рівнів специфічних анти-Hsp60 використовується у діагностиці деяких захворювань. Антитіла проти Hsp65 M. tuberculosis вважаються прогностичним маркером розвитку й прогресування атеросклерозу в клінічно здорових людей [5]. Наявність підвищених рівнів антитіл проти амінокислотних залишків (а.з.) 141-160 Hsp60 H. pylori може бути ознакою кардіоваскулярних захворювань (атеросклерозу) у людини [6]; антитіл проти Hsp60 Streptococcus pyogenes (а.з. 357-368 та 418-427) – розвитку глаукоми [20].

Антитіла проти хламідійного Hsp60 у діагностиці порушень репродуктивної функції. Антитіла проти хламідійного Hsp60 є ознакою хронічної або персистентної хламідійної інфекції і пов'язані з високим ризиком розвитку трубного безпліддя, ектопічної вагітності, втрати вагітності на ранніх стадіях, передчасних пологів, низької результативності репродуктивних технологій [8, 14, 22-24].

Трубне безпліддя. Результати численних клінічних досліджень свідчать про існування зв'язку між наявністю антитіл проти хламідійного Hsp60 і трубним безпліддям [8, 22, 25-38].

ELISA з використанням хламідійного Hsp60 як антигена вважається кращим лабораторним тестом для оцінки ризику трубного фактора безпліддя [39]. G. Arno та співавт. (1995) визначили епітоп хламідійного Hsp60 (201-300 а.п.), антитіла проти якого часто виявлялися у C.trachomatis-серопозитивних жінок із трубним безпліддям (52,4%), й рідко – у жінок з іншими причинами безпліддя. Вважається, що визначення імунної відповіді проти епітопів хламідійного Hsp60, які представлено також у Hsp60 людини, сприятиме підвищенню специфічності діагностичного тесту трубного безпліддя.

Специфічність і позитивний прогностичний рівень оцінки ризику трубного безпліддя зростав при застосуванні чотирьох імунологічних маркерів: 1) рівень антитіл проти хламідійного Hsp60, 2) рівень антитіл C. trachomatis, 3) проліферативна відповідь до хламідійного Hsp60, 4) проліферативна відповідь до C. trachomatis ET [22]. Наявність трьох позитивних результатів із чотирьох названих маркерів у будь-яких комбінаціях збільшувала ризик трубного безпліддя у 20 разів.

За даними інших авторів, для скринінгу жінок, які мають підвищений ризик розвитку репродуктивних порушень на тлі ХЗЗОМТ, інформативними є такі показники, як наявність антитіл проти хламідійного Hsp60 та хламідійного Hsp10; IgA антитіла проти C. trachomatis; підвищений рівень інтерферону-γ у цервіксі [40, 41].

При хламідійній інфекції вважається доцільним тестування сироватки на чутливий С-реактивний білок (СРБ). Рівні СРБ між 1,0 та 10,0 мг/л – трохи підвищені, але в межах норми – вважаються ознакою ризику персистуючої інфекції і трубних пошкоджень [37].

Названі тести у поєднанні з оцінкою генетичних факторів ризику трубного безпліддя можуть сприяти розвитку нових діагностичних підходів щодо обстеження жінок з порушенням репродуктивної функції.

Механізми залучення антитіл проти хламідійного Hsp60 у розвиток трубного безпліддя. На сьогодні встановлено, що антитіла проти хламідійного Hsp60 залучені в патогенез трубного безпліддя. Вони можуть перехресно реагувати з гомологічними епітопами Hsp60 людини, експресованими на ендотеліальних клітинах маткових труб, що може призводити до порушення їх прохідності [8, 30, 42]. Експериментально продемонстровано наявність зв'язку між підвищеними рівнями антитіл проти хламідійного Hsp60 та розвитком фіброзу в тканинах маткових труб у тварин з хламідійною інфекцією [43]. У жінок з хламідійною інфекцією присутність антитіл проти хламідійного Hsp60 корелювала з високою частотою виявлення хламідійного антигена в тканинах маткових труб, а також з більш вираженими анатомо-функціональними змінами з боку маткових труб [44]. Вважається, що антитіла проти хламідійного Hsp60 завдяки високому ступеню гомології можуть розпізнавати гомологічні епітопи на Hsp60 людини, посилюючи запальний процес [8, 30]. Експериментально доведено, що моноклональні анти-Hsp60 антитіла здатні посилювати запальні реакції (продукцію інтерлейкіну-8 та фактора некрозу пухлин-α) [45], а також потенціювати тромбоз [46]. Анти-Hsp60 антитіла здатні зв'язувати циркулюючий у плазмі крові ендогенний Hsp60 й утворювати імунні комплекси з патологічним впливом на тканини [47].

Втрата вагітності на ранніх стадіях. Визначення циркулюючих антитіл проти Hsp60 людини у жінок або антитіл проти епітопів Hsp60 може мати

прогностичне значення для виявлення загрози передчасного переривання вагітності. За даними Ziegert та співавт. (1999), IgG антитіла проти Hsp60 людини виявлялись у 58,3% вагітних при передчасному народженні дитини проти 20% при нормальному народженні дитини ($p<0,05$).

Механізми участі антитіл проти хламідійного Hsp60 у невиношуванні вагітності. Ендогенний Hsp60 у підвищеній кількості експресується на ранніх стадіях вагітності (7-11 тиждень) у материнській плаценті (більшою мірою на поверхні синцитіотрофобласту порівняно із стромальними та м'язовими клітинами) і може представляти потенційну мішень для перехресно-реагуючих антитіл проти хламідійного Hsp60, а також реактивувати лімфоцити, сенсибілізовані до хламідійного Hsp60, що може призводити до імунного відторгнення ембріона [8, 30, 42]. Встановлено, що рівень експресії ендогенного Hsp60 у плаценті не відрізнявся при нормальній вагітності та перерваній на ранніх стадіях. Проте імунні комплекси Hsp60 людини – анти-Hsp60 антитіла виявлялися лише у плаценті жінок, які втратили вагітність на ранніх стадіях [48]. Активація такими імунними комплексами, зокрема, синтезу протизапальних цитокінів, може негативно впливати на результат вагітності (індукція дочасного народження дитини).

Репродуктивні технології. Показано, що наявність у жінок цервікальних IgA антитіл проти хламідійного Hsp60 та/або Hsp60 людини пов'язана з невдалим результатом імплантації ембріона після його перенесення [49, 50]. Антитіла здатні перехресно реагувати з ендогенним Hsp60, пов'язуючи його на ембріонах людини, зменшуючи ступінь позитивного результату при запліднені in vitro [49-53].

Hsp60 людини – один із перших білків, які продукуються під час ембріогенезу та необхідні для розвитку ембріона [52]. Експериментально показано прямий вплив моноклональних антитіл проти Hsp60 на розвиток ембріона мишей in vitro. Внесення моноклональних анти-Hsp60 у культуральне середовище інгібувало розвиток ембріона на кожній стадії. На 3-тю добу лише 29% ембріонів, які культивували з анти-Hsp60, досягали стадії бластоцисти порівняно з 72% ембріонів, які культивували у середовищі RPMI 1640, і 79% ембріонів, які культивували в середовищі RPMI 1640 + IgG1 ($p<0,0001$). На 7-й день стадії трофбластів було досягнуто у 28% культур, які містили анти-Hsp60 антитіла, 71% культур із середовищем RPMI 1640, 66% – із середовищем RPMI 1640 + IgG1 ($p<0,0001$) [51, 53].

Анти-GroEL антитіла у діагностиці порушень репродуктивної функції на тлі ХЗЗОМТ. GroEl E. coli має 60% ідентичності на рівні амінокислотних послідовностей для хламідійного Hsp60 [12] та 52% – для Hsp60 людини [13]. За даними H. Handley та співавт. (1996), основні епітопи для анти-Hsp60 антитіл людини також представлено на GroEl E. coli. Ці факти стали підставою для використання GroEl E. coli (прокаріотичного гомолога хламідійного Hsp60 та Hsp60 людини) як антигена при дослідженні вмісту антитіл у сироватці жінок із ХЗЗОМТ. За результатами проведених нами досліджень встановлено зв'язок між підвищеним рівнем анти-GroEL антитіл та розвитком у жінок порушень репродуктивної функції (коефіцієнт взаємного спряження $K=0,475$; середня сила зв'язку). Виявлення анти-GroEL антитіл у поєднанні з діагностованою хламідійною, цитомегаловірусною або хламідійно-цитомегаловірусною інфекцією, може вказувати на суттєвий ризик розвитку порушень репродуктивної функції (трубне безпліддя, невиношування вагітності) на тлі ХЗЗОМТ [55].

Висновки. Отже, наявність антитіл проти хламідійного Hsp60 у жінок може свідчити про наявність ХЗЗОМТ, персистуючої хламідійної інфекції, ризику розвитку туберкульозу, ектопічної вагітності, втрати вагітності на ранніх стадіях, передчасних пологів, низької результативності репродуктивних технологій. Визначення антитіл проти хламідійного Hsp60 є важливим для раннього прогнозу імунопатологічних наслідків у жінок із ХЗЗОМТ хламідійної етіології, що дозволить своєчасно підбирати адекватну терапію. Для прогнозування трубного безпліддя ефективним вважається проведення комплексного тестування, що включає, за можливістю, визначення 1) антитіл проти хламідійного Hsp60, хламідійного Hsp10 та Hsp60 людини; 2) антитіл до C. trachomatis; 3) проліферативної відповіді до хламідійного Hsp60; 4) проліферативної відповіді до C. trachomatis ET; 5) рівня СРБ; 6) рівня ІФН-γ у цервікальних зразках. Таке тестування допоможе виявляти жінок з підвищеним ризиком розвитку проблем репродуктивного характеру, а також сприятиме більш вибірковому використанню інвазивних процедур (лапароскопія).

Антитіла проти хламідійного Hsp60 можуть слугувати не тільки додатковим діагностичним маркером для оцінки ризику розвитку репродуктивних ускладнень ХЗЗОМТ, вони також залучені в патогенез захворювань. Антитіла проти хламідійного Hsp60 можуть перехресно реагувати з гомологічними епітопами Hsp60 людини, що експресуються на ендотеліальних клітинах маткових труб (порушення прохідності маткових труб), плаценті (втрата вагітності на ранніх стадіях), ембріоні (невдачі при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій), посилюючи запальні реакції і провокуючи розвиток аутоімунних процесів. Завдяки високій гомології амінокислотних послідовностей та структурній гомології між Hsp60 різних видів, імунна пам'ять, гуморальна або клітинно-опосередкована, може не обмежуватися лише C. trachomatis, а й включати інші, можливо, більш вірулентні патогени, які згодом можуть інфікувати організм. Імунна відповідь, одного разу ініційована мікробним Hsp60, у подальшому може бути спрямована проти гомологічних епітопів Hsp60 людини. Розпізнавання власного Hsp60 може згодом зірвати імунологічну толерантність проти перехресно-реактивних структур і перетворити захисну імунну відповідь у патологічну.

Література

1. Wu T., Tanguay R. Antibodies against heat shock proteins in environmental stresses and diseases: friend or foe? Cell Stress Chaper. 2006; 11 (1): 1-12.
2. Cappello F. et al. Chlamydia trachomatis infection and anti-Hsp60 immunity: the two sides of the coin. Plos Pathogen. 2009; 5 (8): 1-9.
3. Dean D., Powers V. Persistent Chlamydia trachomatis Infections Resist Apoptotic Stimuli. Infect. and Immun. 2001; 69 (4): 2442-2447.
4. Prakken B. et al. Inhibition of adjuvant-induced arthritis by interleukin-10-driven regulatory cells induced via nasal administration of a peptide analog of an arthritis-related heat-shock protein 60 T-cell epitope. Arthritis Rheum. 2002; 46 (7): 1937-46.
5. Perschinka H. et al. Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003; 23 (6): 1060-1065.
6. Okada T. et al. Antibodies against heat shock protein 60 derived from Helicobacter pylori: Diagnostic implications in cardiovascular disease J. Autoim. 2007; 29: 106-115.
7. Raz I. et al. Beta-cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-bind, phase II trial. Lancet 2001; 358 (9295): 1749-53.
8. Witkin S. Immunity to Heat Shock Proteins and Pregnancy Outcome. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2002; 7:35-38.
9. Elast E. et al. Hsp60 in inflamed muscle tissue is the target of regulatory autoreactive T cells in patients with juvenile dermatomyositis. Arthritis Rheum. 2008; 58 (2): 547-55.
10. Gupta R. Sequence and structural homology between a mouse t-complex protein TCP-1 and the «chaperonin» family of bacterial (GroEl, 60-65 kDa heat shock antigen) and eukaryotic proteins. Biochem. Int. 1990; 20: 833-841.
11. Rajaiah R., Moudgil K. Heat-shock proteins can promote as well as regulate autoimmunity. Autoim. Rev. 2009; 8 (5): 388-393.
12. Campanella C. et al. A comparative analysis of the products of GROEL-1 gene from Chlamydia trachomatis serovar D and the Hsp60 var 1 transcript from homo sapiens suggest a possible autoimmune response. Int. J. Immunogenet. 2009; 36: 73-78.
13. Yi Y. et al. Continuous B-cell epitopes in Chlamydia trachomatis heat shock protein 60. Infect. Imun. 1993; 61: 1117-1120.
14. Domeika M. et al. Humoral immune response to conserved epitopes of Chlamydia trachomatis and human 60-kDa heat-shock protein in women with pelvic inflammatory disease. J. Inf. Dis. 1998; 177: 714-719.
15. Lamb J. et al. Stress proteins may provide a link between the immune response to infection and autoimmunity. Int. Immunol. 1989; 1: 191-196.
16. Rea I. et al. Serum heat shock protein and anti-heat shock protein antibody levels in aging. Exp. Gerontol. 2001; 36: 341-346.
17. Uray K. et al. Comparative analysis of linear antibody epitopes on human and mycobacterial 60-kDa heat shock proteins using samples of healthy blood donors. Int. Immunol. 2003; 15: 1229-1236.
18. Varbiro S. et al. Human anti-60 kD heat shock protein autoantibodies are characterized by basic features of natural autoantibodies. Acta Physiol. Hungar. 2010; 97 (1): 1-10.
19. Воробйова Г.М. і співавт. Анти-Hsp60 антитіла у клінічно здорових донорів та новонароджених із критичною вродженою вадою серця, яким переливали компоненти донорської крові. ДАНУ 2013; 6: 169-175.
20. Cancino-Diaz M. et al. Amino acid regions 357-368 and 418-427 of Streptococcus pyogenes 60 kDa heat shock protein are recognized by antibodies from glaucomatous patient sera. Microb. Pathog. 2010; 48 (6): 239-44.
21. Domeika M. et al. Humoral immune response to conserved epitopes of Chlamydia trachomatis and human 60-kDa heat-shock protein in women with pelvic inflammatory disease. J. Inf. Dis. 1998; 177: 714-719.
22. Tiitinen A. et al. Chlamydia trachomatis and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell-mediated responses predict tubal factor infertility. Hum. Reprod. 2006; 21(6): 1533-1538.
23. Dutta R. et al. Chlamydia trachomatis-specific heat shock protein 60 antibodies can serve as prognostic marker in secondary infertile women. Infection 2008; 36 (4): 374-378.
24. Яковенко Л.Ф. і співавт. Антитіла до хламідійного білка теплового шоку 60 – «маркер» безплідності у жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза хламідійної етіології? ПАГ 2009; 6: 78-87.
25. Brunham R. et al. Chlamydia trachomatis : its role in tubal infertility. J. Infect. Dis. 1985; 152: 1275-1282.
26. Wager E. et al. Differential human serologic response to two 60000 molecular weight Chlamydia trachomatis antigens. J. Infect. Dis. 1990; 162: 922-927.
27. Toye B. et al. Association between antibody to the chlamydial heat-shock protein and tubal infertility. J. Infect. Dis. 1993; 168: 1236-1240.
28. Arno G. et al. Serologic responses of infertile women to the 60-kD chlamydial heat shock protein (hsp60). Fertil. Steril. 1995; 64: 730-735.
29. Dieterle S., Wollenhaupt J. Humoral immune response to the chlamydial heat shock proteins hsp60 and hsp70 in Chlamydia-associated chronic salpingitis with tubal occlusion. Human Reproduction. 1996; 11:1352-1356.
30. Witkin S. et al. Immune recognition of the 60 kD heat shock protein: Implications for subsequent fertility. Inf. Dis. Obstet. Gynecol. 1996; 4: 152-158.
31. Claman P. et al. The presence of serum antibody to the chlamydial heat shock protein (CHSP60) as a diagnostic test for tubal factor infertility. Fertil Steril. 1997; 67: 501-504.
32. Ault K. et al. Antibodies to the chlamydial 60 kilodalton heat shock protein in women with tubal factor infertility. Infec. Dis. in Obs. and Gynecol. 1998; 6:163-167.
33. Sziller I. et al. Serological responses of patients with ectopic pregnancy to epitopes of the Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein. Hum. Reprod. 1998; 13: 1088-1093.
34. Spandorfer S. et al. Previously undetected C. trachomatis infection, immunity to heat shock proteins and tubal occlusion in women undergoing in-vitro fertilization. Hum.Reprod. 1999; 14:60-64.
35. La Verda D. et al. Seroreactivity to Chlamydia trachomatis HSP10 correlates with severity of human genital track disease. Infect Immun. 2000; 68:303-309.
36. Karinen L. et al. Antibodies to Chlamydia trachomatis heat shock proteins Hsp60 and Hsp10 and subfertility in general population at age 31. Amer. J. Reprod. Immun. 2004; 52:291-297.
37. Den Harton J. et al. Serological markers of persistent C. trachomatis infections in women with tubal factor subfertility. Hum.Reprod. 2005; 20(4):989-990.
38. Srivastava P. et al. In infertile women, cells from Chlamydia trachomatis infected site release higher levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha upon heat shock protein stimulation than fertile women. Reprod.Biol. and Endocrin. 2008; 6:20-29.
39. Cerrone M., et al. Cloning and sequence of the gene for heat shock protein 60 from Chlamydia trachomatis and immunological reactivity of the protein. Infect. Immun. 1991; 177:79-90.
40. Agrawal T. et al. Mucosal and peripheral immune responses to chlamydial heat shock proteins in women infected with Chlamydia trachomatis. Clin. Exp.Immun. 2007; 148:461-468.
41. Reddy B. et al. Cytokine expression pattern in the genital tract of C.trachomatis women – implication for T cell responses. Clin. Exp. Immunol. 2004; 37:522-558.
42. Linhares I., Witkin S. Immunopathogenic consequences of Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein expression in the femal reproductive tract. Cell Stress Chaperons. 2010. 15:467-473.
43. Higgins D. et al. Association of Uterine and Salpingeal Fibrosis with Clamydial Hsp60 and Hsp10 Antigen-Specific Antibodies in Chlamydia-Infected Koals. Clin. and Diagnost. Labor. Immunol. 2005; 12(5):632-639.
44. Peeling R. et al. Antibody to chlamydial hsp60 predicts and increased risk for chlamydial pelvic inflammatory disease. J.Infect Dis. 1997;175:1153-1158.
45. Yokota S. et al. Anti-HSP auto-antibodies enhance HSP-induced pro-inflammatory cytokine production in human monocytic cells via Toll-like receptors. International Immunology. 2006;18:573-580.
46. Dieude M. et al. Autoantibodies to heat shock protein 60 promote thrombus formation in a murine model of arterial thrombosis. J.Tromb.Haemost. 2009; 7(4): 710-719.
47. OhsawaI. et al. A case of renal involvement in persistent immune activation caused by chlamydial salpingitis. Virchows Arch. 2001; 438:306-311.
48. Ziegert M. et al. Heat shock proteins and heat shock protein-antibody complexes in placental tissues. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 1999; 7:180-185.
49. Witkin S., Sultan K., Neal G. Unsuspected Chlamydia trachomatis infection in the femal genital tract and in vitro fertilization outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 171:1208-1214.
50. Neuer A. et al. Humoral immune response to membrane components of Chlamydia trachomatis and expression of human 60 kDa heat shock protein in follicular fluid of in-vitro fertilization patients. Hum Reprod. 1997; 12:925-929.
51. Neuer A. et al. Monoclonal antibodies to mammalian heat shock proteins impairs mouse embryo development in vitro. Hum. Reprod. 1998; 13:987-990.
52. Neuer A. et al. Heat shock protein expression during gametogenesis and embryogenesis [Review]. Infect. Dis.Obstet. Gynecol. 1999; 7:10-16.
53. Neuer A. et al. The role of heat shock proteins in reproduction. Hum.Reprod. Update. 2000; 6:149-159.
54. Handley H. et al. Autoantibodies to human heat shock protein (hsp) 60 may be induced by Escherichia coli groEl. Clin Exp. Immunol. 1996; 103: 429-435.
55. Яковенко Л.Ф., Ромащенко О.В., Руденко А.В., Кіямова Р.Г., Капустян Л.М., Вігонтіна О.В., Макаренко М.В., Говсєєв Д.А., Сидорик Л.Л. Антитіла до GroEl E.coli (гомолог Hsp60 людини) у жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза. ПАГ. 2011; 73 (1): 91-96.

И.А. Жабченко, д.м.н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Акушерская тактика при истмико-цервикальной недостаточности: решение основных и сопутствующих проблем

Шейка матки (ШМ) во время беременности является уникальной структурой, предназначенной прежде всего для удержания плода в полости матки до его полной зрелости. Эту функцию ШМ может выполнять только при условии полной ее состоятельности, которая обеспечивается нормальной клеточной структурой, отсутствием активации микрофлоры влагалища и цервикального канала (ЦК), генетически детерминированной способностью соединительной ткани (СТ), адекватными обменными и пролиферативными процессами в организме во время беременности.



И.А. Жабченко

Шейка матки является фиброзным органом, в котором содержание СТ, по данным различных авторов, составляет 75-80% [4, 9, 16]. Основными структурными компонентами СТ являются клеточные элементы (разновидности фибробластов, гистиоциты, лаброциты) и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), состоящий из коллагеновых и эластиновых волокон, а также из внеклеточных веществ (фибриллин, эластин, тенаксин, гликопротеины, протеогликаны). При истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) содержание СТ в ткани ШМ снижается до 40%, что приводит к раннему укорочению и размягчению ШМ, развитию ее функциональной несостоятельности [9]. Таким образом, есть все основания считать развитие ИЦН проявлением недифференцированной дисплазии СТ, в основе которой лежат нарушение синтеза коллагена, его чрезмерная деградация, образование патологических форм коллагена, нарушения структуры коллагеновых волокон и морфогенеза компонентов ЭЦМ, возникающие у пациентов с определенной генетической склонностью под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды [4, 9].

В то же время высокий уровень заболеваемости фоновыми и предраковыми процессами ШМ, а также участившиеся случаи рака ШМ у беременных, большое количество абортов в анамнезе, раннее начало сексуальной жизни и распространенность половых инфекций свидетельствуют о необходимости разработки алгоритмов мониторинга, диагностики и коррекции патологии ШМ у беременных.

В организме беременной женщины происходят изменения во всех органах и системах. В частности, в многослойном плоском эпителии ШМ может появляться большое количество клеток на разных стадиях их деления с нарушением дифференцировки и гиперплазией. Слизистая оболочка ЦК гипертрофируется за счет увеличения размеров цилиндрических клеток и усиления в них процессов выделения слизи. На отдельных участках ШМ наблюдается метаплазия цилиндрического эпителия в многослойный плоский эпителий. Вследствие гиперплазии резервных субцилиндрических клеток образуются полипообразные выросты в ЦК. Это приводит к активации инфекционных агентов половых путей, в том числе вирусов (папилломавируса, вируса герпеса, цитомегаловируса и др.), что является наиболее значимым в процессах малигнизации ШМ [7, 11, 12, 15].

В строме ШМ во время беременности наблюдается деструкция коллагеновых волокон, образуются новые кровеносные сосуды, появляются новые клетки, по морфологическим характеристикам схожие с децидуальными. Строма инфильтрируется лимфоцитами, лейкоцитами, моноцитами [21, 22].

Заболевания ШМ:

- цервицит, эндоцервициты;
- доброкачественные и предраковые заболевания ШМ;
- полипы ЦК;
- рак ШМ;
- эндометриоз влагалищной части ШМ.

Заболевания, встречающиеся только во время беременности:

- децидуоз ШМ;
- шеечная беременность;
- ИЦН.

Причины возникновения заболеваний ШМ у беременных:

- вирусно-бактериальное инфицирование половых путей;
- травматическое повреждение ШМ;
- короткий интергенетический интервал;
- гормональный дисбаланс;
- врожденная патология СТ;
- экстрагенитальные заболевания;
- генетические предпосылки;
- возраст, профессиональные, экологические факторы, образ жизни, санитарно-медицинская осведомленность;
- качество медицинского наблюдения и обследования.

Согласно приказу МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г. «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи «Доброкачественные и предраковые процессы шейки матки») «Беременность и патология ШМ имеют взаимное негативное влияние. При беременности усиливается стимулирующее действие на течение гиперпластических процессов в шейке матки». В связи с этим чрезвычайно важными являются диагностика и лечение патологии ШМ еще на этапе планирования беременности, поскольку в течение периода гестации врачи ограничены в проведении диагностических и лечебных мероприятий. В то же время многие женщины становятся на учет по беременности уже с существующими изменениями в ШМ, часто комплексного характера.

Среди этиологических факторов невынашивания беременности большое значение имеет ИЦН как одна из главных причин прерывания беременности в сроке 16-28 нед. Следует отметить, что частота данной патологии в популяции беременных составляет, по данным разных авторов, 15-20%, а среди женщин с привычным невынашиванием – 18-37% [1-3, 19, 20, 24]. Кроме случаев наличия явно выраженных клинических признаков ИЦН, а также привычного невынашивания в анамнезе, особенно в поздние сроки беременности, в настоящее время наблюдается увеличение количества беременных, которых можно отнести к группе риска развития указанной патологии. Среди них – женщины с многоводием (на фоне хронического инфицирования), многоплодием (вследствие увеличения частоты успешного экстракорпорального оплодотворения с развитием многоплодной беременности), макросомией плода, врожденной недифференцированной дисплазией соединительной ткани (нарушение органической структуры ШМ за счет патологии коллагена и, как следствие, снижение запирательной функции внутреннего зева) [1, 2, 4, 9, 19, 21].

Для диагностики состояния ШМ во время беременности в контексте выявления ИЦН наиболее информативными методами являются пальпаторная оценка состояния ШМ при вагинальном обследовании беременной (расположение ШМ, ее длина, консистенция, состояние наружного зева – наличие старых разрывов, степень его раскрытия) и ультразвуковая диагностика трансвагинальным доступом [3, 8, 11, 19, 20]. Хорошо зарекомендовала себя ультрасонографическая трансвагинальная методика оценки критериев изменений ШМ при ИЦН (А.Д. Липман и соавт., 1996):

– длина ШМ 3 см является критической при первой и повторной беременности в сроке <20 нед и требует интенсивного наблюдения с отнесением пациентки к группе риска развития ИЦН;

– длина ШМ ≤2 см является абсолютным критерием диагностики ИЦН и требует интенсивного лечения. У многорожавших женщин на наличие ИЦН указывает укорочение ШМ до 2,9 см в сроке 17-20 нед;

– ширина ЦК ≥1 см в сроке беременности <21 нед свидетельствует о наличии ИЦН;

– пролабирование плодного пузыря с деформацией внутреннего зева (наиболее неблагоприятная – V-образная) (рис. 1, 2).

В дополнение к указанной методике с целью ранней диагностики ИЦН у пациенток с высоким риском ее развития применяют ультразвуковой цервикальный стрессовый тест.

При трансвагинальном УЗИ рукой осуществляется умеренное надавливание на дно матки по ее оси в направлении влагалища в течение 15-30 с. Тест считается положительным в случае:

– уменьшения длины ШМ на ≥2 мм;

– расширения внутреннего зева ШМ до ≥5 мм (E.R. Guzman et al.).

Основными принципами профилактики ИЦН являются:

- восстановление целостности ШМ при

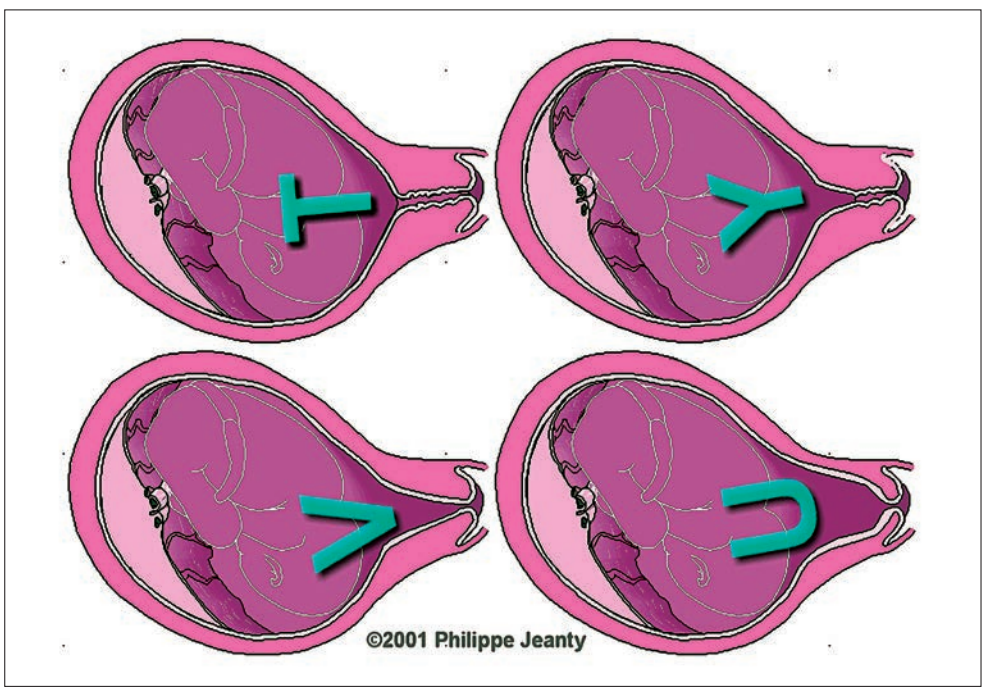


Рис. 1. Ультрасонографическая трансвагинальная методика оценки критериев изменений ШМ при ИЦН по Липману

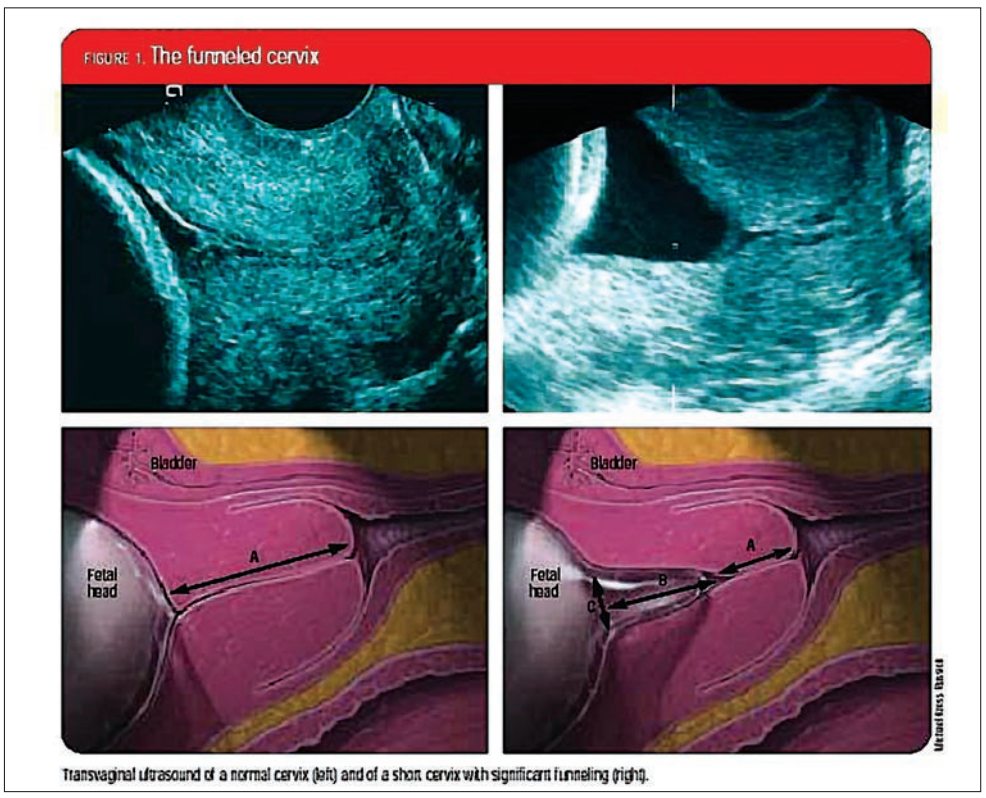


Рис. 2. Трансвагинальное ультразвуковое исследование нормальной и короткой ШМ

ее травматизации сразу после родов, абортов, диагностических выскабливаний;

• коррекция выявленной ИЦН на этапе прегравидарной подготовки (иссечение и ушивание старых разрывов, использование дермальных филлеров на основе гиалуроновой кислоты, которая эффективно восполняет утраченный объем и повышает гидрофильность тканей;

• профилактика сексуально-трансмиссивных инфекций;

• поддержка оптимального уровня pH половых путей;

• своевременное выявление факторов риска развития ИЦН и минимизация их влияния;

• прогестероновая поддержка беременности на фоне ИЦН [7, 16, 18, 23-25].

Начинать любые меры у беременных с патологией ШМ следует с определения особенностей микробиоценоза влагалища и ЦК, чувствительности обнаруженных микробных агентов к антибиотикам и проведения адекватной санации согласно приказу МЗ Украины № 906 от 27.12.2006 г. «Об утверждении клинического протокола по акушерской помощи «Перинатальные инфекции» [13]. Существует этиопатогенетическая связь заболеваний ШМ инфекционного генеза у беременных с микробиоценозом влагалища, уровнем pH его содержимого. Их течение ухудшается при фоновых и предраковых состояниях ШМ, в то же время длительное течение этих заболеваний приводит к усилению пролиферативных процессов в тканях ШМ. Состав микрофлоры ЦК и влагалища значительно ухудшается в сторону превалирования условно-патогенных и патогенных микроорганизмов именно на фоне патологических состояний ШМ. У больных с признаками генитальной инфекции пролиферативный и пластический потенциалы эпителия значительно выше таковых у неинфицированных пациенток [12, 15, 22].

Как известно, на характер и степень выраженности воспалительного процесса в гениталиях влияет количественный и качественный состав вызывающих его микроорганизмов. Состав микрофлоры влагалища зависит от возраста и физиологического состояния организма женщины, гормонального фона. У здоровых женщин репродуктивного возраста общее количество микроорганизмов в вагинальных выделениях составляет 6-8,5 lg КОЕ/мл (или на 1 г), при этом отмечается их значительное видовое разнообразие (более 40 видов). Доминирующими бактериями в вагинальной среде являются Lactobacillus spp. (95-98%), кроме того, во влагалище выявляют непатогенные коринебактерии и коагулазонегативные стафилококки [1, 2, 11, 18].

Во время беременности под влиянием гормонов желтого тела, а затем – и плаценты слизистая оболочка влагалища утолщается, эластичность клеток промежуточного слоя увеличивается, синтез гликогена в них происходит с максимальной интенсивностью. Одновременно может увеличиваться количество микроорганизмов, устойчивых в кислых средах, – генитальных микоплазм и дрожжевых грибков, что, в свою очередь, приводит к изменению pH среды влагалища, местному нарушению иммунитета ее слизистой оболочки и развитию дисбиоза.

В структуре генитальных инфекций у беременных преобладают нарушения микробиоценоза влагалища, частота которых у женщин группы риска развития акушерской патологии составляет 40-65%. Более чем у половины пациенток во время беременности возникает по крайней мере один эпизод генитальной инфекции [1, 15, 16].

В настоящее время также большое значение имеет проблема дисбактериоза. В период беременности этот вопрос становится еще более актуальным, причем речь идет о дисбиотических изменениях не только половой сферы, но и женского организма в целом.

Кислая среда вагинального секрета (pH 4,0-4,4) и колонизация влагалища и влагалищной части ШМ лактобактериями на 85-90% – это стержневые механизмы обеспечения нормального биоценоза и благоприятного течения беременности. Именно поэтому наиболее предпочтительным и доступным методом контроля состояния функциональной защитной системы влагалища считается pH-метрия с помощью специальных индикаторных полосок [16].

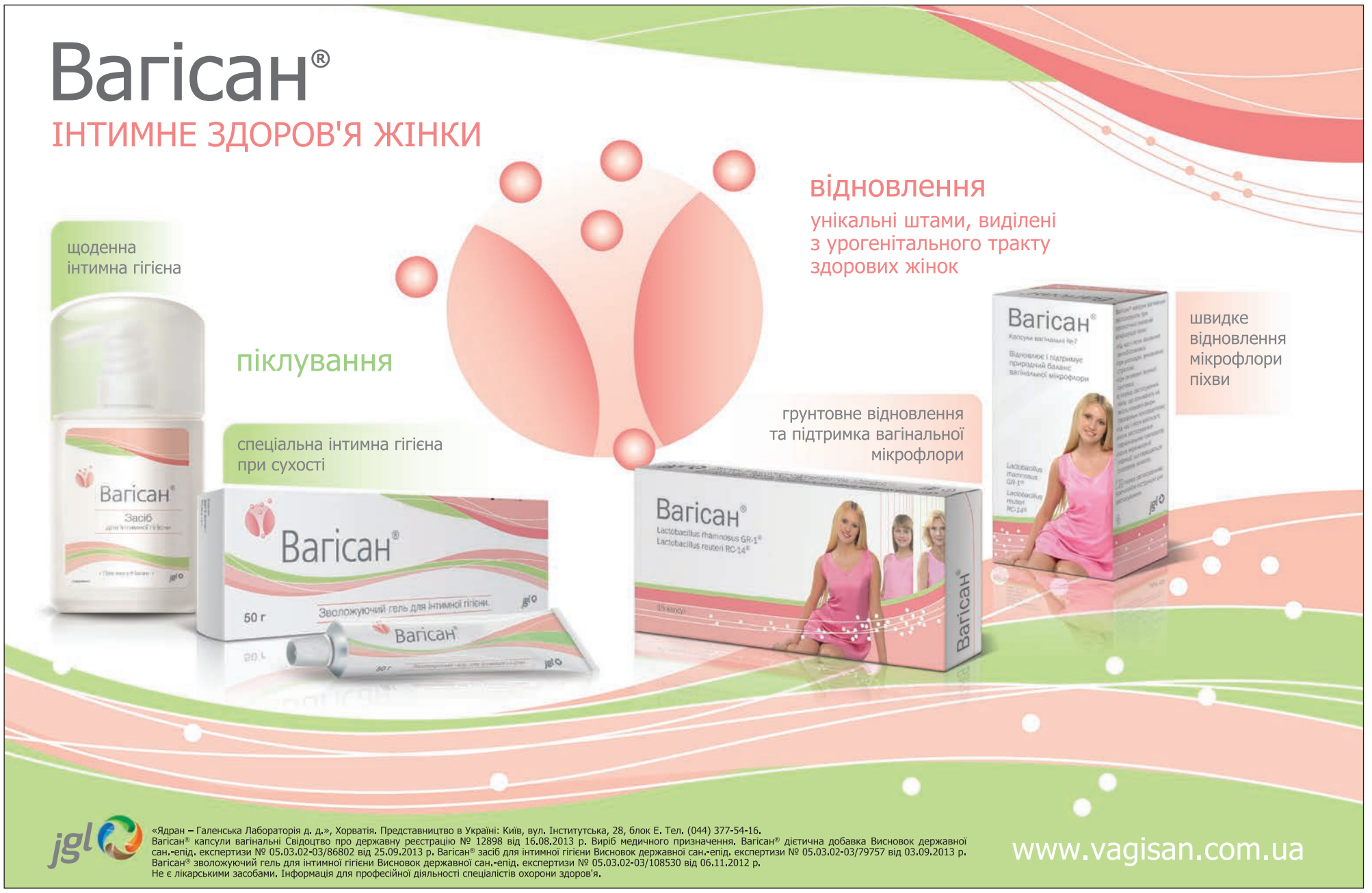
При беременности резко ограничено количество разрешенных к использованию препаратов, особенно на ранних ее сроках. Однако известно, что моноинфекция в настоящее время встречается очень редко (8-27,5%, по данным разных авторов), в связи с чем возникает потребность в применении комплексных антимикробных препаратов, соответствующих следующим требованиям: безвредность во время беременности; бактерицидное воздействие на широкий спектр возбудителей, что позволяет уменьшить количество одновременно назначаемых лекарственных средств; минимальное всасывание с поверхности влагалища, что способствует снижению аллергизации организма беременной и обеспечивает безопасность для плода; высокая эффективность; удобство применения; доступность.

Для дальнейшего восстановления биоценоза влагалища после санации половых путей у беременных необходимо проводить заселение нормальной микрофлорой путем назначения специфических биологических препаратов. К таким препаратам относятся пробиотики – вещества, содержащие живые высушенные клетки молочнокислых бактерий. Наиболее эффективными являются культуры с высокой антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов. Однако многие существующие пробиотики для местного применения содержат лакто- и бифидобактерии кишечного происхождения, которые не способны эффективно приживаться во влагалище из-за низких адгезивных свойств по отношению к вагинальным эпителиоцитам, в результате чего на фоне лечения может наблюдаться недолговременный клинический эффект. Поэтому патогенетически обоснованным является дифференцированное назначение на втором этапе санации пробиотиков специфического действия (отдельно для микрофлоры влагалища, кишечника, мочевых путей).

В случае применения пробиотиков у беременных с ИЦН целесообразным и патогенетически обоснованным является использование **препарата Вагисан («Галенска лаборатория Ядран», Хорватия)**. Ввиду существования определенной этапности в коррекции ИЦН (санация половых путей перед лечением – серкляж/введение пессария – санация и регенерация после серкляжа/введения пессария) на фоне обязательного применения различных форм препаратов микронизированного прогестерона (пероральная/сублингвальная, интравагинальная) задачу восстановления и поддержки нормального состава вагинального биотопа существенно упрощает наличие двух форм препарата (пероральной и вагинальной). Это позволяет не прерывать курс терапии и чередовать применение различных форм препарата в зависимости от необходимости, аналогично использованию препаратов микронизированного прогестерона.

В состав пероральной формы препарата входят пробиотические штаммы Lactobacillus rhamnosus GR-1™ и Lactobacillus reuteri RC-14™ в суммарном количестве не менее 10^9 живых бактерий; вагинальная форма Вагисана содержит те же микроорганизмы, но уже в большей концентрации (в суммарном количестве не менее 2×10^9 живых бактерий), фруктоолигосахариды (ФОС) и молочную кислоту. Активную жизнедеятельность лактобактерий поддерживают именно ФОС, выступая питательным субстратом. Молочная кислота обеспечивает снижение уровня pH влагалищного содержимого, тем самым угнетая рост и адгезию патогенных бактерий и способствуя восстановлению нормоценоза. На фоне применения препарата отмечается быстрое увеличение количества лактобактерий во влагалище, так как пробиотические штаммы Lactobacillus rhamnosus GR-1™ и Lactobacillus reuteri RC-14™ обеспечивают восстановление естественной кислой среды во влагалище (pH 3,8-4,5), продуцируют бактериоцины, перекись водорода, обладают антиграмотрицательной и антиграмположительной активностью, способны разрушать биопленки патогенных микроорганизмов.

Продолжение на стр. 28.



И.А. Жабченко, д.м.н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Акушерская тактика при истмико-цервикальной недостаточности: решение основных и сопутствующих проблем

Продолжение. Начало на стр. 26.

Применение микронизированного прогестерона при ИЦН имеет принципиальное значение, и целесообразность его назначения обусловлена двумя основными причинами: необходимостью снижения тонуса матки при короткой ШМ и созданием благоприятных условий для формирования адекватного эпителиального слоя во влагалище за счет его утолщения и увеличения эластичности клеток промежуточного слоя, что обеспечивает формирование необходимой среды для существования и размножения лактобактерий. Как уже было отмечено, возможность чередования по необходимости различных форм препарата позволяет не прерывать курс гормональной терапии на период санации и тем самым пролонгировать беременность. В нашей практике ведения беременных с ИЦН хорошо зарекомендовал себя препарат Лютеина (Адамед, Польша), выпускаемый в сублингвальной и вагинальной формах.

Впоследствии с целью поддержания кислой среды во влагалище показано ежедневное использование увлажняющего средства для интимной гигиены Вагисан на основе молочной кислоты, экстрактов календулы и ромашки аптечной. Средство обеспечивает противовоспалительное, антимикробное, успокаивающее действие, увлажняет и защищает слизистую оболочку, поддерживает кислую среду во влагалище.

Существующие методы лечения ИЦН направлены, как правило, на механическое усиление запирательной функции внутреннего зева ШМ и применяются уже на фоне выраженной клинической картины (раскрытие наружного и внутреннего зева, укорочение ШМ, клинические проявления угрозы прерывания беременности и др.). Известные инвазивные методы лечения ИЦН (наложение циркулярного шва на ШМ в различных модификациях) [14] требуют тщательной подготовки, госпитализации женщины в акушерско-гинекологический стационар, применения наркоза, являются психологически травмирующим фактором для беременной, что, в свою очередь, может усугубить течение угрожающего аборта на фоне ИЦН. Метод использования медицинского клея с антимикробным эффектом [10] менее травматичен, однако вызывает развитие синехий в ЦК, что может негативно сказаться на течении первого периода родов, а также применим в случаях клинически выявляемой ИЦН.

Получивший в последние годы широкое распространение метод введения акушерского разгружающего пессария является неинвазивным, не требует специальной подготовки и участия смежных специалистов (анестезиолога), ассоциируется с нанесением меньшей психологической травмы беременной. Одним из основных преимуществ данного метода является возможность его успешного применения на этапе доклинических проявлений ИЦН (по данным УЗИ, анамнеза, при наличии вышеуказанных факторов риска) и его профилактический эффект [5, 6, 17], а также возможность его использования в амбулаторных условиях. Механизм действия акушерского пессария заключается в уменьшении нагрузки на несостоятельную ШМ вследствие смещения давления плодного яйца; частичном перераспределении внутриматочного давления на переднюю стенку матки вследствие вентрально-косого расположения пессария; физиологической сакрализации ШМ благодаря фиксации в смещенном кзади центральном отверстии акушерского пессария; замыкании ШМ стенками центрального отверстия пессария; сохранении слизистой пробки; снижении половой активности, что позволяет уменьшить вероятность инфицирования; улучшении психоэмоционального состояния пациентки. Суммарное воздействие акушерского пессария обеспечивает замыкание ШМ, перераспределение давления плодного яйца, сакрализацию ШМ, улучшение формирования укороченной и частично открытой ШМ [6].

Наряду с более жесткой конструкцией предыдущего поколения акушерских разгружающих пессариев сегодня в Украине зарегистрированы и разрешены к применению пессарии из гибкого силикона, имеющие форму чаши и отличающиеся по внешнему диаметру (65 или 70 мм), а также по высоте искривления (каждый 17, 21, 25, 30 мм). Внутренний диаметр для всех моделей составляет 32 либо 35 мм (рис. 3, 4). Необходимая высота определяется индивидуально при оценке бимануальной и эхографической длины ШМ и ее консистенции. Выбор внешнего и внутреннего диаметров пессария осуществляется на основании оценки размера верхней трети влагалища и диаметра ШМ соответственно при влагалищном исследовании с учетом количества родов в анамнезе (табл.). Перфорированная модель обеспечивает лучший отток жидкости при повышенной вагинальной секреции и более предпочтительна у беременных.

Показания к применению практически не отличаются от таковых для других акушерских пессариев: ИЦН функционального и органического генеза, в том числе для профилактики несостоятельности циркулярного шва при хирургической коррекции ИЦН; принадлежность беременных к группе риска по невынашиванию (пациентки, имеющие в анамнезе выкидыши в поздних сроках, преждевременные роды, страдающие привычным невынашиванием беременности); наступление беременности после продолжительного срока бесплодия; нарушения функции яичников, генитальный инфантилизм; угроза невынашивания настоящей беременности в сочетании с прогрессирующими изменениями ШМ; многоплодная беременность, в том числе после применения вспомогательных репродуктивных технологий; угроза прерывания настоящей беременности и измененные психоадаптационные реакции в отношении завершения беременности.

Противопоказания к введению акушерского пессария любой конструкции: экстрагенитальные заболевания, при которых противопоказано пролонгирование беременности; рецидивирующие кровянистые выделения из половых путей во II-III триместрах беременности; выраженная степень ИЦН (пролабирование плодного пузыря) или нарушение его целостности.

При воспалительных заболеваниях влагалища, ШМ, наружных половых органов необходима предварительная санация очагов инфекции с последующим бактериологическим контролем.

Обработка пессария: изделие не должно использоваться другими пациентами, и его следует хранить при комнатной температуре. Перед введением пессарий необходимо промыть теплой водопроводной водой и продезинфицировать с использованием альдегидсодержащих растворов.

Введение пессария: после осмотра женщины при опорожненном мочевом пузыре пессарий в согнутом состоянии помещают во влагалище и далее располагают по отношению к сводам с меньшим диаметром, больший диаметр при этом поддерживается тазовым дном. После того как пессарий установлен на ШМ путем давления пальцами, введенными во влагалище, на край пессария, расположенный у заднего свода, необходимо выполнить смещение его (вместе с ШМ) к крестцу. Таким образом, ШМ должна быть расположена в пределах верхнего кольцевого диаметра и сакрализована. Сакрализация ШМ позволяет достичь отсутствия давления со стороны плода на внутренний зев, что обеспечивает основной механизм действия пессария.

Методика установки проста, не требует анестезии, легко переносится пациентками. В качестве смазочного средства можно использовать глицерин или гель Вагисан на основе молочной кислоты, способствующий поддержанию нормального уровня pH влагалища.

Введение пессариев возможно как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Извлечение пессария: в плановом порядке акушерский разгружающий пессарий извлекают в сроке 37-38 нед беременности, как в условиях стационара, так и амбулаторно. Техника извлечения обратна введению. Извлекается пессарий легко и безболезненно.

Клинические ситуации, требующие досрочного удаления пессария:

- необходимость экстренного родоразрешения;
- несвоевременное излитие околоплодных вод;
- развитие родовой деятельности;
- явления хориоамнионита.

Санация у пациенток с установленным пессарием выполняется в соответствии с вышеизложенным алгоритмом при наличии показаний. Удаление пессария во время санации не требуется.

Побочные эффекты и осложнения: при правильном положении пессария (с обращением искривления и меньшего диаметра кверху), как правило, специфические жалобы не возникают. Некоторые беременные, использующие пессарий, отмечают появление обильных белей, чаще безмикробного характера.

В случаях развития неспецифического бактериального вагинита возможна санация на фоне использования пессария хлоргексидинсодержащими препаратами.

Эффективность: в зарубежных исследованиях (уровень доказательств В) изучали эффективность акушерских пессариев у женщин с короткой ШМ. Было показано, что у беременных с длиной ШМ ≤25 мм, которым был введен пессарий и использована выжидательная тактика, частота



Рис. 3. Пессарий акушерский разгружающий «Юнона»



Рис. 4. Пессарий силиконовый: цервикальный перфорированный

Правила подбора акушерских пессариев

		Внутренний диаметр		Наружный диаметр		Высота			
		32	35	65	70	17	21	25	30
I триместр	**ОДНОПЛОДНАЯ**								
	Первородящая	+		+		+			
	Первородящая*		+	+			+		
	Повторнородящая	+			+	+			
	Повторнородящая*		+		+		+		
	ДВОЙНЯ								
	Первородящая	+		+			+		
	Первородящая*		+	+			+		
	Повторнородящая	+			+		+		
	Повторнородящая*		+		+		+		
II триместр (многоплодная)	**БЕЗ РАСШИРЕНИЯ ВНУТРЕННЕГО ЗЕВА**								
	Первородящая	+		+				+	+
	Повторнородящая	+			+			+	+
	V ИЛИ U ФОРМА ВНУТРЕННЕГО ЗЕВА								
	Первородящая		+	+				+	+
	Повторнородящая		+		+			+	+
II триместр (одноплодная)	Первородящая	+		+			+	+	+
	Повторнородящая	+			+		+	+	+

*с изменениями на ШМ, в т.ч. швы на матке.

преждевременных родов составила 6% против 27% среди женщин группы контроля, у которых не были использованы пессарии (отношение шансов 0,18; 95% доверительный интервал 0,08-0,37; p<0,0001). Пациентки с длиной ШМ <25 мм (по данным трансвагинальной эхографии) имеют чрезвычайно высокий риск преждевременных родов и нуждаются в назначении сохраняющей терапии [20].

Раннее исследование ШМ у женщин из групп риска по невынашиванию беременности, выявление риска развития ИЦН на более ранних сроках гестации (15-16 нед) и введение пессария с целью предотвращения прогрессирования этого состояния, по данным отечественных авторов, способствуют повышению эффективности метода до 97% [17].

Таким образом, преимуществами использования пессариев в акушерской практике являются:

- возможность применения метода в амбулаторных условиях;
- отсутствие необходимости в госпитализации и анестезиологическом пособии;
- безболезненность и простота введения пессария;
- снижение риска инфицирования и травматизма в родах;
- экономическая целесообразность.

Подытоживая изложенную информацию, можно предложить следующий алгоритм действий акушера-гинеколога при выявлении ИЦН.

- Диагностические действия (осмотр, пальпация ШМ, УЗИ + цервикальный стрессовый тест, определение уровня pH влагалища, концентрации прогестерона в крови, бактериологическое обследование).
- Двухэтапная санация половых путей с использованием местного антимикробного препарата и селективного пробиотика Вагисан (вагинальные капсулы на основе штаммов Lactobacillus rhamnosus GR-1™ и Lactobacillus reuteri RC-14™, 7 дней)
- Прогестероновая поддержка (микронизированный прогестерон Лютеина сублингвально 50-100 мг 2 раза в сутки).
- Введение акушерского пессария (с использованием увлажняющего геля Вагисан на основе молочной кислоты) или серкляж.
- Длительная поддержка pH влагалища (применение пробиотика Вагисан в форме капсул для перорального применения длительностью до 1 мес; средство для ежедневной интимной гигиены на основе ромашки, календулы и молочной кислоты Вагисан).
- Прогестероновая поддержка (микронизированный прогестерон Лютеина в вагинальной форме по 50-150 мг 2 раза в сутки).
- Периодический контроль эффективности (определение уровня pH влагалища, при необходимости – бактериоскопическое/бактериологическое обследование; УЗИ).
- Удаление пессария в сроке 37-38 нед с последующей санацией перед родами по тем же принципам.

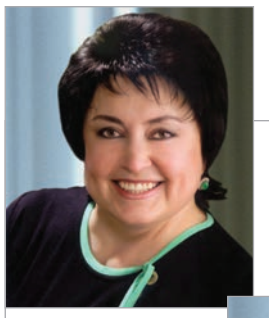
Литература

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К Айламазяна, В.И.Кулакова, В.Е.Радзинского, Г.М.Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Акушерство та гінекологія: нац. підруч.: у 4 т. / Кол. авт., за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – Т. 1: Акушерство / В.М. Запорожан, В.К.Чайка, Л.Б. Маркін та ін.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 1032 с. + 4 с. кольор. вкл.
3. Васеленко В.А., Гордиенко И.Ю. Истмико-цервикальная недостаточность: все еще клинико-диагностическая проблема? // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2005. – № 18. – С. 21-30.
4. Влияние неспецифического кольпита и цервицита на интеграцию вируса папилломы человека 16 типа в геном у больных с фоновыми заболеваниями и предраком шейки матки / Т.П. Якимова, С.М. Карташов, О.А. Белодед, Г.Ж. Удербаева // Здоровье женщины – 2005. – № 2 (22). – С. 97-99.
5. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А., Нагорнюк В.Т. Дискуссионные вопросы патологического течения беременности и родов при дисплазии соединительной ткани (обзорная статья) // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф плюс, 2014. – С. 125-129.
6. Журавлев А.Ю., Занько С.Н. Исходы беременности при консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 44-46.
7. Инструкция по применению акушерского разгружающего пессария для профилактики невынашивания беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью / С.Н. Занько, В.Г. Дородейко, А.Ю. Журавлев. – Витебск, 1999. – 15 с.
8. Коханевич Є.В., Суханова А.А. Алгоритм лікування вагітних з патологією шийки матки // Жіночий лікар. – 2010. – № 6 (32). – С. 16-18.
9. Куковенко Е.М., Саркисов С.Э. Возможности трансвагинального ультразвукового исследования и цервикогистероскопии в диагностике полипов цервикального канала // Ежеквартальный научно-практический журнал. – 2003. – № 1. – С. 41-46.
10. Маркін Л.Б, Прокіп У.Є. Функціональна істміко-цервікальна недостатність як прояв недиференційованої дисплазії сполучної тканини // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф плюс, 2014. – С. 2315-232.
11. Мацынин А.Н. Клиническая оценка эффективности лечения истмико-цервикальной недостаточности // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 4 (16). – С. 31-33.
12. Мониторинг патологии шейки матки у беременных / Н.Н. Волошина, О.Ю. Петрова, Т.П. Кузнецова и др. // Здоровье женщины. – 2007. – № 2 (30). – С. 63-67.
13. Про затвердження протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги «Доброякісні та передракові процеси шийки матки»: наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676. – К., 2004.
14. Про затвердження протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції»: наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 906. – К., 2006.
15. Ониськів Б.О., Бегош Б.М., Шадріна В.С. Лікування істміко-цервікальної недостатності у жінок з невиношуванням вагітності // Невиношування вагітності (зб. наук. пр.). – К., 1997. – С. 323-324.
16. Суханова А.А. Патогенез, профілактика, діагностика і лікування фонових і передракових процесів шийки матки у вагітних: автореф. дис...к.м.н.: 14.01.01.. – К., 2010. – 35 с.
17. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы Образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины»: информационный бюллетень / Под ред. проф. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 24 с.
18. Применение неинвазивного метода профилактики и лечения истмико-цервикальной недостаточности / И.А. Жабченко, А.Г. Коломийцева, Н.Я. Скрипченко, Т.Д. Букшицкая // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2007. – Т. 143, Ч. III. – С. 76-79.
19. Профілактика та лікування найближчих та віддалених наслідків пологових травм м'яких тканин родового каналу / І.А. Жабченко, О.М. Бондаренко, Т.М. Коваленко, Т.Д. Букшицька // Здоровье женщины. – 2006. – № 2. – С. 95-98.
20. Романенко Т.Г., Мельничук І.П. Багатоплідна вагітність та істміко-цервікальна недостатність // Здоровье женщины. – 2014. – № 6 (92). – С. 33-40.
21. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / М. Энкин, М.Кейрс, Д. Нейлсон и др. / Пер. с англ. под ред. А.В. Михайлова. – СПб.: Петрополис, 2003. – 480 с.
22. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. – СПб.: Элби-СПб, 2003. – 287 с.
23. Туманова Л.Е., Коломиец О.В. Микроэкология влагалища и цервикального канала у беременных с патологией шейки матки // Здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 46-48.
24. Цвігун МВ. Невиношування вагітності – один із наслідків перенесених оперативних втручань на шийці матки у жінок репродуктивного віку // Здоровье женщины. – 2014. – № 8 (94). – С. 44-46.
25. Щербина М.О., Му'Авія Салем Насер Альмарадат. Нові шляхи оптимізації ведення жінок з істміко-цервікальною недостатністю // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф плюс, 2014. – С. 315-317.



С.І. Жук, д.м.н., професор, **В.М. Воробей-Вихівська**,
кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Поліморфізм генів системи гемостазу в жінок з передчасним зниженням овaріального резерву



С.І. Жук



В.М. Воробей-Вихівська

Впродовж останніх десятиліть тема планування сім'ї не втрачає актуальності як серед медиків, так і серед населення загалом. Доступність і широкий вибір методів контрацепції дозволяють жінкам раціонально будувати життя, свідомо підходити до материнства. У сучасному суспільстві дедалі популярнішою стає відстрочене материнство. Жінки все частіше відкладають планування вагітності на старший вік, вважаючи першочерговими завданнями соціальну реалізацію та забезпечення фінансової стабільності. Середній вік перших пологів в Україні збільшується. Так, у 2007 р. цей показник становив 22,3 року, а у 2012 р. досяг 26,5 року. З огляду на досвід європейських країн варто очікувати подальшого його зростання. Так, у багатьох країнах Європи жінки народжують вперше в середньому в 28-31 рік [8, 9].

Така ситуація має як плюси (достатнє матеріальне забезпечення дітей в сім'ї, психологічна зрілість батьків), так і мінуси. До останніх слід віднести накопичення соматичної патології, хронічних захворювань, природне зниження фертильності. Важливим фактором також є пізнє виявлення проблем репродуктивного здоров'я, що набуває особливої ваги в практиці лікаря-репродуктолога. Пацієнтки, що звертаються до клінік репродукції, як правило, мають тривалу історію захворювання та значний «стаж» безпліддя. Пізній початок планування вагітності, а також багаторічні обстеження та лікування призводять до того, що переважна більшість пацієнток звертаються до репродуктолога після досягнення 30-річного віку.

Отже, за нашими даними, 68% пацієнток клініки репродукції – жінки старші 30 років. Саме на четверте десятиліття життя жінки припадає період фізіологічного згасання фертильності, що пов'язано зі зменшенням кількості ооцитів у яєчниковій тканині та зниженням їх якості. Термін «овaріальний резерв» запропоновано Navot et al. у 1987 р. [6]. Сьогодні цим поняттям визначають кількість і якість фолікулів, що знаходяться в яєчниках. Для оцінки овaріального резерву використовують непрямі методи, а саме: підрахунок астральних фолікулів і визначення рівня ФСГ на 2-5-й дні менструального циклу та визначення рівня АМГ, що є сталим показником і не залежить від фази менструального циклу. Різке зниження овaріального резерву починається в середньому у віці 36 років. Різноманітні патологічні чинники, як ендогенні, так і екзогенні, призводять до того, що природний запас ооцитів вичерпується ще раніше. До таких чинників прийнято відносити перенесені хірургічні втручання на яєчниках, ендометріоїдні та дермоїдні кісти яєчників, хронічні запальні захворювання жіночої статевої системи, шкідливі звички й екологічну ситуацію. Тому репродуктологи часто стикаються з проблемою зниженого овaріального резерву та бідної відповіді на стимуляцію не тільки у жінок пізнього репродуктивного віку, а й у більш молодих пацієнток.

Особливий інтерес становить можливість генетичної детермінації об'єму овaріального резерву та швидкості його вичерпання, про що свідчить спадковий характер пізнього чи раннього настання менопаузи. Численні дослідження вказують на те, що більшість параметрів овaріального резерву збігаються з індивідуальним біологічним віком жінки [5] і можуть бути прогностичним маркером настання менопаузи. Так, група голландських авторів на основі популяційних досліджень створила модель, яка може передбачити можливе настання менопаузи за однократним визначенням АМГ. Так, якщо у жінки віком 37 років спостерігається низький рівень АМГ, то настання менопаузи у неї припадає на вік 41-44 роки, що на 7-10 років раніше, ніж у загальній популяції (51 рік), і навпаки, якщо у жінки віком 42 роки спостерігається високий рівень АМГ, то настання менопаузи в неї може припадати на вік 51-53 роки, що на 2 роки пізніше, ніж у загальній популяції [4, 7]. Оскільки настання менопаузи є прямим наслідком закінчення фолікулярного пулу, а спадковий характер тривалості менструальної функції та віку її згасання не викликає сумніву, то необхідність вивчення спадкового фактора в етіології передчасного виснаження овaріального резерву є очевидною.

Однак механізми передачі таких спадкових особливостей досі чітко не визначено. Вочевидь, науковий пошук варто проводити як у напрямі виявлення факторів, що визначають об'єм початкової закладки ооцитів, так і щодо вивчення генетичних особливостей, які могли б впливати на механізми витрати овaріального резерву впродовж життя. Це дослідження було сконцентровано саме в останньому напрямі.

Перспективним напрямом у наукових дослідженнях сьогодні стало вивчення порушень системи гемостазу в жінок, що проходять лікування безпліддя за допомогою IVF. Попередні дослідження показали, що у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом значно частіше, ніж у загальній популяції, зустрічається спадкова схильність до тромбофілії – поліморфізм генів системи гемостазу. У загальній клінічній практиці мають значення мутації генів протромбіну, V, VII та XIII факторів згортання крові, β-ланцюга фібриногену, інгібітора активатора плазміногену 1, інтегрину A2 та інтегрину B3. За даними наших попередніх досліджень, у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом достовірно частіше, ніж у загальній популяції, зустрічаються поліморфні варіанти генів та XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T) – 49,1%, β-ланцюга фібриногену (FGB: -455 G>A) – 58,2%, інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1: -675 5G>4G) – 74,5% та інтегрину A2 (ITGA2: 807 C>T) – 60%.

Таблиця. Частота виявлення поліморфізмів генів системи гемостазу в дослідній та контрольній групах

Вид мутації	Поширеність серед жінок з передчасним зниженням овaріального резерву, n=33			Поширеність серед жінок з нормальним овaріальним резервом, n=32		
	загалом у групі	у т.ч. гомозиготних	у т.ч. гетерозиготних	загалом у групі	у т.ч. гомозиготних	у т.ч. гетерозиготних
F2:20210 G>A	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
F5: 1691 G>A	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
F7: 10976 G>A	6 (18,1%)	0 (0%)	6 (18,1%)	8 (25,5%)	0 (0%)	8 (25,5%)
F13A1: 9G>T	18 (54,5%)	6 (18,2%)*	12 (36,3%)	14 (43,7%)	0 (0%)	14 (43,7%)
FGB: -455 G>A	21 (63,6%)	0 (0%)	21 (63,6%)	20 (62,5%)	4 (12,5%)	16 (50,5%)
PAI-1:-675 5G>4G	30 (90,9%)*	12 (36,3%)	18 (54,5%)	22 (68,7%)	6 (18,7%)	16 (50,7%)
ITG A2: 807 C>T	24 (72,7%)	9 (27,2%)	15 (45,4%)	24 (75,0%)	4 (12,5%)	20 (62,5%)
ITG B3: 1565 T>C	9 (27,2%)	0 (0%)	9 (27,2%)	8 (25,0%)	0 (0%)	8 (25%)

* p<0,05, точний критерій Фішера.

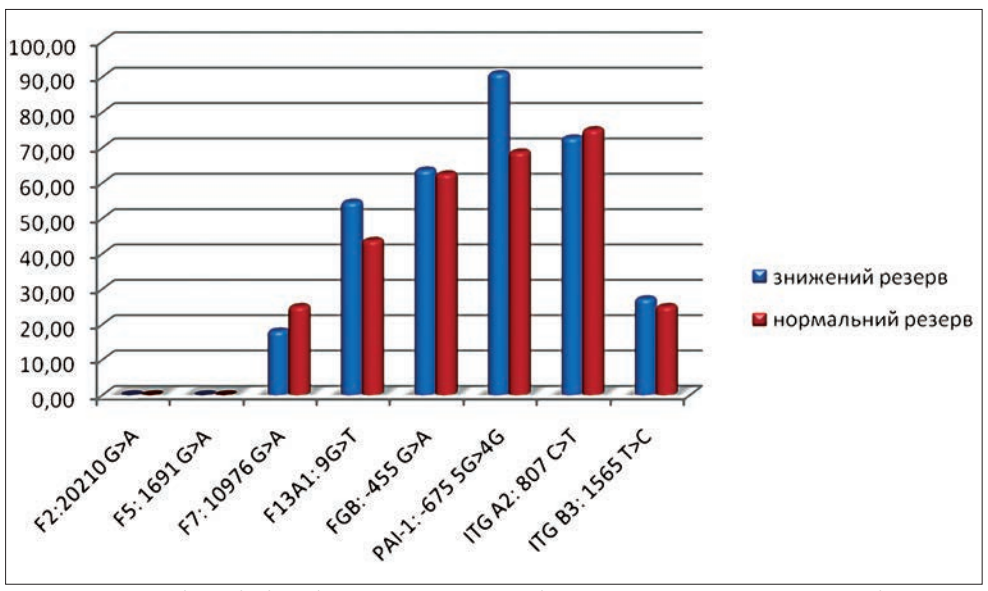


Рис. Частота поліморфізмів генів системи гемостазу в жінок з передчасним зниженням овaріального резерву та в жінок з нормальним овaріальним резервом

Порушення мікроциркуляції, зумовлене такою спадковою схильністю, може впливати як на ріст і рецептивність ендометрія, так і на фолікулогенез.

Мета цього дослідження – вивчення можливого впливу поліморфізму генів системи гемостазу на передчасне зниження овaріального резерву.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 65 жінок.

До групи дослідження увійшли 33 жінки віком від 27 до 36 років. Середній вік становив 27,07±0,29 року. Середня тривалість безпліддя, за свідченнями пацієнток, – 7,62±0,25 року. Первинне безпліддя було діагностовано у 24 жінок (72,7%), вторинне – у 9 (27,3%). При цьому пологів в анамнезі не було в жодної жінки, оскільки вагітності у 7 з них були позаматковими та у 2 – завершувалися самовільним перериванням на ранніх термінах. У всіх жінок було діагностовано передчасне зниження овaріального резерву.

До групи контролю увійшли 32 жінки такого ж віку з нормальним овaріальним резервом. Середній вік у контрольній групі становив 31,4±0,31 року, середня тривалість безпліддя – 6,03±0,21 року. У цій групі також переважало первинне безпліддя (24 жінки, 75%). Вторинне безпліддя спостерігалося у 8 жінок (25%), 4 з них мали в анамнезі пологи, що закінчилися народженням здорових дітей, та 4 – передчасне переривання вагітності на ранніх термінах.

До комплексу обстеження пацієнток було включено дослідження на поліморфізм генів системи гемостазу.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився за допомогою програми Statistica 5. Кількісні показники були представлені як середні ± стандартне відхилення. Категоріальні показники – як кількість пацієнтів у цій категорії (%). Частота виявлення мутацій генів системи гемостазу в дослідній та контрольній групах порівнювалася за критерієм Фішера.

Результати та обговорення

Найбільш суттєва відмінність у генотипах жінок двох груп була виявлена в частоті поширеності поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1: -675 5G>4G). Так, серед жінок з передчасним зниженням овaріального резерву ця мутація виявлялася у 90,9% випадків (у 30 жінок), тоді як серед жінок з нормальним овaріальним резервом її було виявлено в 68,7% випадків (22 жінки) (p<0,05). При цьому в дослідній групі дещо частіше, ніж у контрольній, фіксували гомозиготний варіант: 36,3% (12 жінок) проти 18,7% (6 жінок) відповідно (p>0,05). Частота виявлення поліморфізму гена

інтегрину А2 (ITGA2: 807 C>T) у дослідній та контрольній групах суттєво не відрізнялась і становила відповідно 72,7 і 75% (по 24 жінки в кожній групі) (p>0,05). Однак у дослідній групі частіше, ніж у контрольній, зустрічалися гомозиготи – 27,2 проти 12,5% (9 та 4 жінки відповідно). Поліморфізм гена фібриногену (FGB: -455 G>A) також виявлявся з майже однаковою частотою в дослідній та контрольній групах – 63,6 (21 жінка) та 62,5% (20 жінок) відповідно. При цьому в дослідній групі зустрічався лише гетерозиготний варіант, а в контрольній 4 (12,5%) жінки виявилися гомозиготними за цією мутацією (p>0,05). Поліморфізм гена інтегрину В3 виявлено в обох групах лише в гетерозиготному варіанті з приблизно однаковою частотою – 27,2 (9 жінок) та 25% (8 жінок) у дослідній та контрольній групах відповідно (p>0,05). Звертає на себе увагу також різниця в поширеності поліморфізму XIII фактора згортання крові в дослідній та контрольній групах 54,5 (18 жінок) проти 43,7% (14 жінок). При цьому в дослідній групі частота гомозиготної мутації становила 18,2% (12 жінок), тоді як у контрольній гомозиготи не зустрічалися (p<0,05). Поліморфізм генів протромбіну і V фактора згортання крові в обох групах не спостерігалися (табл., рис.).

Щоб пояснити роль спадкових особливостей функціонування системи гемостазу в передчасному виснаженні овариального резерву, варто згадати фізіологічні особливості оогенезу від формування первинного пулу фолікулів до овуляції.

Як відомо, міграція первинних статевих клітин з ентодерми жовточного мішка в гонади починається із 7-8-го тижнів вагітності, з 16-го тижня в яєчниках жінки визначаються ооцити. На 20-му тижні вагітності кількість статевих клітин сягає свого максимуму (близько 7 млн), після чого настає масивна атрезія фолікулів, і на час пологів їх залишається близько 1 млн. На момент менархе в яєчниках виявляється від 270 до 500 тис. фолікулів [5].У репродуктивному віці в яєчниках визначаються фолікули на різних стадіях розвитку. Зростання фолікулів від примордіальної стадії до овуляції домінантного фолікула залишається найважливішою частиною вивчення репродуктивної активності. За життя в жінки овулює близько 400 фолікулів, інші атрезуються. Зменшення кількості фолікулів шляхом атрезії відбувається зі швидкістю приблизно1 тис. фолікулів на місяць.

Зрозуміло, що для нормального функціонування гонад необхідне адекватне кровопостачання [4,7], яке пов'язане із системними й локальними коливаннями рівнів статевих гормонів. Однією з причин порушення формування закладки овариального резерву можуть бути особливості мікроциркуляції, пов'язані зі спадковою тромбофілією.

Формування жовтого тіла супроводжується фізіологічним крововиливом у порожнину фолікула, формуванням згустка крові та подальшим його розсмоктуванням за участю процесів фібринолізу. Після закінчення функціонування жовтого тіла на його місці утворюється біле, яке пізніше перетворюється в сполучнотканинний рубець. Отже, чим повільніше відбувається в організмі деградація фібрину, тим активнішими є процеси рубцювання й тим більший об'єм яєчникової тканини буде заміщено сполучнотканинними елементами. Як відомо, носії поліморфізма гена інгібітора активатора плазміногену 1 схильні саме до зниження фібринолітичної активності. Таким чином, генетично зумовлена особливість функціонування системи гемостазу може впливати на характер змін у тканині яєчника протягом онтогенезу. Ця гіпотеза потребує підтвердження дослідженнями на більших вибірках і подальшого поглибленого вивчення.

Водночас зниження концентрації XIII фактора згортання крові, що зумовлено поліморфізмом F13A1: 9G>T, сприяє більшому об'єму первинного крововиливу під час овуляції та на початкових етапах формування жовтого тіла. Очевидно, що у жінок з таким генотипом при кожній овуляції яєчникова тканина зазнає суттєвіших уражень. Слід наголосити, що значення в цьому випадку має тільки гомозиготний варіант поліморфізму.

Висновки

Питання етіології та патогенезу передчасного зниження овариального резерву залишається відкритим і потребує глибокого наукового підходу до його вирішення. Одним із можливих етіологічних факторів цього явища можуть бути генетично зумовлені особливості системи гемостазу, а саме: дисбаланс між процесами утворення фібрину та його деградація. Поліморфізм гена інгібітора активатора плазміногену 1 (PAI-1: -675 5G>4G), а особливо його гомозиготний варіант, із великою вірогідністю впливає на передчасне зниження овариального резерву.

Висока частота виявлення гетерозиготних поліморфізмів генів фібриногену, інтегрину А2 та XIII фактора згортання крові як у дослідній, так і в контрольній групах за відсутності суттєвих відмінностей між групами підтверджує роль цих мутацій у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом загалом, що узгоджується з результатами попередніх досліджень, і свідчить про відсутність їх очевидного впливу на передчасне зниження овариального резерву. Водночас гомозиготний варіант, поліморфізму F13A1: 9G>T вірогідно має патогенетичне значення для передчасного зниження овариального резерву.

Є потреба в подальших дослідженнях в цьому напрямі. Наразі ведеться робота зі збільшення дослідної та контрольної груп для підвищення точності результатів дослідження. Формування чіткого уявлення про роль і місце цих мутацій у патогенезі передчасного зниження овариального резерву, визначення поліморфізму PAI-1: -675 5G>4G та F13A1: 9G>T у молодих жінок дозволить останнім вчасно оптимізувати планування сім'ї.

Література

1. Жук С.І., Воробей-Вихівська В.М. Поширеність мутацій генів системи гемостазу у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом // Здоров'я жінки. – 2014. – № 7.
2. Зелінський О.О., Чумак З.В., Шаповал М.В. Овариальний резерв як прогностичний маркер визначення періоду настання менопаузи // Здоров'я України Тематичний номер. – Грудень 2011 р. – С. 14-15.
3. Стрєлко Г.В. Клінічне значення оцінки овариального резерву в жінок, які страждають на безпліддя // Здоров'я України. Тематичний номер. – Березень 2012 р. – С. 35-36.
4. DeVet A., Laven J.S., DeJong F. Anti-mullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. Fertil Steril. – 2002; 77: 357362.
5. Ennis S., Ward D., Murray A. Nonlinear association between CGG repeat number and age of menopause in FMR1 premutation carriers // Eur. J. Hum.Genet. – 2006. – Vol. 14. – P. 25-255.
6. Navot D., Rosenwaks Z., Margalioth E.J. Prognostic assessment of female fecundity. Lancet 1987; 2: 645-647.
7. Van Disseldorp J., Faddy M.J., Themmen A.P., de Jong F.H., Peeters P.H., van der Schouw Y.T., Broekmans F.J. Relationship of serum anti-mullerian hormone concentration to age at menopause. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jun; 93(6): 212934.
8. http://slovomame.ru/article/1022
9. Український центр соціальних реформ (УЦСР), Державний комітет статистики України і агентство «MacroInternational, Inc.». 2008. Медико-демографічне обстеження України 2007 року: Основні результати. Кальвертон, штат Меріленд, США: УЦСР і «MacroInternational, Inc.».



Науково-практична конференція з міжнародною участю

«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ`Я МОЛОДІ. ЕНДОКРИНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ»

Організатори: МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця,
кафедра акушерства та гінекології № 2

Захід внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, що проводяться в 2015 році МОЗ і НАМН України», за № 91.

ОСНОВНІ ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ

- Організаційні питання надання акушерсько-гінекологічної допомоги дівчаткам та підліткам
- Діагностика та лікування порушень менструальної функції в пубертаті та ранньому репродуктивному віці
- Хірургічна тактика за умов доброякісних новоутворень в підлітковому та ранньому репродуктивному віці
- Запальні захворювання в підлітковому та ранньому репродуктивному віці
- Ювенільне акушерство – психосоціальні аспекти
- Медичні проблеми ювенільного акушерства
- Ендокринні захворювання (цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, надниркових) в пубертатному та ранньому репродуктивному віці
- Нейроендокринні синдроми в пубертаті
- Метаболічний синдром в ранньому репродуктивному віці
- Питання контрацепції
- Патологія молочних залоз в пубертаті та ранньому репродуктивному віці

14 травня, 2015

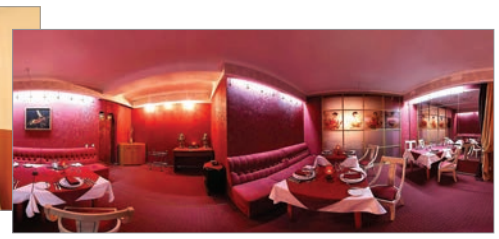
Місце проведення: **Київ, вул. Володимирська, 55**
Великий конференц-зал Академії Наук України
(станція метро «Золоті Ворота» або «Театральна»)

Відвідування безкоштовне. Реєстрація на сайті mediamed.com.ua
По закінченні конференції видається сертифікат.
+38(044) 374-5065, +38(097) 067-3905, info@mediamed.com.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Поєднати приємне з корисним запрошує готель-резорт «Озерний край»!





Острівець краси та спокою серед численних озер, райський куточок на Землі серед пахучих оксамитових трав, територія казкового відпочинку – так називають комплекс «Озерний край» місцеві та відвідувачі.

Ця база відпочинку розташована приблизно за 20 км та в 25 хвилинах їзди від м. Львова у мальовничому та затишному містечку Пустомити.

До послуг гостей:

- **зручні номери;**
- **вишукані страви національної та європейської кухні, що здивують навіть найвимогливіших гурманів;**
- **унікальне поєднання чудових краєвидів, створених природою, та сучасних технологій;**
- **насичена екскурсійна програма;**
- **допомога в організації святкових урочистостей та романтичних подій;**
- **різноманітні дитячі розваги;**
- **можливість скористатися спортивним майданчиком, сауною, набути досвіду зимової риболовлі, оволодіти тонкощами більярду та настільного тенісу;**
- **мінізоопарк.**

Готель-резорт **«Озерний край»** – не лише чудове місце для релаксу, а й прекрасний майданчик для бізнес-спілкування та налагодження ділових стосунків, проведення тренінгів, семінарів, круглих столів, майстер-класів і корпоративних заходів, адже тут наявні конференц-зали різних розмірів, необхідне додаткове обладнання (мультимедійний проектор, екран, DVD-програвач, фліпчарт та ін.), забезпечується якісне обслуговування кава-брейків та фуршетів. Для клієнтів розроблені спеціальні цінові пропозиції та знижки.

Хочете втекти від шаленого ритму мегаполісу? Відпочити з користю для душі та тіла? Владнати поточні робочі справи швидко та ефективно? Отримати європейський сервіс вищого ґатунку, не виїжджаючи за межі України? Це можливо!

Відвідайте готель-резорт **«Озерний край»** та переконайтесь на власні очі!

E-mail: restaurant@o-k.in.ua
ICQ: 685812181
+38 (032) 247-16-20
+38 (067) 341-85-97

Бронювання: reservations@o-k.in.ua
Готель-резорт «Озерний край»
81100, Львівська область,
м. Пустомити, вул. Ставкова, 60

О.А. Громова, О.А. Лиманова, И.Ю. Торшин, Н.В. Керимкулова, К.В. Рудаков, ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ; ФУПМ Московского физико-технического института

Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации

Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период и во время беременности – актуальный вопрос современного акушерства. Многочисленные клинические исследования, рандомизированные испытания и метаанализы указывают на эффективность приема препаратов фолиевой кислоты (особенно в составе поливитаминного комплекса Элевит Пронаталь с дозой фолиевой кислоты 800 мкг в 1 таблетке препарата, как это было показано в работах профессора А. Цейцеля) на ранних сроках беременности для снижения риска врожденных пороков развития (ВПР). В какой дозировке должны использоваться препараты фолиевой кислоты, для того чтобы защитные эффекты реализовались у большинства женщин?

Рассмотрим данный вопрос на примере дефектов нервной трубки (ДНТ). ДНТ включают анэнцефалию, мозговые грыжи, расщелины позвоночника и возникают вследствие неполноценного закрытия нервной трубки на 22-28-й день с момента зачатия. Встречаемость ДНТ варьирует от 1 до 6 случаев на 1000 новорожденных. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется примерно 324 тыс. случаев ДНТ.

По данным клинических исследований и метаанализов, для уменьшения риска ДНТ у каждой женщины к началу беременности уровень фолатов в крови должен быть оптимальным (не менее 906 нмоль/л фолатов в эритроцитах). Очевидно, что вопрос о наиболее эффективной защитной дозировке фолиевой кислоты не может не учитывать данные об оптимальных уровнях фолатов в эритроцитах.

Не менее важно отметить, что достаточная обеспеченность беременной фолиевой кислотой способствует не только профилактике ВПР плода, но и обеспечивает другие положительные воздействия на здоровье матери и ребенка. Например, анализ когорты пар мать-ребенок (n=1027) показал, что более высокое потребление фолатов, витаминов B_6 и B_{12} в период беременности и лактации снижает риск острого лимфобластного лейкоза у детей. Достаточное потребление фолатов также способствует снижению риска артериальной гипертензии (АГ), что чрезвычайно важно для нормального протекания беременности.

В настоящее время в научной литературе имеется около 40 тыс. статей в реферируемых медицинских журналах по исследованиям воздействий фолатов на различные аспекты физиологии человека, в том числе на беременность (более 7 тыс. статей). Исследовательский интерес к различным эффектам фолатов (в частности, к вопросам дозировки фолиевой кислоты) постоянно растет (рис. 1).

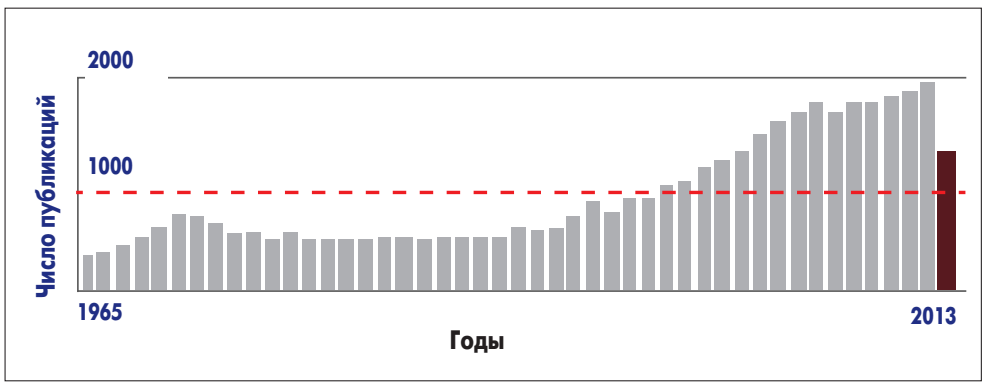


Рис. 1. Научные публикации по фолатам (1965-2013 гг., база данных PubMed) – более 1000 в год

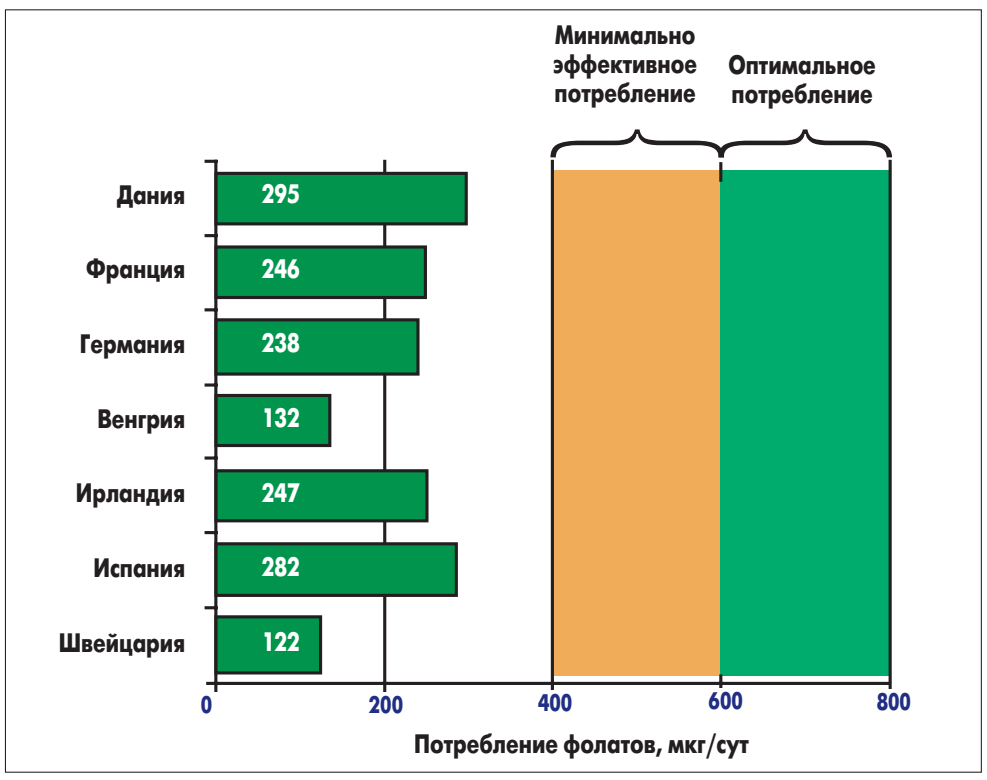


Рис. 2. Суточное потребление фолатов с пищей

600-800 мкг – оптимальное потребление при беременности, лактации и подготовке к зачатию.

Результаты

Был собран список из 1048 научных публикаций по клинической эффективности различных дозировок фолатов. Данные публикации были подвергнуты экспертному анализу, в результате которого были выделены наиболее релевантные публикации, цитируемые в настоящей статье. Далее рассмотрены сравнительная эффективность потребления фолатов в составе диеты и препаратов, динамика стабилизации уровней фолатов в плазме крови и эритроцитах при различных дозировках фолиевой кислоты, важнейшие вопросы о комплайенсе приема препаратов фолиевой кислоты и о так называемой «фортификации» продуктов питания. Рассматриваются дозозависимость эффективности защиты беременной от гипергомоцистеинемии и АГ, дозозависимые эффекты воздействия фолиевой кислоты на другие физиологические эффекты фолатов (уровни холина и бетаина) и общее соматическое здоровье женщины.

Потребление фолатов из диеты и препаратов: сравнительная эффективность

Дефицит диетарного потребления фолатов широко распространен даже в западных странах.

Исследование когорты женщин в Канаде (n=35 107), проведенное в 2004 г., показало, что только 18% женщин репродуктивного возраста потребляли 400 мкг/сут фолиевой кислоты. По данным комитета EFSA Евросоюза, во многих европейских странах уровни потребления фолатов с пищей оставляют желать лучшего: так, суточное потребление фолатов составляет менее 75% от минимально допустимого для здоровых женщин (400 мкг/сут) и не более 40-50% от оптимального уровня потребления (600-800 мкг/сут; рис. 2).

В целом, по данным доказательных исследований, прием препаратов фолиевой кислоты в сочетании с обогащенной фолатами диетой в период преконцепции существенно снижает риск развития расщелины губы и неба. Наибольшее снижение риска наблюдалось в группе матерей, рацион которых содержал более 200 мкг/сут фолатов и которые принимали препарат фолиевой кислоты (в составе мультивитаминного препарата или монопрепарат с дозировкой не менее 400 мкг/сут). В данной группе беременных риск рождения ребенка с пороком развития снижался почти в 4 раза (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,09-0,72) по сравнению с группами, в которых не проводился прием препаратов фолиевой кислоты.

Установлено существование дозозависимого эффекта диетарного потребления фолатов и снижения риска развития ДНТ. Анализ данных по когорте женщин (n=23 228) показал, что прием каждых дополнительных 500 мкг/сут фолатов с диетой и препаратами способствует снижению частоты встречаемости ДНТ на 0,8 случая на 1000 беременностей (95% ДИ 0,5-1,1). По сравнению с женщинами, принимавшими менее 150 мкг/сут фолатов, распространенность ДНТ среди женщин, потребляющих 150-399; 400-799; 800-1199 и >1200 мкг/сут фолатов, снижалась на 34; 30; 56 и 77% соответственно (корреляция, p=0,016).

В более ранних исследованиях (1980-е гг.) уже был установлен дозозависимый эффект воздействия диетарного потребления фолатов на профилактику ДНТ при приеме по крайней мере в течение первых 6 нед беременности. Например, сравнение данных группы женщин, родивших детей с ДНТ (n=144), и данных двух независимых контрольных групп (женщин, родивших детей без ДНТ) указало на достоверный защитный эффект более высокого потребления фолатов. По сравнению с квартилем самого низкого потребления фолатов более высокое их потребление снижало риск ДНТ на 28-84%. Так, при сравнении с первой контрольной группой скорректированные отношения шансов для 2-го, 3-го и 4-го квартилей потребления фолатов составили, соответственно, 0,72 (0,25-2,08); 0,37 (0,11-1,23) и 0,31 (0,10-0,97). Для 2-й контрольной группы были получены схожие результаты: скорректированное отношение шансов (ОШ) составило 0,44 (0,17-1,13); 0,34 (0,13-0,90) и 0,16 (0,06-0,49).

Тем не менее недавние исследования показали, что потребление фолиевой кислоты в составе препаратов является наиболее значимым предиктором концентраций фолатов в эритроцитах.

Обследование женщин репродуктивного возраста (n=1162; в возрасте 15-45 лет), проведенное в 2007-2009 гг. в Канаде, показало, что участницы, принимавшие препараты фолиевой кислоты (400 мкг/сут и более), в 2 раза реже имели субоптимальные уровни фолатов в эритроцитах (<906 нмоль/л) по сравнению с участницами, не принимавшими препаратов (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,24-0,92). В японском исследовании группы беременных (n=641) проводилась оценка потребления фолатов в составе диеты и препаратов на основе данных дневников диеты, собираемых

Продолжение на стр. 34.

Клінічно доведено, що прийом Елевіту

на 92% зменшує ризик розвитку дефектів нервової трубки*



*Czeizel AE. Primary Prevention of Neural-Tube Defects and Some Other Major Congenital Abnormalities // Paediatric Drugs November 2000, Volume 2, Issue 6, p. 437-449.

Реклама лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9996/01/01 від 01.08.2014. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

О.А. Громова, О.А. Лиманова, И.Ю. Торшин, Н.В. Керимкулова, К.В. Рудаков,
ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ; ФУПМ Московского физико-технического института

Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации

Продолжение. Начало на стр. 32.

в течение 6 лет (2003-2008 гг.). Только у пациенток, принимавших препараты фолиевой кислоты в дозировке 400 мкг/сут, было отмечено достоверное повышение уровней фолатов в сыворотке, в то время как потребление сбалансированной по фолатам диеты не оказывало влияния на увеличение концентрации фолатов в крови.

Динамика стабилизации уровней фолатов в плазме крови и эритроцитах при различных дозировках фолиевой кислоты

Общественная организация «Институт медицины» (ИОМ, США) является одним из лидирующих центров независимой медицинской экспертизы в этой стране и предоставляет тщательные и документально обоснованные систематические анализы по различным областям. Проведенный ИОМ экспертный анализ обеспеченности беременных фолатами показал, что дозировка 300 мкг/сут фолиевой кислоты является минимально допустимой для предотвращения фолатного дефицита у беременных.

Оказалось, что дозировки в 100 и 200 мкг/сут недостаточны для оказания сколько-нибудь заметного эффекта. Оптимальной дозировкой фолиевой кислоты для беременных является доза в 600 мкг/сут, так как именно при этой дозировке поддерживается достаточная концентрация фолатов в эритроцитах у беременных (не менее 906 нмоль/л).

В большинстве исследований по дозозависимым эффектам фолатов изучаются именно уровни фолатов в эритроцитах как наиболее информативный показатель снижения риска ДНТ и других ВПР. Прием препаратов на основе фолиевой кислоты способствует медленному накоплению фолатов в эритроцитах. В относительно краткосрочных исследованиях (менее 40 нед приема), особенно при использовании дозировок фолиевой кислоты не более 400 мкг/сут, не достигаются стабильные концентрации фолатов в эритроцитах. Увеличение дозировки и длительности приема фолиевой кислоты существенно ускоряет накопление фолатов в эритроцитах.

Во многих клинических исследованиях был подтвержден этот важный дозозависимый эффект. Данные рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований указывают на то, что время полувыведения фолатов из эритроцитов (T1/2) составляет 8 нед. Соответственно, по фармакокинетическим принципам можно оценить время достижения стабильных концентраций фолатов в эритроцитах. Например, для удержания колебаний концентрации в диапазоне не более 1% требуется курс приема фолиевой кислоты в течение времени, которое составляет ~5×T1/2, т. е. не менее 40 нед (естественно, при условии приема достаточных суточных доз фолиевой кислоты).

Подчеркнем, что дозирование фолиевой кислоты имеет принципиальное значение для быстрого накопления фолатов в эритроцитах. Сравнение приема фолиевой кислоты в дозах 140 (n=49) и 400 (n=48) мкг/сут проводилось в группах женщин репродуктивного возраста в течение 40 нед. В качестве конечной точки использовали достижение уровней фолатов в эритроцитах более 906 нмоль/л. Через 40 нед доза фолиевой кислоты в 400 мкг/сут соответствовала меньшей частоте встречаемости пациенток с субоптимальными уровнями фолатов в эритроцитах (т. е. менее 906 нмоль/л): 400 мкг/сут – 18%, 140 мкг/сут – 35%. В группе плацебо субоптимальные уровни фолатов составили 58% как в начале, так и в конце исследования. Тем не менее при приеме не только 140 мкг/сут, но и 400 мкг/сут фолиевой кислоты уровни фолатов в эритроцитах не достигли плато насыщения даже к 40-й неделе приема. Исследование эффектов приема фолиевой кислоты (1000 мкг/сут в течение 2 лет) в когорте пожилых участников (n=276) показало, что данная дозировка приводит к стабилизации уровней фолатов в эритроцитах (т. е. к достижению плато насыщения) только через 12 мес приема. Разница в 6 мес составила 1,78 мкмоль/л (95% ДИ: 1,62-1,95 мкмоль/л), 12 мес – 2,02 мкмоль/л (95% ДИ 1,85-2,18 мкмоль/л), 18 мес – 2,09 мкмоль/л (95% ДИ 1,92-2,27 мкмоль/л) 24 мес – 1,98 мкмоль/л (95% ДИ 1,18-2,15 мкмоль/л).

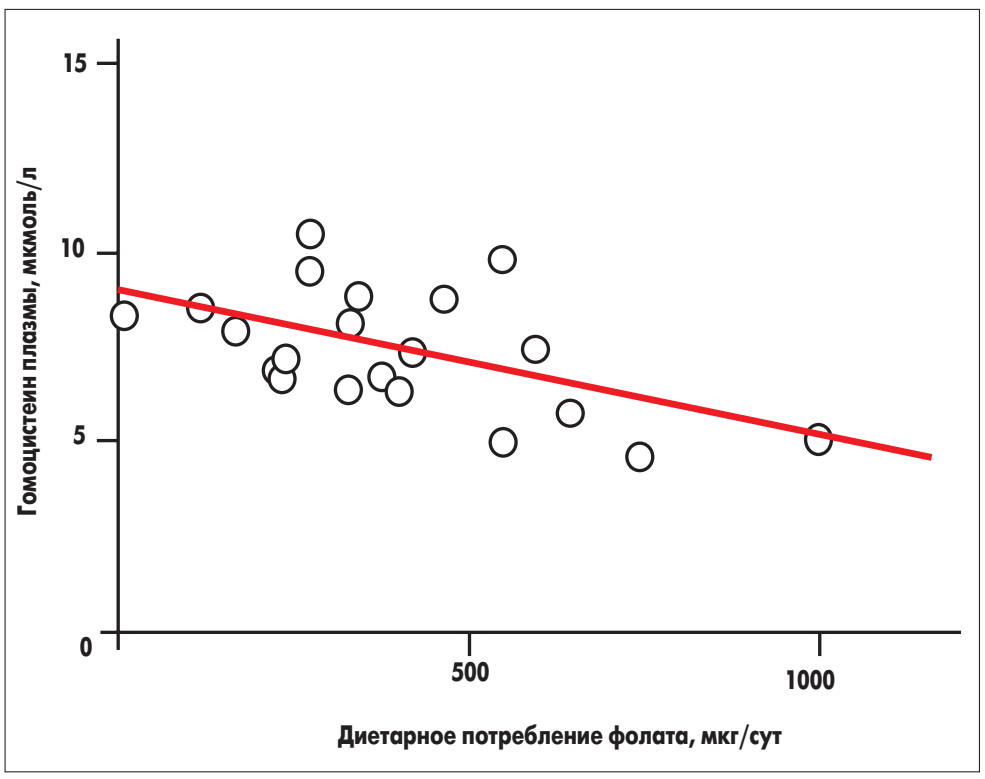


Рис. 3. Корреляция между потреблением фолатов с диетой и препаратами и уровнями гомоцистеина

Прием фолиевой кислоты в дозировке 800 мкг/сут в составе поливитаминных препаратов сокращает время достижения оптимального уровня фолатов в эритроцитах. Прием 800 мкг/сут женщинами в возрасте 18-35 лет позволил достичь уровней фолатов в эритроцитах более 906 нмоль/л уже через 4 нед приема, а дозировка в 400 мкг/сут была недостаточной для достижения этого уровня фолатов за то же время. Тем не менее плато уровней фолатов в эритроцитах не было достигнуто даже через 16 нед приема.

Потребление фолатов в дозе 800 мкг/сут по сравнению с дозировкой 400 мкг/сут приводит к достоверно более высоким уровням фолатов в эритроцитах. В группе женщин (n=32; 18-46 лет), придерживавшихся в течение 12 нед специальной диеты, потребление фолатов составило либо 400 мкг/сут (n=15) или 800 мкг/сут (n=17). Потребление 800 мкг/сут привело к уровням фолатов сыворотки на 67% выше (31±3 нмоль/л), чем потребление 400 мкг/сут (18,6±2,9 нмоль/л; p=0,005), а уровни фолатов в эритроцитах – на 33% выше (400 мкг/сут – 1172±75; 800 мкг/сут – 1559±70 нмоль/л; p=0,001).

Крупное исследование дозозависимых эффектов приема фолиевой кислоты было проведено в Китае.

При сборе данных для группы женщин детородного возраста (n=1108; 24-42 лет) был исходно определен глубокий гиповитаминоз по фолатам, находящийся на грани с авитаминозом (уровни фолатов в эритроцитах составили в среднем 590 нмоль/л, тогда как для профилактики ВПР необходимо достижение концентрации не менее 906 нмоль/л). Даже при условии такого глубочайшего дефицита фолатов уровень в 906 нмоль/л был достигнут на ранее чем через 3 мес непрерывного приема препаратов фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/сут.

Потребность женщины в фолатах во время лактации менее изучена, по сравнению с периодом беременности. Между тем, грудное молоко – единственный источник всех нутриентов (в том числе фолатов) для ребенка. В рандомизированном исследовании кормящих женщин (n=42) участницы получали 1000 мкг/сут фолиевой кислоты или плацебо в течение 6 мес. Стабилизация уровней фолатов в эритроцитах отмечена уже к концу 3-го месяца исследования. Через 6 мес значения фолатов в эритроцитах составили 840 нмоль/л (плацебо – 667 нмоль/л; p<0,05), а гемоглобина – 140 г/л (плацебо – 134 г/л; p<0,02). В то же время без приема фолиевой кислоты во время лактации отмечено снижение уровней фолатов в молоке с 224 до 187 нмоль/л и увеличение уровней гомоцистеина в плазме с 6,7 до 7,4 мкмоль/л (рис. 3).

Усвоение фолиевой кислоты и быстрота достижения оптимальных уровней фолатов в плазме крови и эритроцитах существенно зависят от массы тела. В исследовании здоровых добровольцев (187 мужчин и 129 женщин) участники принимали по 0; 50; 100; 200; 400; 600 или 800 мкг/сут фолиевой кислоты в течение 12 нед (n=38-42 чел. на каждую группу). Анализ собранных данных по уровням фолатов в крови показал, что использование массы тела как параметра регрессии объясняет до 70% вариации уровней фолатов в эритроцитах. Соответственно, нормы потребления фолиевой кислоты в идеале должны указываться не как фиксированное число (например, 400 мкг/сут, заведомо недостаточное для пациенток с повышенной массой тела и для беременных), а как потребление на килограмм массы тела (10 мкг/кг/сут и т.д.).

Таким образом, необходимый для конкретной пациентки репродуктивного возраста уровень потребления фолатов существенно зависит от массы и индекса массы тела. Крупномасштабное нутрициологическое исследование NHANES показало, что увеличение ИМТ у женщин репродуктивного возраста связано с более низким уровнем фолатов в сыворотке (p<0,001). Было подсчитано, что для достижения оптимального уровня кислоты в эритроцитах женщинам с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 необходимо принимать фолиевую кислоту на 350 мкг/сут больше, чем женщинам с ИМТ <20,0 кг/м^2.

О приверженности к приему препаратов фолиевой кислоты

Говорить об эффективности тех или иных доз фолиевой кислоты имеет смысл, только если пациентки действительно принимают препарат с фолиевой кислотой. Данный аспект представляет собой существенную проблему во всем мире и в большей степени в западных странах.

Изучение особенностей употребления добавок фолиевой кислоты в когорте беременных (n=782; Испания) указало на факторы, препятствующие достижению оптимального уровня потребления фолатов для профилактики ВПР. В данном исследовании среднее потребление фолиевой кислоты в период преконцепции составило 304 мкг/сут, причем только 19% обследованных принимали фолиевую кислоту к моменту зачатия, 30% – в первом триместре и 66% – во втором. Несоблюдение режима потребления фолатов (недостаточное потребление или, наоборот, передозировка фолатов – более 1000 мкг/сут) было более распространено среди таких женщин: мигранток, с низким уровнем образования, курильщиц, с незапланированной беременностью, не наблюдающихся регулярно у гинеколога, а также у тех, у которых уже есть дети.

Австралийское исследование осведомленности беременных о необходимости приема препаратов фолиевой

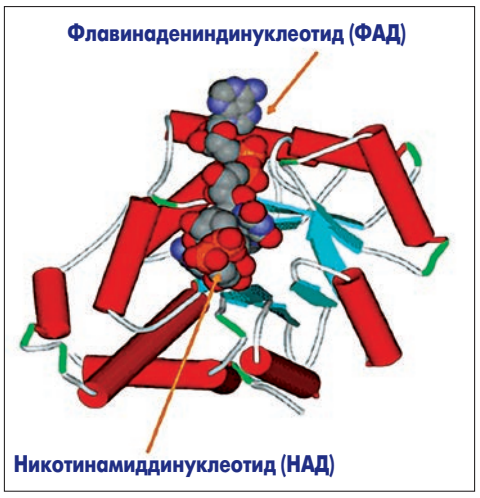


Рис. 4. Структура метилентетрагидрофолатредуктазы

кислоты до зачатия (в частности, в составе поливитаминных комплексов) для предотвращения пороков развития показало, что только 62% женщин были информированы о необходимости приема фолиевой кислоты до начала беременности. Среди женщин, которые впервые узнали о необходимости приема фолиевой кислоты уже во время беременности, были женщины более молодого возраста; имеющие первую беременность; состоящие в гражданском браке; не имеющие высшего образования; курящие, не занимающиеся физической культурой; не планировавшие свою беременность.

Однократное проведение компьютеризированного консультирования женщин репродуктивного возраста (n=446; 18-45 лет) о необходимости приема фолиевой кислоты для нутрициальной поддержки беременности достоверно увеличивало информированность пациенток и прием препаратов фолиевой кислоты в течение последующих 6 мес. Женщинам проводили 15-минутный компьютеризированный тест-консультацию и выдавали по 200 таблеток фолиевой кислоты. Через 6 мес в группе прошедших консультирование почти в 2 раза больше участниц помнили, что фолиевая кислота, во-первых, предотвращает врожденные дефекты развития (46 против 27%; ОШ 1,72; 95% ДИ 1,32-2,23), во-вторых, она наиболее важна на ранних сроках беременности (36 против 17%; ОШ 2,11; 95% ДИ 1,50-2,97). Кроме того, в группе прошедших компьютерное консультирование участниц в 1,5 раза чаще соблюдался режим регулярного приема фолиевой кислоты (32 против 21%; ОШ 1,54; 95% ДИ 1,12-2,13).

О фантоме «фортификации»

Следует отметить, что искусственное добавление синтетической фолиевой кислоты в продукты питания («фортификация») не является эффективным и безопасным методом восполнения фолатного дефицита у беременных. Во-первых, при такой практике содержание реально активных фолатов неизвестно и в существенной степени зависит от технологических условий приготовления пищи (температура выпечки хлеба, время варки макарон и др.). Во-вторых, при неограниченном потреблении таких «фортифицированных» продуктов питания может легко возникнуть передозировка синтетической фолиевой кислоты.

Анализ результатов повсеместно введенной в США обязательной «фортификации» всех мучных изделий показал, что при использовании так называемых «фортифицированных» продуктов уровень потребления фолиевой кислоты может в 2 раза превышать рекомендуемые уровни ее суточного потребления и увеличивает процент людей, которые потребляют синтетическую фолиевую кислоту в количествах выше верхнего допустимого уровня потребления (1000 мкг/сут).

В крупнейшем клинико-эпидемиологическом исследовании серии NHANES был проведен мониторинг эффектов «фортификации» продуктов питания фолиевой кислотой путем сравнения данных по США в периоды до введения «фортификации» (1988-1994 гг.) и после нее (1999-2010 гг.). Было установлено, что концентрации фолатов сначала показали резкое увеличение в первые годы «постфортификационного» периода, а в последующие годы было отмечено достоверное снижение (на 17% в сыворотке и на 12% в эритроцитах).

Этот крайне неожиданный феномен (снижение концентраций фолатов в крови при увеличенном потреблении фолиевой кислоты) может возникать вследствие блокировки метаболизма фолатов синтетической фолиевой кислотой (так называемый фолиевый парадокс, данная проблема подробно проанализирована в работе О.А. Громовой, И.Ю. Торшина и соавт.).

Синтетическая фолиевая кислота не является эндогенным метаболитом фолатов и поэтому крайне медленно перерабатывается в организме. Передозировка фолиевой кислоты, возникающая в результате употребления «фортифицированных» продуктов, перегружает и без того замедленные метаболические пути переработки фолатов и вызывает физиологический дефицит активных эндогенных фолатов.

Например, дигидрофолат (ДГФ), образующийся из избыточной синтетической фолиевой кислоты, является эффективным ингибитором фермента етилентетрагидрофолатредуктазы – основного фермента фолатного метаболизма (рис. 4). Ингибирование этого фермента ведет к ослаблению интенсивности биотрансформаций в цикле фолатов и, следовательно, приводит к дефициту активных фолатов, которые накапливаются в эритроцитах и необходимы для профилактики ВПР.

Передозировка фолиевой кислоты (прием более 1000 мкг/сут), возникающая в результате «фортификации» продуктов питания, может быть достаточно опасна, может стимулировать пролиферативные процессы и способствовать набору избыточной массы тела (рис. 5).



Рис. 5. Эффекты избытка и недостатка потребления фолиевой кислоты

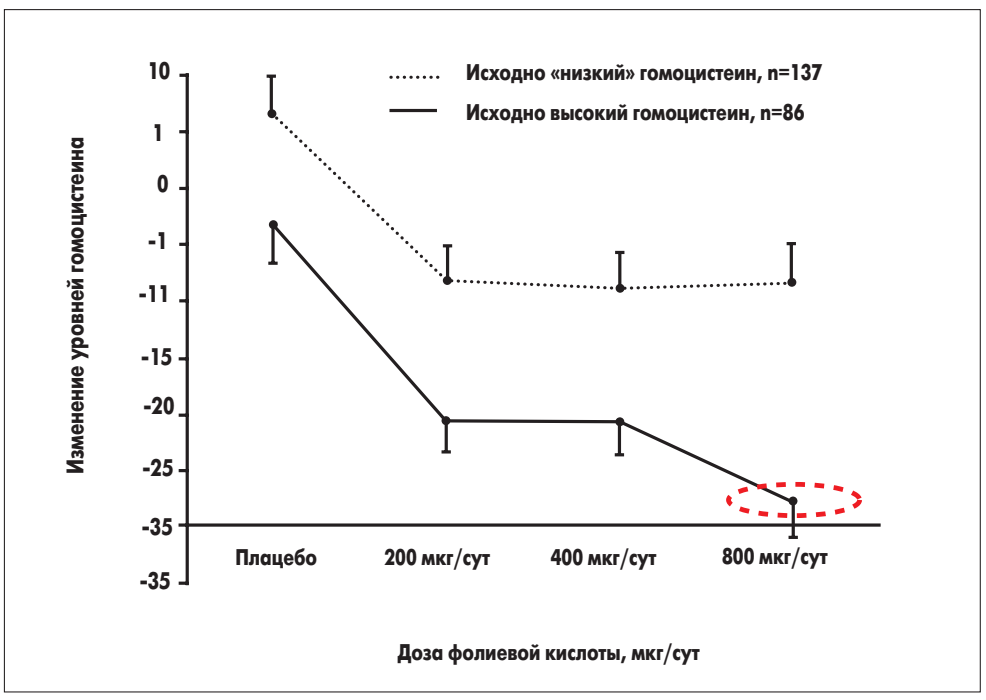


Рис. 6. Отклик гомоцистеина на прием фолиевой кислоты в течение 26 нед у пациентов с ИБС и в группе здоровых добровольцев

Эффективность защиты от гипергомоцистеинемии

Как известно, гомоцистеин является побочным продуктом фолатного метаболизма. При дефиците фолатов уровни гомоцистеина в плазме крови возрастают. Гомоцистеин стимулирует воспаление и дисфункцию эндотелия сосудов, поэтому его часто называют «сосудистым ядом» и говорят об «обезвреживании» гомоцистеина. Повышение гомоцистеина во время беременности нарушает инвазию трофобласта, провоцирует невынашивание беременности и возникновение преэклампсии.

Положительные эффекты приема достаточных доз фолатов на снижение уровней гомоцистеина у пациенток с повышенными уровнями гомоцистеина (женщины в возрасте 18-35 лет, гомоцистеин более 10 мкмоль/л) отмечаются уже в течение нескольких недель после начала приема. В 4-недельном плацебо-контролируемом исследовании эффективности диеты, обогащенной проверенными продуктами с высоким содержанием природных фолатов, среднее потребление фолатов увеличилось с 263 мкг/сут (95% ДИ 225-307) до 618 мкг/сут (95% ДИ 535-714). В результате среднее увеличение уровней фолатов в сыворотке составило 37% (15-63%), гомоцистеин достоверно снизился с 12,0 мкмоль/л (95% ДИ 10,9-13,3) до 11,3 мкмоль/л (95% ДИ 10,2-12,5), но не достиг нормальных значений.

Дефицит фолатов ассоциирован не только с патологиями беременности, но и с целой группой соматических фолатзависимых заболеваний (например, сердечно-сосудистых). Более высокая дозировка фолиевой кислоты способствует более выраженному снижению уровней гомоцистеина в группе пациентов с ишемической болезнью сердца (n=101; контроль n=71). Сравнение эффектов приема фолиевой кислоты в дозировках 200; 400 и 800 мкг/сут в течение 6 мес показало эффективность дозировки 800 мкг/сут – снижение гомоцистеина увеличивалось в ответ на повышение дозы фолиевой кислоты: 200 мкг/сут (-20,6%); 400 мкг/сут (-20,7%) и 800 мкг/сут (-27,8%) (рис. 6).

В рандомизированном исследовании группы пожилых участников в возрасте 60-90 лет (n=133; 70% женщин) пациенты получали 0; 100; 400; 1000 или 2000 мкг/сут фолиевой кислоты в течение 6 нед. Отмечено дозозависимое снижение уровней гомоцистеина с увеличением дозы фолиевой кислоты (p=0,06).

Клинические исследования указали на существование минимальной дозы фолиевой кислоты, необходимой для сколько-нибудь эффективного снижения концентраций гомоцистеина в крови. В рандомизированном исследовании дозозависимого эффекта фолиевой кислоты на уровни гомоцистеина в плазме крови (n=316) участники в течение 12 нед ежедневно получали фолиевую кислоту в дозировках 0 (плацебо); 50; 100; 200; 400; 600 или 800 мкг/сут. В результате было установлено, что потребление фолиевой кислоты в дозировке 392 мкг/сут является минимальной дозой, при которой отмечается достоверное снижение уровней гомоцистеина в среднем на 22% (рис. 7).

Дозозависимые эффекты фолиевой кислоты на концентрацию гомоцистеина в крови были подтверждены в метаанализе 25 рандомизированных контролируемых исследований (n=2596).

Потребление фолиевой кислоты в дозах 200; 400; 800; 2000 и 5000 мкг/сут было связано со снижением гомоцистеина на 13% (95% ДИ 10-16%), 20% (17-22%), 23% (21-26%), 23% (20-26%)

Продолжение на стр. 36.

О.А. Громова, О.А. Лиманова, И.Ю. Торшин, Н.В. Керимкулова, К.В. Рудаков,
ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава РФ; ФУПМ Московского физико-технического института

Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации

Продолжение. Начало на стр. 32.

и 25% (22-28%) соответственно. Дополнение фолиевой кислоты витамином B_{12} приводило к дополнительному снижению гомоцистеина на 7% (95% ДИ: 4; 9%). Таким образом, по данным доказательной медицины, дозировка фолиевой кислоты в 800 мкг/сут столь же эффективна, как и более высокие дозировки в 2000 и 5000 мкг/сут.

Снижая уровень гомоцистеина, фолаты осуществляют важное положительное влияние на функцию эндотелия и профилактируют риск развития АГ. В крупномасштабном клинико-эпидемиологическом исследовании здоровья медсестер Nurses' Health Study II (n=93 803; женщины в возрасте 27-44 лет) в течение 8 лет наблюдений было выявлено 7373 случая заболевания АГ. После поправок на предикторы было установлено, что у женщин репродуктивного возраста, которые потребляли по меньшей мере 1000 мкг/сут фолатов (диета + препараты), риск развития АГ был в 2 раза ниже по сравнению с теми, кто потреблял менее 200 мкг/сут фолатов (относительный риск 0,54; 95% ДИ 0,45-0,66; p<0,001). Снижение абсолютного риска составило около 8 случаев на 1000 человек в год (6,7 и 14,8 случая соответственно). Среди женщин, которые не принимали фолиевую кислоту в составе специальных препаратов, потребление фолатов с продуктами питания даже в количествах более 400 мкг/сут не влияло на риск АГ. Антигипертензивный эффект фолатов в дозе 800 мкг/сут наиболее выражен у пациенток моложе 35 лет с ИМТ менее 25 кг/м² (рис. 8; 9).

Воздействие на другие физиологические эффекты фолатов: холин, бетаин

Фолатный метаболизм играет важную роль прежде всего в эпигенетических процессах, т. е. изменениях экспрессии генов, осуществляемых вследствие метилирования ДНК и изменения структуры хроматина. Метилирование ДНК происходит при участии специального субстрата – SAM (S-аденозилметионин), который метилирует последовательности ДНК посредством ДНК-метилтрансфераз.

S-аденозилметионин синтезируется при участии различных форм активных фолатов, поэтому нарушения фолатного метаболизма приводят к измененным состояниям метилирования ДНК и, таким образом, к нарушениям пластичности клеток эмбриона и формированию пороков развития плода. Биотрансформации неактивной фолиевой кислоты в активные фолаты осуществляются рядом ферментов и взаимосвязаны с метаболизмом холина и бетаина. Соответственно, эффекты фолатов на организм беременной и плода можно отслеживать по влиянию не только на их уровни, но и уровни соответствующих метаболитов – бетаина и др.

Метаболизмы холина и фолиевой кислоты взаимосвязаны. В исследовании здоровых женщин репродуктивного возраста (n=43; 18-45 лет) участницы сначала придерживались диеты с низким содержанием фолатов (135 мкг/сут) в течение 7 нед с последующей рандомизацией на прием 400 или 800 мкг/сут фолатов в течение 7 нед. При потреблении фолатдефицитной диеты снизились уровни фосфатидилхолина (p=0,001) и сфингомиелина (p=0,009). Увеличение уровней фосфатидилхолина при приеме фолатов с пищей происходило в ответ на прием 800 мкг/сут (p=0,03), но не 400 мкг/сут (p=0,85).

Двойное слепое рандомизированное исследование различных доз фолиевой кислоты (0-800 мкг/сут) в группе пожилых участников (n=308; 50-75 лет) показало дозозависимое увеличение уровней бетаина (p=0,018), причем максимальное увеличение (15%) наблюдалось при дозировках более 400 мкг/сут.

Кросс-секционный анализ когорты женщин (n=1477) показал, что уровень гомоцистеина был на 8% ниже при самом высоком квинтиле потребления холина и бетаина (тренд; p=0,07), причем ассоциация между гомоцистеином и холином была более выражена у женщин с потреблением фолиевой кислоты менее 400 мкг/сут (p=0,03).

Таким образом, данные клинических исследований позволяют утверждать, что фолиевая кислота в дозе 800 мкг/сут достоверно повышает синтез бетаина и осфатидилхолина, которые являются маркерами активности фолатного метаболизма.

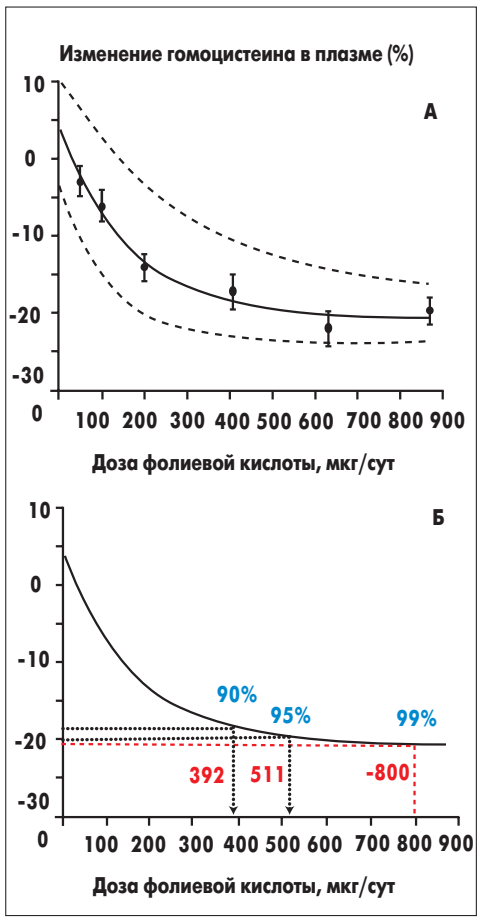


Рис. 7. Процент изменений гомоцистеина плазмы после 12 нед приема различных доз фолиевой кислоты

Штрих-пунктирные линии указывают на границы 95% доверительного интервала. На рисунке Б прерывистые линии обозначают минимальные дозы фолиевой кислоты, необходимые для достижения 90% эффективности в снижении гомоцистеина

Дозировка фолатов и соматическое здоровье женщины

Крупномасштабный анализ когорты женщин (n=62 739) показал, что адекватное потребление фолатов важно для профилактики рака грудной железы. Сравнение пациенток в самом низком (менее 296 мкг/сут) и самом высоком квинтиле (более 522 мкг/сут) потребления указало на 22% снижение риска заболевания даже после поправок на вмешивающиеся факторы (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,67-0,90; p=0,001).

Метаанализ исследований потребления фолатов и риска колоректального рака (13 исследований; n=725 134; 5720 случаев рака) показал, что после поправок на комплекс вмешивающихся факторов более высокое потребление фолатов (диета + препараты) снижало риск заболевания в среднем на 15% (0,85; 95% ДИ 0,77-0,95). Увеличение общего потребления фолатов на каждые 100 мкг/сут приводило к снижению риска в среднем на 2%.

Достаточное потребление фолиевой кислоты приостанавливает процесс потери слуха. В аудиометрическом исследовании участники (n=728) ежедневно принимали фолиевую кислоту (800 мкг/сут) или плацебо в течение 3 лет. Измерение порогов слуха на разных частотах показало, что прием 800 мкг/сут фолиевой кислоты улучшал слух в диапазоне низких частот по сравнению с группой плацебо (p=0,020).

Заключение

Исследовательский интерес к вопросам эффективности и безопасности различных дозировок фолиевой кислоты (100; 200; 400; 800 и более мкг/сут) и длительности курса приема фолатов (2 нед, 1 мес, 2 мес, 3 мес, 6 мес, 12 мес, 24 мес и т.д.) с целью максимально эффективной профилактики ВПР постоянно растет. В настоящее время бытует ошибочное мнение, что профилактическая доза фолатов, составляющая 100-400 мкг/сут, вполне достаточна для эффективной профилактики ВПР для всей популяции беременных, в том числе у тех, кто принимал оральные контрацептивы, имеет повышенную массу тела и др. Также ошибочно считают, что фолаты необходимы только в первые недели беременности (например, только до 28-го дня беременности). Прием поливитаминных препаратов с фолиевой кислотой во время лактации способствует насыщению фолатами молока и, соответственно, оптимальному процессу развития организма новорожденного.

Приводимые в настоящей работе результаты клинико-эпидемиологических исследований, выполненных в разных странах и даже континентах, свидетельствуют о том, что дозировки фолиевой кислоты от 100 до 400 мкг/сут явно недостаточны как для здоровых женщин, так и для женщин с повышенным риском дефицита фолатов: пациенток с повышенным ИМТ (более 25-30 кг/м²); страдающих АГ, гипергомоцистеинемией; употребляющих алкоголь и лекарственные препараты, нарушающие обмен фолатов, молодых женщин со второй и более беременностью. В то же время для наиболее эффективной профилактики ВПР и фолатзависимых заболеваний необходимо принимать фолиевую кислоту в дозе 800 мкг/сут в составе поливитаминных препаратов, начиная с преконцепции (лучше в течение 6-9 мес до наступления беременности), затем в течение всей беременности и периода лактации «до последней капли молока».

Список литературы находится в редакции.

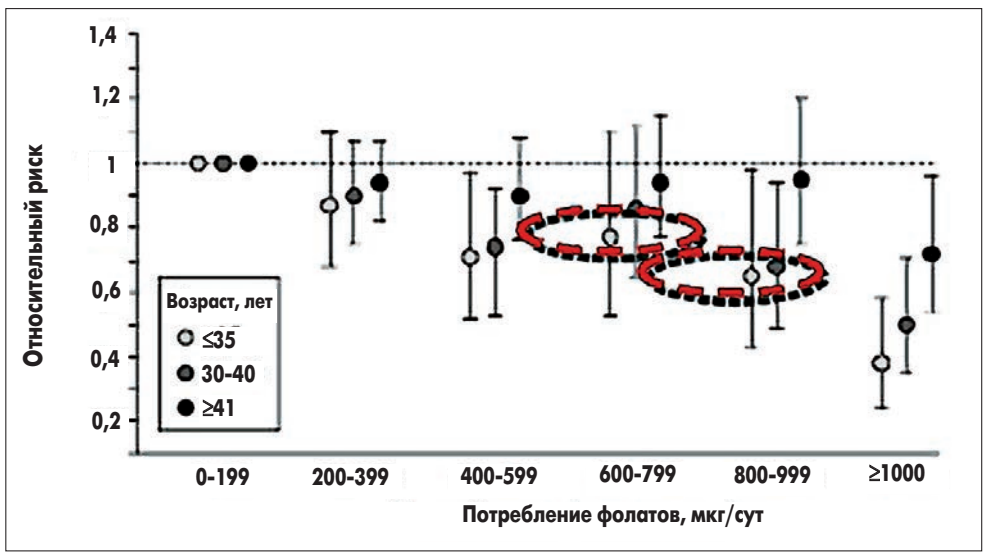


Рис. 8. Антигипертензивный эффект фолатов 800 мкг/сут наиболее выражен у пациенток моложе 35 лет

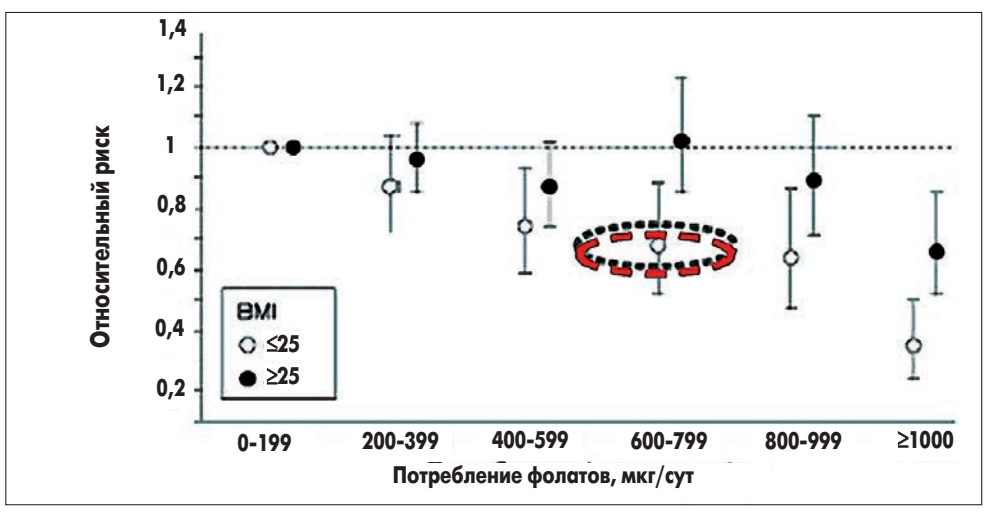


Рис. 9. Антигипертензивный эффект фолатов 800 мкг/сут наиболее выражен у молодых пациенток с ИМТ <25 кг/м²

К вопросу о роли магния при беременности



В.И. Медведь

Беременность – это состояние длительной физиологической адаптации организма женщины, которая необходима для удовлетворения потребностей растущего плода. При физиологически протекающей беременности наблюдаются определенные изменения всех видов обмена, в том числе и минерального. В частности, изменяется обмен такого элемента, как магний, потребность в котором возрастает в 2-3 раза. Магний – один из распространенных и необходимых компонентов внутренней среды организма.
Гипомагниемия при беременности обусловлена потребностью обеспечения полноценного роста и развития плода, а также усиленным выведением магния почками. Существенную роль в развитии гипомагниемии играют рвота в ранние сроки беременности и заболевания органов пищеварения.
Первое назначение магния было проведено французским акушером М. Бертраном для снятия судорог при эклампсии в 1906 г. Основными причинами применения магния у беременных все это время были невынашивание и эклампсия.

О значении магния для организма беременной и о препаратах магния, применяющихся в акушерско-гинекологической практике, мы беседовали **с руководителем отдела внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», членом-корреспондентом НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Владимиром Исааковичем Медведем.**

Что можно сказать о дефиците магния у беременных и основных его проявлениях, исходя из современных данных?

– Беременность – это полидефицитное состояние, потенциально или действительно. Данное положение связано с очевидной причиной – ростом потребности во многих нутриентах при беременности. Разовьется ли тот или иной дефицит, будет ли латентным или достигнет клинически значимого уровня, зависит от двух факторов – подготовленности организма женщины к беременности и ее питания непосредственно во время беременности.

Поскольку тема нашей сегодняшней беседы – магний и его дефицит, скажу сразу, что этот микроэлемент является жизненно важным, одним из наиболее распространенных в организме и не без оснований считается «женским».

Магний находится преимущественно в костях, мышцах и нейронах. Совсем малое его количество (примерно 1% от всего, содержащегося в организме) находится в плазме крови, причем чуть больше половины – в свободной ионизированной форме, остальная часть – в виде цитрата и фосфата, связанных с альбумином. Важно знать, что нормальное содержание Mg^{2+} в плазме (0,75-1,0 ммоль/л) не является гарантией отсутствия дефицита магния в тканях. Суточная потребность женщины во время беременности в магнии возрастает почти в полтора раза и составляет 360-400 мг.

Недостаточное поступление магния с пищей или усиленное его выведение приводит к развитию дефицита, что чревато судорогами (в первую очередь икроножных мышц) и сердечными аритмиями, которые весьма часто наблюдаются у беременных. Кроме того, по некоторым данным, с дефицитом магния связаны плацентарная дисфункция, задержка внутриутробного развития плода, преэклампсия. Известно, что при недостатке магния в организме беременных в большей степени развиваются «растяжки» кожи – striae gravidarum.

Отмечу, что наиболее богаты магнием цельные злаки, семечки, бобовые, зелень, орехи, некоторые сорта рыбы.

Когда лучше начинать применение препаратов магния у беременных и какова длительность терапии?

– Показано, что дефицит магния при беременности развивается постепенно, достигая максимальной степени при отсутствии профилактики к 34-38 нед. Поэтому, если мы подозреваем магниевый дефицит, например в случае неполноценных по составу продуктов питания, начинать прием лекарственных магнийсодержащих препаратов целесообразно с 13-14 нед. Разумеется, в случаях гипомагниемии или при наличии клинических проявлений магниевого дефицита лечение следует начинать сразу, даже в первом триместре беременности. Вопрос о длительности применения сложнее. Есть немало апологетов непрерывного приема магния на протяжении всей беременности. Такой подход обосновывают тем, что «80% беременных имеют скрытый или явный дефицит магния», а также аргументируют исключительной полезностью и безопасностью этого микроэлемента в период беременности. Я думаю, что это все-таки излишне агрессивная тактика. Не существует достаточных научных оснований для назначения препаратов магния всем без исключения женщинам на весь срок беременности. Можно отметить, что неопределенно длительный прием магния не вреден.

С какой целью беременным можно применять магния оротат (Магнерот)?

– Биодоступность органических солей магния на порядок выше по сравнению с неорганическими. Поэтому для приема внутрь рекомендуются только органические соединения магния, их не так мало, и каждое имеет свои особенности. Магния оротат предпочтителен для беременных, у которых высока вероятность синдрома задержки роста плода, а именно: у пациенток с артериальной гипертензией (в том числе гестационной) и гломерулонефритом, представляющими собой факторы риска развития преэклампсии. За счет остатка оротовой кислоты, обладающей отчетливым анаболическим действием, магния оротат может предотвратить развитие указанного синдрома или снизить степень его тяжести. Некоторые клинические наблюдения нашего отделения дают основания для подобного утверждения, однако необходимы дальнейшие специально спланированные контролируемые исследования.

При каких состояниях рекомендовано назначение магния сульфата в акушерстве?

– В акушерстве сульфат магния для парентерального введения имеет довольно широкую терапевтическую нишу. Он традиционно используется в качестве токолитического средства в случаях риска преждевременных родов; для профилактики эклампсии у беременных с тяжелой преэклампсией, а также купирования судорожного припадка, обусловленного эклампсией. Причем доказано, что в двух последних случаях сульфат магния – наиболее эффективное средство среди всех существующих. Доказательная база обширная и самого высокого уровня.

Можно ли использовать магния сульфат для профилактики преждевременных родов и детского церебрального паралича (ДЦП) у детей? Существует ли доказательная база эффективности применения магния сульфата при данных патологиях (зарубежные исследования)? Какова схема терапии?

– Верно, сульфат магния действительно оказался эффективным для профилактики ДЦП у недоношенных детей. На эту тему существует Кокрановский обзор. С момента его опубликования антенатальное внутривенное введение сульфата магния беременной, у которой начались преждевременные роды, является стандартом. Важность такого введения тем больше, чем меньше гестационный возраст. Схема введения препарата в случаях преждевременных родов идентична таковой при тяжелой преэклампсии: 4 г болюсом, затем инфузия со скоростью 1-2 г/час. Нельзя сказать, что сульфат магния гарантирует предупреждение ДЦП у недоношенных детей, но на сегодня – это единственное средство, способное статистически значимо уменьшить частоту данного неизлечимого заболевания.

В чем отличие отечественной магнезии от Кормагнезина?

– С тех пор как в Украине появился немецкий Кормагнезин®, мы в своем отделении широко его используем. Это тот же сульфат магния, но в более удобной для нас дозировке. На фармацевтическом рынке представлен только 25% сульфат магния отечественного производства, в то время как Кормагнезин® – 20 и 40%. В обоих случаях объем ампул – 10 мл, таким образом, содержание сухого вещества в Кормагнезине составляет 2 и 4 г. Если мы берем 2 ампулы 20% концентрации или одну – 40%, то получаем болюсную дозу, которая рекомендована для первого введения. Важно и то, что препарат из Германии – это традиционно высокое качество и безусловное соблюдение стандартов GMP.

Подготовила ***Наталия Карпенко***



Ю.В. Давыдова, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Клинико-патогенетическое обоснование выбора препарата для коррекции железодефицита и лечения железодефицитной анемии при беременности в клинике экстрагенитальной патологии



Ю.В. Давыдова

На сегодня ни у кого не вызывает сомнений постулат, что провести эффективную терапию железодефицитной анемии (ЖДА) без применения препаратов железа невозможно, однако правильный выбор препарата железа все еще активно дебатируется. В последние годы выпускаются новые препараты железа как для перорального, так и для парентерального введения, в той или иной мере отвечающие следующим требованиям: эффективность в лечении ЖДА, низкая токсичность, безопасность, минимум побочных эффектов.

Исторически в течение долгого времени лечение ЖДА проводилось препаратами неорганических солей железа (преимущественно сульфатами), в течение определенного периода лечение сульфатами железа считалось чуть ли не золотым стандартом, несмотря на существенную частоту побочных реакций.

Рассмотрим метаболизм солевых препаратов железа, представляющий собой многоступенчатый биохимический процесс.

Итак, всасывание железа из сульфатов железа происходит в результате пассивной диффузии соответственно градиенту концентрации, что является неконтролируемым процессом и характеризуется высокой скоростью и дозозависимостью. Основным возможным клиническим последствием на данном этапе является потенциальный риск отравления вследствие передозировки. На втором этапе также в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) происходит диссоциация солей, приводящая к желательным и нежелательным, явлениям, таким как быстрое поступление солей железа в кровь (из-за низкой молекулярной массы) и выделение с фекалиями остатков невсосавшегося железа. Клинически нежелательной реакцией является местное раздражение слизистой оболочки ЖКТ, выражающееся в жалобах на вздутие кишечника, тошноту, рвоту, запоры или понос. На третьем этапе, также происходящем в ЖКТ, протекает реакция окисления (переход Fe^{++} в Fe^{+++}), которая сопровождается формированием свободных радикалов (оксидантный стресс – ОС), активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), что оказывает прямое токсическое действие на гепатоциты, а это при передозировке сульфатами может привести к поражению внутренних органов (вплоть до полиорганной недостаточности). При тщательном анализе происходящего становится понятно, что быстрое всасывание железа при применении сульфатов чревато неконтролируемым поступлением его в кровь, что делает возможным развитие передозировки и отравления организма даже в терапевтических дозировках препарата [1, 3].

Принципиально новым в фармакологии стало создание препарата по прототипу молекулы ферритина с атомами Fe^{+++} в виде трехвалентной гидроокиси железа с полимальтозой. Опыт почти тридцатилетнего использования железа (III) на основе гидроксид-полимальтозного комплекса (ГПК) показал его высокую эффективность при значительно более низкой частоте побочных эффектов (табл.). Объясняется это активным всасыванием железа из данного комплекса, что является процессом, полностью контролируемым организмом, т.е. исключается передозировка препарата. Кроме этого, тотально отсутствует этап окисления (переход Fe^{++} в Fe^{+++}) с высвобождением электронов, образованием свободных радикалов, активацией ПОЛ, что приводит к цитотоксическому эффекту [2, 4].

Что такое ОС и какова его роль при беременности

ОС рассматривается как многокомпонентный процесс, включающий совокупность структурно-функциональных изменений биополимеров, биомембран, метаболических сдвигов на уровне клеток, тканей и всего организма в целом, индуцированных высоким уровнем активных форм кислорода (АФК), свободных радикалов, а также мембрано- и цитотоксических продуктов перекисного окисления биомолекул.

Реализация ОС происходит в результате дисбаланса между активностью реакций образования АФК, свободных радикалов, активации ПОЛ и противорадикальных процессов, зависящих от состояния системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [5].

Принимая во внимание тот факт, что ОС характерен для многих критических состояний и болезней человека, включая заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, нейродегенеративные болезни, гипоксические и токсические повреждения органов и тканей, иммунодефицит, острый респираторный дистресс-синдром, острую и хроническую почечную недостаточность, гинекологические заболевания и развитие преэклампсии, становится понятным поиск оптимальных препаратов для лечения ЖДА в клинике экстрагенитальной патологии.

Кроме того, на выбор препарата для лечения ЖДА и коррекции железодефицита (ЖД) в клинике экстрагенитальной патологии влияет и необходимость учета сочетаемости препарата железа с рядом медикаментов, применяемых для достижения контроля над основным заболеванием или минимизации его осложнений. Так, необходимо разделить прием препарата железа с ацетилсалициловой кислотой, рядом антигипертензивных медикаментов, антиаритмиков, антибиотиков, что особо осложняется при кратности приема этих препаратов 2-3 раза в день. Поэтому именно в группе беременных с тяжелой соматической патологией необходимо использование железа (III) ГПК, на усвояемость которого не влияет прием других медикаментов и необходимость сочетания с приемом пищи.

В клинике экстрагенитальной патологии особое внимание необходимо уделить формированию тяжелой преэклампсии, так как имеются убедительные аргументы в пользу концепции антиоксидантной недостаточности или окислительного стресса. При этом в условиях оксидантного стресса формируется полиорганная дисфункция и недостаточность, что приводит к необратимым изменениям в организме. Необходимо помнить, что после перенесенной тяжелой преэклампсии формируются метаболические расстройства, что актуализирует исследования, посвященные изучению функции АОЗ при оксидантном стрессе у пациенток, перенесших тяжелую преэклампсию.

Правильный подход к проведению лечения ЖДА и коррекции ЖД особенно актуален в группе беременных с высоким риском развития гипертензивных осложнений во время гестации (сердечно-сосудистая патология, заболевания почек, вторичный антифосфолипидный синдром на фоне аутоиммунных заболеваний, ожирение, метаболический синдром). Это объясняется в том числе и тем, что в данной группе беременных на фоне уже имеющегося ОС в связи с появлением и прогрессированием гипертензивных осложнений беременности существует высокий риск досрочного родоразрешения. Поэтому такие беременные нуждаются в более тщательном обследовании с целью раннего выявления ЖД (развернутый анализ крови, ферритин, TSAT). Это даст возможность своевременно назначить таблетированный препарат железа (III) ГПК, в течение месяца провести восполнение истощенных запасов железа и лечение ЖДА, продолжить профилактику ЖД до срока родоразрешения, не форсируя процесс перехода из сыворотки в депо, не создавая дополнительных «порочных кругов» в виде несвязанного железа, которые появляются при назначении сульфатов железа. Быстрое повышение концентрации сывороточного железа при пероральном введении органических солей железа не свидетельствует о скорости лечения ЖДА, а наоборот, может служить сигналом о том, что есть неблагополучие и повышение риска ОС.

Таблица. Различие клинических и метаболических характеристик влияния неорганических солей железа и препаратов железа (III) на основе ГПК

	Препарат железа	
	Неорганическая соль железа	Железо (III) на основе ГПК
Длительность лечения, необходимая для достижения целевого уровня Hb, нед	4	4
Частота осложнений со стороны ЖКТ, %	25-30	<5
Окрашивание эмали зубов и десен	+	–
Трансфер из сыворотки в депо	Замедленный	Быстрый
Валентность железа	Fe^{++}	Fe^{+++}
Механизм всасывания в ЖКТ	Пассивная диффузия	Активная абсорбция
Контролируемость процесса всасывания в ЖКТ	Неконтролируемый	Контролируемый
Скорость всасывания в ЖКТ	Высокая	Медленная
Влияние на всасывание пищи и лекарственных препаратов	Влияет	Не влияет

Если же ранняя диагностика, профилактика ЖДА не были проведены своевременно, то с целью предотвращения послеродовых осложнений ЖДА можно воспользоваться уникальной на сегодня возможностью введения парентеральных препаратов (сахарата и карбоксимальтозата железа [III]) с последующим приемом таблетированного препарата железа (III) ГПК. Подобный подход позволяет быстро насытить депо железа для оптимизации эритропоэза, а также проводить профилактику истощения депо железа введением препарата, который повторяет физиологический процесс и абсолютно не усугубляет ОС.

Необходимо остановиться на такой проблеме, как профилактика спонтанных преждевременных родов, особенно в клинике экстрагенитальной патологии. Так, на сегодняшний день установлено, что причиной повышенной частоты преждевременных родов может являться преждевременное старение плаценты, вызванное именно ОС, а сама по себе беременность может являться одним из факторов, усиливающих действие ОС. Стоить отметить, что дополнительное назначение антиоксидантов беременным не снижало частоту преждевременных родов, возможно, вследствие того, что ведущие причины повреждения клеток плаценты под воздействием ОС пока остаются неизвестными [4].

Итак, какие основные факторы необходимо учитывать при выборе оптимального препарата для лечения ЖДА и коррекции ЖД у беременных с экстрагенитальной патологией?

- Беременность у женщин с соматической патологией в ряде случаев может протекать на фоне ОС, что приводит к повышенному риску повреждения клеток, в том числе и клеток плаценты.
- Наличие ОС способствует развитию гипертензивных осложнений беременности (в том числе преэклампсии), а также повышает риск развития спонтанных преждевременных родов.
- Наличие ЖД и ЖДА способствует значительному повышению частоты акушерских и перинатальных осложнений.
- На сегодня в клинике экстрагенитальной патологии наиболее оправданным подходом может считаться только применение препарата железа (III) на основе ГПК (Мальтофер) как имеющего высокую эффективность, минимальную частоту побочных эффектов, что обеспечивает достаточный комплайенс и значительный лечебный эффект.
- В ряде случаев (наличие анемии хронического воспаления, необходимость срочного восполнения дефицита депо железа) приоритетным следует считать введение парентерального железа (Венофер, Феринжект) с последующим переходом на пероральный прием препарата Мальтофер для достижения таргетного значения уровня гемоглобина.

Литература

1. Beach T.G., Sue L.I., Walker D.G., Roher A.E., Lue L. et al. (2008) The Sun Health Research Institute Brain Donation Program: description and experience, 1987-2007. Cell Tissue Bank 9: 229-245.
2. Drysdale J. et al. (2002) Mitochondrial ferritin: a new player in iron metabolism. Blood Cells Mol Dis 29: 376-383.
3. Levi S., Arosio P. (2004) Mitochondrial ferritin. Int J Biochem Cell Biol 36: 1887-1889.
4. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. Front Immunol. 2014 Nov 12; 5: 567.
5. Snyder A.M., Wang X., Patton S.M., Arosio P., Levi S. et al. (2009) Mitochondrialferritin in the substantia nigra in restless legs syndrome. J Neuropathol Exp Neurol 68: 1193-1199.

Мальтофер®

Железа (III) гидроксида полимальтозат

Оригинальный препарат железа Fe 3+ из Швейцарии

Идеальный партнер в лечении железодефицитной анемии[1]

Доказанная эффективность[2-5]

Безопасность

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

Удобство применения

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





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

MALT-FPA-112013-016

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

Takeda

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

В.П. Шипулин, д.м.н., профессор; **Е.Р. Криевиньш,** кафедра внутренней медицины № 2,
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Проблемы коррекции железодефицитной анемии у беременных и пути их преодоления



В.П. Шипулин



Е.Р. Криевиньш

Анемия у беременных – весьма актуальная проблема, и более чем в 90% случаев является железодефицитной анемией. По данным ВОЗ, ее распространенность в разных странах колеблется от 21 до 80%, если судить по уровню гемоглобина, и от 49 до 99% при оценке по уровню сывороточного железа. Столь частая встречаемость анемии у данной категории пациенток делает ее мультидисциплинарной проблемой в связи с тем, что беременные с железодефицитной анемией, как правило, обращаются не только к гинекологам, которые осуществляют мониторинг беременности, но и к терапевтам, гастроэнтерологам, гематологам, семейным врачам.

У небеременных женщин потребность в железе составляет 1,5 мг/сут. Во время беременности она прогрессивно возрастает и достигает своего пика к третьему триместру. В этот период потребность в железе увеличивается на 3-5 мг/сут. Потеря железа наиболее выражена на 16-20-й неделе беременности и совпадает с периодом начала кроветворения у плода и увеличением массы крови у беременной. При физиологической кровопотере в третьем периоде родов теряется от 200 до 700 мг железа, в период лактации – еще около 200 мг. Суммарно потери железа в период беременности и лактации составляют до 1 г. Запасы железа организм способен восстановить в течение 4-5 лет.

Наиболее информативным гематологическим параметром железодефицитной анемии считается уровень сывороточного ферритина. Но содержание его не всегда отражает показатели запасов железа, так как оно зависит еще и от скорости высвобождения ферритина из тканей и плазмы.

При длительной анемии возможны разнообразные нарушения со стороны других паренхиматозных органов вследствие развивающихся в них дистрофических процессов, обусловленных тканевым дефицитом железа. Следует также учитывать наличие хронических заболеваний внутренних органов, которые могут влиять на транспортировку и накопление железа в организме. Помимо заболеваний пищеварительного тракта (кровоточащие язвы желудка, двенадцатиперстной кишки, энтерит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулез кишечника, геморрой, гепатит), следует обратить внимание на наличие глистной инвазии, заболевания соединительной ткани (ревматизм), гематологические заболевания (тромбоцитопатии), гинекологические заболевания (эндометриоз, миома матки), отягощенный акушерский анамнез или осложненное течение настоящей беременности (например, многоплодная беременность, гестоз и др.).

Поэтому, приступая к лечению железодефицитной анемии, следует выявить причину ее возникновения и постараться ее устранить. Безусловно, лекарственные препараты железа являются средством выбора для коррекции дефицита железа и уровня гемоглобина, и им следует отдавать предпочтение перед пищевыми продуктами, богатыми железом.

В организме железо находится в составе гема (68% железа), белков, предназначенных для транспортировки (трансферрин – 0,1%), хранения (ферритин – 27%), и других структурных белков и ферментов. Ионы железа обладают высоким сродством ко многим соединениям и образуют с ними хелатные комплексы, изменяя свойства и функции этих соединений, поэтому транспорт и депонирование железа в организме осуществляют особые белки. Нахождение железа в организме в свободной, не связанной, форме не нормально и представляет опасность структурных повреждений.

Железо поступает в организм с продуктами (мясом, печенью, рыбой, рисом, горохом, курагой), где оно, в основном, находится в окисленном состоянии (Fe^{3+}). Освобождению железа из солей органических кислот способствует кислая среда желудочного сока. Наибольшее количество железа всасывается в двенадцатиперстной кишке. В клетках оно депонирует белок ферритин, в крови его транспортирует белок трансферрин.

Для устранения состояния дефицита железа стало уже традиционным использование препаратов сульфатов железа – неорганического соединения (железная соль серной кислоты), в котором железо двухвалентное (ионное). Препараты на основе данного соединения широко применяются в лечении железодефицитных состояний, при этом наиболее часто назначают сульфат железа в таблетках.

Поступление двухвалентного железа в организм не является природным процессом, сопровождается повышенным оксидативным эффектом и неконтролируемой скоростью поступления в кровь, что влечет за собой ряд локальных и общих неблагоприятных эффектов на организм.

Было показано, что в здоровом организме человека единичная клиническая доза сульфата железа вызывает окислительное повреждение [1]. Это исследование расширяет предыдущие данные, свидетельствующие, что железо усиливает перекисное окисление липидов у крыс [2].

Анализ различных исследований, посвященных проблеме возникновения патологий у пациентов, позволяет определить две основные категории железоассоциированных патологических состояний:

- патология отделов желудочно кишечного тракта (ЖКТ), которая возникает в результате прямого действия железа после принятия его внутрь и не сопровождается генерализацией;
- патология других органов и систем, возникающая после всасывания железа и обусловлена его концентрацией, фармакодинамикой и фармакокинетикой.

Медицине широко известны и подтверждены многочисленными данными биопсий случаи передозировки ионным железом, которые протекают с ярко выраженным некрозом и структурной деформацией оболочек желудка. К счастью, передозировка встречается редко и в повседневной практике врача не представляет существенного значения.

Гораздо более актуальны многочисленные жалобы пациентов, которые на фоне применения препаратов двухвалентного железа в стандартных дозах жаловались на явления диспепсии, при этом ассоциируя их возникновение с приемом препарата. Это закономерно приводит к росту показателей отказа от терапии, снижению лояльности к врачу и традиционной медицине.

В случае железодефицитной анемии у беременных, когда организм и так находится в состоянии стресса и максимальной мобилизации ресурсов, даже минимальные явления диспепсии могут спровоцировать существенное ухудшение его состояния. Например, за счет возникновения порочного круга: дефицит железа – прием двухвалентного железа – диспепсия – отказ от приема пищи и препарата железа – усиление дефицита железа и присоединение других патологий.

Если учесть большое количество пациенток, данная проблема становится еще более актуальной и требует тщательного анализа.

За последние 15 лет было уделено достаточно внимания многочисленным данным биопсий верхних отделов ЖКТ, в которых определялось наличие железа (анализы, представленные Abraham и соавт. в 1999 г. и описанные еще в двух менее крупных наблюдениях в 2006 г.), что дополняет жалобы пациентов морфологическим субстратом и позволяет отнести возникающую диспепсию к органической, а не функциональной. В данных исследованиях характер отложения железа варьировал от сопутствующего гемохроматоза до заболевания печени на фоне приема препарата сульфата железа в таблетках.

Нежелательные последствия при пероральном приеме препаратов двухвалентного железа возникают как при его изолированном применении, так и при использовании комбинированных препаратов, например с аскорбиновой кислотой, должно увеличить скорость абсорбции и доступность препарата.

Пероральный прием повышенного количества двухвалентного железа приводит к образованию активных форм кислорода и азота (reactive oxygen and nitrogen species, RONS), перекисного окисления липидов и оксидативного стресса [3]. Это ведет к возникновению цитопатического эффекта и тканевого некроза, особенно если концентрации железа локально превосходят возможности нормального энергозависимого механизма абсорбции.

Существует мнение, что важную роль в патогенезе язвенной болезни играет именно перекисное окисление липидов при посредничестве кислородных радикалов, так как лечение супероксиддисмутазой значительно снижает частоту возникновения язвы при перекисном окислении.

Кроме того, существует еще один, дополнительный, фактор повреждения, связанный с тем, что сульфаты имеют очень простую структуру и, соответственно, высокую реактогенность, если их принимать с пищей, – нерастворимые комплексы образовываются и оседают на поверхности ЖКТ.

В 2006 г. проведено проспективное исследование, задачей которого было изучение морфологии железоассоциированной патологии ЖКТ с помощью эндоскопической картины и данных гистологического анализа. В исследовании участвовали 160 случайно отобранных пациентов (средний возраст 71 год, межквартильный диапазон – 56-80 лет, 38% – лица мужского пола). По результатам эндоскопического исследования только у 11 больных (6,9%) не было выявлено патологии. У 29 человек (18,1%) имелись указания на наличие эрозий или язв. В 8 случаях было заключение о генерализованном гастрите, еще у 7 пациентов приводилось подробное описание аномальных зон, включавшее такие термины, как «зона покраснения», «местный отек», «воспаленная складка» и «патологическая область». В трех отмеченных случаях коричневого или желтого окрашивания имелись такие описания, как «линейная коричневая полоска», «желтое окрашивание слизистой» или «коричневые ворсинки».

Во всех случаях при биопсии желудка и пищевода было обнаружено кристаллическое железо на поверхности слизистой оболочки и/или гранулярное отложение в собственной пластинке слизистой или грануляционная ткань. При исследовании биопсийных материалов двенадцатиперстной кишки железо обычно обнаруживалось в составе скоплений, окрашенных в коричневый цвет гистиоцитов в кончиках ворсинок. В одном случае железо находилось исключительно в ворсинчатом эпителии, и эта эндоскопическая картина была описана как «коричневые ворсинки».

При анализе типов или локализаций отложения железа значимых различий по длительности приема препарата сульфата железа или его кумулятивной дозе выявлено не было. Тем не менее отмечалось высокодостоверное различие по показаниям к проведению эндоскопии в случаях с отложением железа в пищеводе по сравнению с другой группой. Первичное показание к проведению эндоскопии у пациентов с отложением железа в пищеводе в абсолютном большинстве случаев связано не с анемией, а с симптомами, напрямую приписанными язве пищевода, в том числе с дисфагией у 3 пациентов – рвотой в виде кофейной гущи, тошнотой и симптомами рефлюкса.

В большинстве областей отложения железа (55%, 35 из 64) отмечались гистологические эрозии или язвы, однако это зависело от конкретного участка. Во всех случаях анализа области пищевода, кроме одного, отложения железа ассоциировались с наличием язвы или эрозии (6/7, 86%), при анализах слизистой желудка таких случаев было 63% (29/46), а при анализах слизистой ДПК не было ни одного подобного случая, т. е. нарушений целостности слизистой оболочки не отмечалось (0/11). Сопутствующая местная патология при анализе биопсий желудка варьировала: в подавляющем большинстве случаев (80%, 37/46) имелся сопутствующий реактивный гастрит, у 9% пациентов (4/46) наблюдался гастрит, ассоциированный с Helicobacter pylori, в 3 из 46 случаев (6,5%) – гастрит легкой степени или в фазе ремиссии; у 2 из 46 пациентов сопутствующей патологии выявлено не было. В 19% случаев (9/46) была диагностирована сопутствующая атрофия желудка.

Совместив данные гистологии, эндоскопии и известный механизм абсорбции железа можно получить целостную картину влияния двухвалентного железа на оболочки ЖКТ. В начальной стадии лечения железо покрывает поверхность слизистой оболочки, иногда вызывая эрозии или язвы. По мере того, как слизистая заживает и эпителий регенерирует, гемосидерин будет оставаться под собственной пластинкой и иногда захватываться близлежащими железами. Данный признак вовсе не указывает на системную перегрузку железом. Ситуация в ДПК может быть другой, острые эрозии в связи с воздействием железа в этой области, очевидно, возникают реже. Здесь скопления загруженных гемосидерином гистиоцитов в кончиках ворсинок могут четко указывать на системную перегрузку, однако такой характер поражения выраженно отличается от более хаотичного и фокального отложения железа в собственной пластинке в биопсийных образцах слизистой желудка. Отличия в характере повреждения желудка и ДПК объясняются тем, что ее строение и биохимические особенности специально адаптированы для максимальной абсорбции железа в отличие от других частей ЖКТ.

Таким образом, гистологически и даже эндоскопически значимые повреждения верхних отделов ЖКТ возникают при применении двухвалентного железа без передозировки и наличия примесей в препарате.

В последнее время все большую популярность приобретают комбинированные препараты железа (например, с аскорбиновой кислотой) для увеличения доступности препарата.

По данным ряда исследований, витамин С проявляет антиоксидантные эффекты в низких дозах, а в высоких – наоборот, становится прооксидантом [4]. Даже у здоровых людей отклонение в ту или иную сторону уровня аскорбиновой кислоты в плазме крови от оптимального приводит к окислительному повреждению [5].

Повреждающий эффект избыточного потребления лишь одних солей железа или только витамина С требует серьезного рассмотрения. А в сочетании эта комбинация является еще более мощной. Неконтролируемое взаимодействие между витамином С и солями железа приводит к окислительному стрессу.

Механизм усиления повреждения при комбинированном использовании препаратов

Аскорбиновая кислота имеет ряд известных взаимодействий с ионами металлов. Эти взаимодействия включают следующие окислительно-восстановительные реакции.

1. Активация молекулярного кислорода, ведущая к окислению эндогенных ароматических фрагментов (система Udenfriend) [6, 7].

2. Снижение скорости реакции перехода трехвалентного железа в двухвалентное, содействие их участию в активации перекисей (реакция Фентона) [8].

3. Ионы металлов катализируют окисление аскорбиновой кислоты с сопутствующим образованием перекиси водорода (H_2O_2) и образованием потенциального оксиданта – гидроксильного радикала (OH) (согласно Weissberger и др.) [9–11].

В результате параллельной работы данных химических реакций образуется система каскадных реакций, взаимно усиливающих друг друга и формирующих мощный оксидативный стресс на ЖКТ, вследствие чего образуются эрозии и язвы.

Химические механизмы, описанные выше, свидетельствуют о наличии у двухвалентного железа и аскорбиновой кислоты потенциала для взаимодействия и окислительного повреждения окружающих тканей.

Имеются доказательства развития воспаления в результате взаимодействия ионов железа и аскорбиновой кислоты у животных. Данные этих исследований, в частности некоторые из многих исследований по изучению витаминов и минеральных добавок, могут быть экстраполированы на людей. Недавнее исследование, проведенное Агентством по пищевым стандартам Великобритании (Food Standards Agency), является крупнейшим на сегодняшний день и может быть использовано в наблюдениях для оценки долгосрочных последствий приема комбинированных добавок железа и аскорбиновой кислоты [12].

Препараты двухвалентного железа способны оказывать токсическое действие не только локально в ЖКТ, но и на весь организм. Из-за очень резкого, неестественного всасывания (по градиенту концентрации и межклеточно) в плазму попадает большое количество свободного (не связанного с трансферрином) железа, и оно также оказывает токсическое воздействие на ткани, в которых оседает и вызывает уже диссеминированный оксидативный стресс.

Оксидативный стресс лежит в основе многих патологий организма, но особое значение он имеет при беременности. Он является ключевым звеном развития эндотелиальной дисфункции и гестозов. Неизвестно, способно ли применение препаратов двухвалентного железа спровоцировать эти состояния, но предположить усиление предрасположенности к ним можно.

Кроме прямого цитопатического воздействия оксидативного стресса, также достаточно закономерно повышается частота онкологичечких заболеваний (повреждение генетической информации и ускорение регенеративного деления клеток увеличивают частоту мутаций, тем самым учащая появление атипичных клеток и опухолей).

Высокие концентрации железа в тканях связаны с рядом патологий, таких как воспалительные процессы, диабет, заболевания печени и сердца [13].

Проанализировав патогенетические механизмы повреждений при применении сульфатов железа, можно прийти к выводу, что они обусловлены в первую очередь двухвалентностью железа и неестественностью его абсорбции и метаболизма в организме.

Мальтофер – гидроксид-полимальтозный комплекс трехвалентного железа, имеет уникальную структуру и покрыт специальной оболочкой.

Преимущества трехвалентного железа в составе препарата

- Минимальная реактогенность. С гастроэнтерологической точки зрения очень важна низкая реактогенность комплекса, что обусловлено сложностью химической структуры. Поэтому Мальтофер не вступает в реакции с компонентами пищи и большим количеством других медицинских препаратов, и его можно и нужно принимать вместе с любой едой (что запрещается при назначении сульфатов).
- Контролируемость всасывания организмом в соответствии с его потребностями. Благодаря своей структуре Мальтофер всасывается не по градиенту концентрации, а постепенно и физиологически для организма – через клетку, по естественно контролируемому механизму всасывания (по обмену лигандами). При природном механизме всасывания в кровь заходит ровно столько железа, сколько нужно организму, и в плазме практически нет свободного железа, соответственно, нет токсического влияния и оксидативного стресса. Все железо, которое попадает в плазму, успевает захватиться трансферрином и далее направляется к органам-депо.
- Минимальные прооксидантные свойства.
- Отсутствие примесей.

В связи с природным механизмом всасывания железа в кровь исчезает необходимость в применении добавок, часть которых, помимо увеличения скорости абсорбции, способна усиливать повреждение стенок ЖКТ.

Таким образом, при применении Мальтофера отсутствуют как локальные в ЖКТ, так и генерализованные побочные эффекты двухвалентного железа. А частота побочных эффектов у Мальтофера 1/10 000 в отличие от таковых у сульфатов 1/100 [14, 15, 16].

Литература

1. Troost F.J., Saris W.H., Haenen G.R., Bast A., Brummer R.J. New method to study oxidative damage and antioxidants in the human small bowel: effects of iron application // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 285 (2003): P. 354-359.
2. Naito Y., Yoshikawa T., Yoneta T., Yagi N., Matsuyama K., Arai M., Tanigawa T., Kondo M. A new gastriculcer model in rats produced by ferrous iron and ascorbic-acid injection // Digestion, 56 (1995): 472-478.
3. Dabbagh A.J., Lynch S., Mannion T., Frei B. The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vivo // Biochem J. 300 (1994): 799-803.
4. Griffiths H.R., Lunec J. Ascorbic acid in the 21st century – more than a simple antioxidant // Environ Toxicol Pharmacol. – 10 (2001): 173-82.
5. Rehman A., Collis C.S., Yang M., Kelly M., Diplock A.T., Halliwell B., Rice-Evans C. The effects of iron and vitamin C co-supplementation on oxidative damage to DNA in healthy volunteers // Biochem Biophys Res Commun, 246 (1998): 293-298.
6. Udenfriend S., Clark C.T., Axelrod J., Brodie B.B. Ascorbic acid in aromatic hydroxylation / I. A model system for aromatic hydroxylation // J Biol Chem, 208 (1953): 731-739.
7. Brodie B.B., Axelrod J., Shore P.A., Udenfriend S. Ascorbic acid in aromatic hydroxylation / II. Products formed by reaction of substrates with ascorbic acid, ferrous ion and oxygen // J Biol Chem, 208 (1953): 741-750.
8. Childs A., Jacobs C., Kaminski T., Halliwell B., Leeuwenburgh C. Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise // Free Radic Biol Med, 31 (2001): 745-753.
9. Weissberger A., LuValle J.E., Thomas D.S. Jr. Oxidation processes / XVI The autoxidation of ascorbic acid // J Amer Chem Soc, 65 (1943): 1934-1939.
10. Khan M.M., Martell A.E. Metal ion and metal chelate catalyzed oxidation of ascorbic acid by molecular oxygen / I. Cupric and ferric ion catalyzed oxidation // J Amer Chem Soc, 89 (1967): 4176-4185.
11. Hamilton G.A. Mechanisms of two- and four-electron oxidations catalyzed by some metalloenzymes // Adv Enzymol Rel Areas Molec Biol, 32 (1969): 55-96.
12. Food U.K. Standards agency report: expert group on vitamins and minerals. – 2003.
13. Fraga C.G., Oteiza P.I. Iron toxicity and antioxidant nutrients // Toxicol, 180 (2002): 23-32.
14. SmPc Maltofer, 100 mg.
15. SmPc Sorbifer Durules, 320 mg.
15. Инструкция по медицинскому применению препаратов Мальтофер и Мальтофер ФОЛ.

Выводы

Пероральные препараты двухвалентного железа из-за неестественности их для организма обладают рядом локальных (диспепсия, тошнота, эрозии, язвы) и генерализованных (повреждение тканей, увеличение риска возникновения опухолей, диабета, воспалительных процессов, заболеваний печени и сердца) побочных эффектов, что доказано рядом исследований в последние 15 лет. В некоторых случаях в состав препаратов также входят примеси, призванные усилить доступность железа (аскорбиновая кислота), но благодаря химическим взаимодействиям с железом усиливают его цитопатическое действие.

На данном этапе развития фармакологии появилась возможность синтезировать препарат трехвалентного железа – Мальтофер, частота побочных эффектов у которого – 1/10 000 в отличие от сульфатов – 1/100.

Мальтофер имеет уникальные преимущества среди препаратов для лечения железодефицитной анемии:

- контролируемость всасывания организмом в соответствии с его потребностями;
- минимальные прооксидантные свойства;
- отсутствие примесей;
- минимальную реактогенность.

Применение препаратов трехвалентного железа у беременных позволяет избежать диспептических явлений, ухудшения общего состояния, что особенно важно в период повышенных потребностей организма. Как следствие – уменьшается количество отказов от терапии.

M.D. van Die, H.G. Burger, H.J. Teede, K.M. Bone, Австралия

Экстракты Vitex agnus castus при женских репродуктивных расстройствах: систематический обзор клинических исследований

Vitex agnus castus L., также известный как Авраамово дерево, прутняк обыкновенный и витекс священный, – популярное растительное лекарственное средство, используемое при разнообразных расстройствах женской репродуктивной сферы, включая предменструальный синдром (ПМС) и ассоциированную циклическую масталгию, предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР), нарушения лактации, низкую фертильность и симптомы, связанные с менопаузой (Christie S., Walker A.F., 1997).

ПМС отмечается у 40% женщин (Singh B.B. et al., 1998; Winer S.A., Rapkin A.J., 2006), и еще 3-8% (по данным некоторых авторов – 13-18%) пациенток имеют критерии для установления диагноза более тяжелого расстройства – ПМДР (Halbreich U. et al., 2003; Frackiewicz E.J., Shiovitz T.M. et al., 2001). Циклические симптомы со стороны грудной железы испытывают около 70% женщин, при этом у 22% пациенток наблюдается умеренный или значительно выраженный дискомфорт, классифицируемый как циклическая масталгия (Ader D.N. et al., 2001). Все вышеуказанные расстройства могут быть достаточно тяжелыми и существенно нарушать повседневную активность женщин. Традиционные средства, такие как гормонотерапия и синтетические антидепрессанты, для многих женщин не являются оптимальным методом лечения. В то же время пациентки все чаще предпочитают фитопрепараты для коррекции вышеуказанных и других нарушений репродуктивной сферы.

Несмотря на то что отмеченные патологии имеют различную патофизиологию, для многих из них общим патофизиологическим звеном является повышение уровня пролактина, которое может обусловливать развитие предменструальных симптомов и нарушений лактации. На сегодня получены данные о том, что предменструальные симптомы могут сопровождаться латентной гиперпролактинемией (ЛГП) (Halbreich U. et al., 1976; Muhlenstedt D. et al., 1978), при этом уровни пролактина могут повышаться в ответ на стрессовые ситуации (Dietrich M. et al., 1988; Wuttke W. et al., 1995). Повышенные концентрации пролактина, в свою очередь, могут подавлять развитие желтого тела и таким образом опосредованно снижать секрецию прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла (Yen S., 1999). ЛГП ассоциируется с предменструальной масталгией, доброкачественными кистами грудной железы и бесплодием (Halbreich U. et al., 1976; Wuttke W. et al., 2003; Wuttke W., 2008).

Экстракт Vitex agnus castus может влиять на вышеуказанные патологические состояния, проявляя дофаминергическую активность путем связывания с рецепторами дофамина 2 типа (D2) (Wuttke W., 2008), что приводит к ингибированию пролактина. В фитохимических исследованиях было установлено, что Vitex agnus castus содержит дофаминергические соединения, принадлежащие к классу дитерпенов, а также эссенциальное масло, флавоноиды и иридоидные гликозиды. Высушенные плоды этого растения являются наиболее часто используемой лекарственной формой и имеют перечный вкус. В настоящее время Vitex agnus castus доступен в разнообразных фармацевтических формах, включая настойки, жидкие экстракты, таблетки, гомеопатические препараты и др., и широко применяется в Европе, США, Австралии и других странах.

Цель настоящей работы – идентифицировать и систематически проанализировать все имеющиеся на сегодня данные рандомизированных контролированных исследований (РКИ), в которых оценивалась эффективность Vitex agnus castus при вышеуказанных женских репродуктивных расстройствах.

Методы

В базах данных Medline, PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, CINAHL, Ovid, Google scholar и Web of Science с использованием соответствующих ключевых слов проведен поиск РКИ, опубликованных до 2012 г. Кроме того, релевантные работы идентифицировали с помощью функции PubMed «related articles» («связанные статьи»), а также путем ручного поиска по спискам литературы журналов и монографий. По возможности связывались с авторами для детализации результатов (если последние не сообщались в виде средних значений и стандартных отклонений).

В систематический анализ включали все рандомизированные контролированные исследования (в т.ч. с перекрестным дизайном), в которых экстракт Vitex agnus castus сравнивался с другим активным препаратом или плацебо. По языку публикации поиск не ограничивали.

Результаты

Всего было найдено 106 исследований, из которых 14 были рандомизированными контролированными и соответствовали критериям включения. Однако 2 исследования основывались на данных, использовавшихся в других работах. В итоге в анализ включили 12 РКИ, из них в 8 исследованиях экстракт Vitex agnus castus изучался у женщин с ПМС, в 2 – при ПМДР и также в 2 РКИ – у пациенток с ЛГП. В большинстве исследований женщины были в раннем перименопаузальном возрасте (максимальный возраст – 46 лет); в одно исследование включали пациенток начиная с возраста 18 лет и еще 1 РКИ – «женщин детородного возраста». Средний возраст пациенток варьировал от 29 до 37 лет.

Торговые наименования препаратов Vitex были указаны в 9 исследованиях, при этом чаще всего применялся специальный стандартизированный по содержанию циклических дитерпенов фитонаринговый экстракт VAC BNO 1095 (Мастодинон®, Циклодинон® Bionorica SE).

Несмотря на гетерогенность исследований, в целом полученные результаты были схожими. В лечении как соматических, так и психических симптомов ПМС данный экстракт Vitex значительно превосходил плацебо в 5 из 6 исследований, описанных как плацебо-контролированные. Вследствие гетерогенности патологических расстройств, препаратов сравнения, конечных точек и наличия других факторов метаанализ можно было провести только по двум исследованиям. Результаты метаанализа показали, что экстракт Vitex agnus castus BNO 1095 значительно превосходил плацебо по шкале предменструального синдрома (PMTS), дневнику предменструального синдрома (PMSD) (He Z. et al., 2009) и рейтинговой шкале повседневных симптомов Пэнна – DSR (Pakgohar M. et al., 2009) (рис.).

ПМС: Vitex vs плацебо

В плацебо-контролированных исследованиях экстракт Vitex agnus castus был эффективнее плацебо. В частности, в многоцентровом исследовании с участием 208 женщин стандартизированный экстракт Vitex agnus castus VAC BNO 1095 (препарат Мастодинон®, Циклодинон® Bionorica SE) достоверно превосходил плацебо на протяжении трех циклов по общим симптомам ПМС, оцениваемым по шкалам PMTS ($p<0,001$) и PMSD ($p<0,05$), а также по частоте клинической эффективности ($p<0,001$) (He Z. et al., 2009). В других исследованиях экстракт Vitex agnus castus уменьшал симптомы ПМС, оцениваемые по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), во всех доменах (раздражительность, изменения настроения, гнев, припухлость грудных желез, головная боль), кроме вздутия живота (Schellenberg R., 2001).

ПМС: Vitex vs другой активный препарат

В исследовании с участием 127 женщин Vitex agnus castus, применяемый в течение 3 циклов, по эффективности не уступал пиридоксину (витамин B_6, 200 мг/сут): общее уменьшение симптомов по шкале PMTS составило 47,4 и 48% соответственно; 5 пациенток, получавших экстракт Vitex, забеременели (Lauritzen C. et al., 1997). В другом РКИ, в котором 124 женщины на протяжении 3 циклов принимали сульфат магния (300 мг/сут) или экстракт Vitex agnus castus (40 мг/сут), последний превосходил препарат сравнения по уменьшению боли в спине, менструальной боли, припухлости грудных желез, головной боли, астении, раздражительности и улучшению сна (во всех случаях $p<0,001$) (Di Pierro F. et al., 2009). После 2-месячного периода «вымывания» когда симптомы ПМС вернулись к исходным уровням, экстракт Vitex agnus castus был назначен 21 женщине еще на 3 мес, но только в последние 7 дней лютеиновой фазы; при этом он был эффективнее, чем отсутствие лечения (n=21), во всех временных точках.

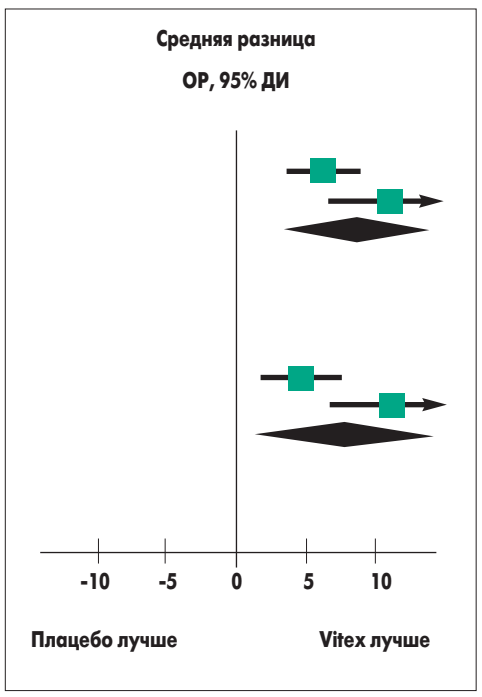


Рис. Эффективность экстракта Vitex agnus castus по сравнению с плацебо: общая оценка симптомов ПМС (метаанализ двух исследований)

ПМДР: Vitex vs флуоксетин

В исследовании продолжительностью 8 нед клиническое улучшение наблюдалось у 57,9% женщин, получавших данный экстракт Vitex agnus castus, и у 68,4% пациенток, которым был назначен флуоксетин 20-40 мг/сут. Ответ 50% и выше наблюдался по 5 доменам в группе фитопрепарата (раздражительность, болезненность грудных желез, набухание грудных желез, болезненная тяга к еде, спазмы) и по 7 доменам в группе флуоксетина (депрессия, раздражительность, бессонница, нервное напряжение, чувство утраты контроля, болезненность грудных желез, боли). Был сделан вывод, что флуоксетин может быть более эффективным относительно психических симптомов, а экстракт Vitex agnus castus – в отношении соматических проявлений ПМДР (Atmaca M. et al., 2003).

Латентная гиперпролактинемия

В исследовании с участием 52 женщин экстракт Vitex agnus castus назначался в вечернее время на пустой желудок в течение 3 мес (Milewicz A. et al., 1993). По сравнению с плацебо в группе активной терапии значительно снижалась концентрация пролактина, стимулированная тиреотропин-рилизинг-гормоном ($p<0,001$), нормализовались лютеиновая фаза (удлинение на 5 дней; $p<0,001$) и уровни прогестерона в середине лютеиновой фазы ($p<0,001$), а также значительно повышались уровни β-эстрадиола. В другом исследовании длительностью 3 мес экстракт Vitex agnus castus (препарат Мастодинон®, Циклодинон® Bionorica SE) сравнивался с бромокриптином (препарат Парлодел®, Novartis) у 40 женщин с легкой гиперпролактинемией и у 40 пациенток с циклической масталгией (Kiliocdag E.B. et al., 2004). В обеих группах наблюдалось достоверное снижение концентраций пролактина ($p<0,0001$) без статистических различий между группами. Масталгия, оцениваемая по ВАШ, также значительно уменьшилась в обеих группах ($p<0,0001$); разница между группами отсутствовала. Две женщины, получавшие Мастодинон®, забеременели.

Побочные эффекты

Побочные эффекты, связанные с приемом экстракта Vitex agnus castus, были легкими и встречались не чаще, чем при использовании плацебо, сульфата магния или пиридоксина. По сравнению с флуоксетином и бромокриптином побочные эффекты экстракта Vitex agnus castus были значительно менее тяжелыми.

Методологическое качество

Риск систематической ошибки в соответствии с Кокрановскими критериями был преимущественно низким или неясным. В целом методологическое качество включенных в обзор РКИ варьировало от среднего до высокого уровня.

Обсуждение

В настоящей работе впервые осуществлен систематический анализ рандомизированных контролированных исследований экстракта Vitex agnus castus при всех известных расстройствах репродуктивной сферы у женщин. Несмотря на большое количество исследований, изучавших Vitex agnus castus, рандомизированные контролированные исследования проводились только при предменструальном синдроме и связанных с ним нарушениях, предменструальном дисфорическом расстройстве, латентной гиперпролактинемии и циклической масталгии. Из 106 идентифицированных исследований в обзор включили 12 РКИ. При ПМС все исследования, за исключением одного с низким методологическим качеством, показали, что экстракт Vitex agnus castus достоверно превосходит плацебо, пиридоксин (витамин B_6) и сульфат магния в облегчении симптомов ПМС в целом, а также его соматических и психических составляющих. При ПМДР экстракт Vitex agnus castus обеспечивал клинический эффект и ассоциировался с меньшей частотой побочных эффектов по сравнению с флуоксетином. При нарушении поздней лютеиновой фазы вследствие ЛГП в одном РКИ экстракт Vitex agnus castus превосходил плацебо, а в другом по эффективности соответствовал бромокриптину, но значительно лучше переносился и ассоциировался с лучшей приверженностью пациенток к лечению. Влияние экстракта Vitex agnus castus на циклическую масталгию было сравнимым с таковым бромокриптина.

В целом профиль безопасности экстракта Vitex agnus castus можно расценить как исключительно благоприятный, побочные эффекты были легкими и встречались нечасто.

Методологическое качество исследований, включенных в обзор, варьировало от низкого до очень высокого, в большинстве исследований оно было высоким.

Полученные результаты согласуются с данными систематического обзора рандомизированных контролированных исследований фитотерапевтических агентов, включая экстракт Vitex agnus castus, при ПМС (Dante G., Facchinetti F., 2011), а также обзора рандомизированных и нерандомизированных исследований Vitex agnus castus и поликомпонентных препаратов, содержащих Vitex, в лечении масталгии (Carmichael A.R., 2008). Следует отметить, что настоящий систематический обзор включил большее количество исследований, в которых изучались монопрепараты экстракта Vitex agnus castus, и не ограничивался по языку публикации. Сильными сторонами настоящего обзора также являются оценка риска систематической ошибки и проведение метаанализа. Хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности экстрактов Vitex agnus castus согласуются с данными более раннего систематического обзора побочных эффектов, ассоциированных с экстрактами Vitex (Daniele C. et al., 2005).

Имеющиеся на сегодня данные относительно фармакологии Vitex agnus castus свидетельствуют о том, что экстракт этого растения обладает дофаминергической активностью посредством связывания с D2-рецепторами дофамина, в результате чего происходит ингибирование пролактина (Wuttke W. et al., 2003). При изучении связывания с дофаминовыми рецепторами полосатого тела было установлено, что витекс содержит несколько действующих веществ, которые связываются с D2-рецепторами. Влияние Vitex agnus castus на секрецию гипофизарных гормонов было селективным, поскольку базальное и ГнРГ-стимулированное высвобождение гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) не изменялось (Jarry H. et al., 1994). В экспериментальном исследовании экстракт Vitex agnus castus значительно уменьшал стресс-индуцированное высвобождение пролактина (Wuttke W. et al., 1995). Кроме того, витекс дозозависимо повышает секрецию мелатонина (Dericks-Tan J.S.E. et al., 2003), что объясняет его благоприятное влияние на симптомы нарушения сна, ассоциированные с женскими репродуктивными циклами и менопаузой (Van Die M. et al., 2009; Diaz B.L., Llaneza P.C., 2008). Изофлавоны Vitex agnus castus, в частности апигенин, также продемонстрировали способность связываться с бета-рецепторами эстрогенов in vitro; клиническая значимость этого наблюдения пока не установлена (Jarry H. et al., 2003). Но известно, что β-эстрогеновые рецепторы в отличие от α-рецепторов реализуют антипролиферативный эффект.

Выводы

Результаты проведенных на сегодня рандомизированных контролированных исследований свидетельствуют об эффективности экстракта Vitex agnus castus в лечении предменструального синдрома, предменструального дисфорического расстройства и латентной гиперпролактинемии.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. Vitex agnus castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. Planta Med. 2013 May; 79 (7): 562-75.

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



Представляємо
єдиний ін'єкційний парекоксиб в Україні[4]



Сучасне знеболення

Набагато сильніше за біль

Хірургічна сила. Амбулаторна безпека.

Потужний анальгетичний ефект:

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

Швидка і тривала дія:

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

Клінічний профіль специфічного ЦОГ-2 інгібітора:

Не впливає на агрегацію тромбоцитів та час кровотечі [3**]

Перевершує традиційні НПЗЗ* за гастродуоденальною безпекою [5,6]

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

Показання: короткотривале лікування післяопераційного болю. **Спосіб застосування та дози:** Стандартна рекомендована одноразова (стартова) доза 40мг в\в или в\м, потім 20 або 40 мг кожні 6-12 годин, при потребі, однак не більш 80 мг\добу. **Протипоказання:** підвищена чутливість до парекоксибу або до будь-якого з компонентів препарату. Алергічні реакції в анамнезі, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гіперчутливість до сульфонамідів, ацетилсаліцилової кислоти, НПЗЗ. Бронхоспазм, кропив'янка, гострий риніт, поліпи носової порожнини, активна пептична виразка, тяжкі порушення функції печінки, запальні захворювання кишечнику, застійна серцева недостатність, ІХС. Лікування больового синдрому в післяопераційному періоді після проведення аортокоронарного шунтування (АКШ). Третій триместр вагітності та період годування груддю, діти до 18 років. **Побічні реакції:** післяопераційна анемія, гіпокаліємія, ажитація, гіпестезія, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, дихальна недостатність, біль у спині, альвеолярний остеїт, свербіж. **Особливості застосування:** тривале застосування інгібіторов ЦОГ-2, у тому числі парекоксибу, супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних і тромботичних побічних явищ. У пацієнтів, які приймають парекоксиб, можуть виникати перфорації, виразки або кровотечі у верхніх відділах травного тракту. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Опіоїдні анальгетики можна застосовувати одночасно з парекоксибом. Одночасне застосування парекоксибу з іншими інгібіторами CYP3A4 і CYP2C9 може збільшувати AUC парекоксибу. Терапія пероральними антикоагулянтами потребує контролю протромбінового часу. НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та гіпотензивних лікарських засобів. **Фармакологічні властивості:** парекоксиб натрію - проформа вальдекоксибу. Вальдекоксиб є селективним інгібітором ЦОГ-2. **Категорія відпуску:** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/2286/01/02, UA/2525/01/01 від 03.11.2009

*НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби; **дослідження на здоровых добровольцях.



Династат ВВ/ВМ
(парекоксиб для ін'єкцій)

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

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

Сравнение парекоксиба и кеторолака в ведении боли после кесарева сечения

Результаты клинического исследования и обзор литературы

Циклооксигеназа 2 типа (ЦОГ-2) играет важную роль в реализации центральных и периферических механизмов боли, связанной с травмами или повреждениями тканей. Следовательно, идеальный препарат для купирования острой воспалительной боли должен ингибировать как центральную, так и периферическую ЦОГ-2. Парекоксиб – единственный селективный ингибитор ЦОГ-2, применяющийся парентерально. Мощный обезболивающий эффект этого препарата был многократно доказан в клинических исследованиях с участием различных популяций пациентов. Благодаря парентеральному пути введения парекоксиб отличается быстрым и стойким аналгетическим эффектом. При использовании в составе мультимодальной аналгезии парекоксиб позволяет значительно снизить потребность в опиоидах. Важными преимуществами препарата также являются высокая безопасность и хорошая переносимость. Аналгетическая эффективность парекоксиба была продемонстрирована при самых разнообразных хирургических вмешательствах, в частности при эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов, лапаротомических операциях в гинекологии, при тотальной абдоминальной гистерэктомии, в челюстно-лицевой хирургии и др.

Актуальность проблемы

Боль после кесарева сечения имеет сложную природу: она вызывается хирургическим разрезом и сокращениями матки с вовлечением нескольких механизмов, включая центральную и периферическую сенситизацию. По этой причине ингибиторы ЦОГ-2 и опиоиды играют важную роль в контроле такой боли. По данным ряда авторов, рациональное использование комбинаций аналгетиков может повышать эффективность обезболивания, снижать частоту послеоперационных побочных эффектов и ускорять функциональное восстановление.

В течение многих лет в Европе, согласно сообщениям литературы, для купирования острой послеоперационной боли применяется комбинация пациентконтролируемой аналгезии (ПКА) и селективного ингибитора ЦОГ-2 парекоксиба. Однако эффективность и безопасность такой комбинации в акушерской практике изучена недостаточно.

Целью исследования J.O.-N. Wong и соавт. (2010) было сравнить клиническую эффективность и безопасность селективного ингибитора ЦОГ-2 парекоксиба и неселективного в отношении ЦОГ нестероидного противовоспалительного препарата кеторолака в комбинации с ПКА морфином в ведении боли у рожениц после кесарева сечения.

Методы

В данное рандомизированное контролируемое исследование включили 66 рожениц в возрасте от 20 до 40 лет с соматическим статусом I-II по классификации Американского общества анестезиологов (ASA) без кардиоваскулярных, неврологических, гематологических и гастроинтестинальных заболеваний. Масса тела пациенток варьировала от 60 до 90 кг, рост – от 155 до 170 см. Всех женщин родоразрешали в срок путем планового кесарева сечения под спинальной анестезией.

Периоперационно премедикация и опиоиды не назначались. Перед анестезией роженицы получали гидратацию. В периоперационном периоде осуществлялся мониторинг с помощью электрокардиографии, пульсоксиметрии и неинвазивного измерения артериального давления.

Боль, как правило, появлялась после транспортировки рожениц в послеоперационный зал. Женщин разделили на две группы. Пациентки первой группы послеоперационно получали парекоксиб (Династат®, Pfizer, США) 40 мг внутривенно болюсно в качестве нагрузочной дозы; две последующие болюсные дозы парекоксиба 20 мг назначались через 24 и 48 ч после первой дозы. Морфин использовался в виде ПКА на протяжении 3 дней. Пациентки второй группы получали нагрузочную дозу кеторолака 30 мг внутривенно болюсно, затем 90 мг в комбинации с морфином в составе ПКА. Участницы обеих групп были информированы о том, что в случае недостаточного контроля боли они могли получать дополнительное обезболивание путем нажатия на контрольную кнопку аппарата ПКА.

Указанные аппараты программировались для введения препарата в определенном режиме: морфин 0,2 мг/ч непрерывно, болюсная доза 2 мг (каждый флакон основного раствора для ПКА содержал 50 мг морфина и 250 мл физиологического раствора). Во 2-й группе в каждый флакон основного раствора добавляли 90 мг кеторолака.

В течение первых 3 дней после родов грудное кормление не разрешалось.

Эффективность обезболивания оценивали с помощью вербальной ранговой шкалы по 5 параметрам, в том числе интенсивность боли по 11-балльной шкале (0 – отсутствие боли, 10 – нестерпимая боль); седацию по 6-балльной шкале Ramsey (1 – ажитация, тревожность, беспокойство; 6 – кома); настроение по 4-балльной шкале (0 – отсутствие изменений; 3 – выраженные изменения); сон по 4-балльной шкале (0 – нормальный сон; 3 – бессонница) и удовлетворенность лечением по 5-балльной шкале (0 – пациентка полностью неудовлетворена обезболиванием; 5 – полностью удовлетворена). Кроме того, мониторировали побочные эффекты, фиксировали время пребывания в клинике и суммарную дозу морфина.

Результаты

Как отмечают авторы, все пациентки успешно завершили исследование. Обе группы были сопоставимы по исходным клинико-демографическим показателям, включая возраст, рост, вес, оценку по шкале Апгар и вес новорожденного. По продолжительности операции, анестезии и пребывания в клинике группы также не различались.

Анализ эффективности обезболивания показал отсутствие существенных различий между группами по оценкам седации, настроения, качества сна и удовлетворенности лечением. В то же время в группе парекоксиба по сравнению с группой кеторолака отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли через 24 ч (3,1, диапазон 0-5 vs 4,3, диапазон 0-8; p=0,005) и 72 ч (1,1, диапазон 0-3 vs 1,9, диапазон 0-4; p=0,005), а также более низкое потребление морфина за 72 ч (43,5±19,2 vs 55,5±21,5; p=0,02) (табл.). По частоте побочных эффектов группы не различались.

Результаты исследования показали более высокую аналгетическую эффективность парекоксиба, о чем свидетельствует статистически значимое снижение оценок интенсивности боли по соответствующей шкале через 24 и 72 ч в группе парекоксиба по сравнению с группой диклофенака, а также достоверное снижение потребности в морфине в группе парекоксиба через 72 ч.

Таблица. Эффективность, удовлетворенность обезболиванием и суммарная доза морфина при послеоперационном контроле боли с помощью парекоксиба или кеторолака

Эффективность и удовлетворенность	24 ч		p	72 ч		p
	Парекоксиб	Кеторолак		Парекоксиб	Кеторолак	
Шкала боли (0-10)	3,1 (0-5)	4,3 (0-8)	0,005	1,1 (0-3)	1,9 (0-4)	0,005
Шкала седации Ramsey (1-6)	1,9±0,6	1,8±0,4	0,606	1,9±0,4	1,9±0,4	1,0
Настроение (0-3)	0,7±0,8	0,4±0,6	0,151	0,4±0,7	0,2±0,4	0,108
Качество сна (0-3)	1,0±1,0	0,6±0,8	0,102	0,3±0,5	0,2±0,4	0,613
Удовлетворенность (0-4)	3,6±0,6	3,3±0,7	0,160	3,9±0,3	3,8±0,4	0,329
Суммарная доза морфина, мг	26,0±13,0	29,4±14,5	0,333	43,5±19,2	55,5±21,5	0,02

Высокая аналгетическая активность и опиоидсберегающий эффект парекоксиба отмечались и в других исследованиях. Так, в исследовании В.З. Баагдасаровой (2010) было продемонстрировано, что включение в схему послеоперационного обезболивания гинекологических больных селективного ингибитора ЦОГ-2 парекоксиба в сочетании с опиоидными аналгетиками оказывает опиоидсберегающий эффект, что, в свою очередь, ведет к снижению выраженности и частоты побочных действий, связанных с применением наркотических аналгетиков. Применение схемы с парекоксибом сопровождалось меньшими изменениями концентрации медиаторов стресса по сравнению с монотерапией НПВП, создавало благоприятные условия для функционирования дыхательной и сердечно-сосудистой систем, позволило снизить уровень фибриногена и, следовательно, уменьшить риск развития тромбоэмболических осложнений. При этом отрицательное влияние парекоксиба на сердечно-сосудистую, дыхательную системы, желудочно-кишечный тракт и систему гемостаза выявлено не было.

S. Gordon и соавт. (2003) установили, что аналгетический эффект внутримышечной инъекции 40 мг парекоксиба у пациенток, перенесших открытые гинекологические операции, превосходит действие аналогичного введения 6 мг морфина и сопоставим с эффективностью 12 мг морфина. При этом больные, получавшие морфин, отметили гораздо большую частоту побочных эффектов (тошнота, рвота, угнетение дыхания).

J. Katz и соавт. (2003) провели сравнительный анализ 9 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению безопасности применения парекоксиба у пациенток, перенесших гинекологические и ортопедические операции. Частота побочных эффектов, в том числе серьезных, не различалась в группах, получавших парекоксиб или плацебо. Частота почечных (1,9%), кардиоваскулярных осложнений (8,6%) и нарушения заживления раны (0,7%) была низкой и достоверно не отличалась от показателей группы, получавшей плацебо.

В Кокрановском обзоре рандомизированных контролируемых исследований парекоксиб показал себя как эффективный аналгетик для купирования послеоперационной боли с низкой частотой нежелательных явлений при однократном приеме (R. Lloyd et al., 2011). Как отмечают авторы обзора, в дозе 20-40 мг парекоксиб обеспечивает эффективную аналгезию у 50-60% больных со среднетяжелой или интенсивной послеоперационной болью после различных видов хирургических вмешательств по сравнению с 15% в группе плацебо. Парекоксиб хорошо переносится пациентами, нежелательные явления на фоне его применения в подавляющем большинстве случаев являются легкими или умеренно выраженными, и их частота в целом сопоставима с плацебо. По мнению R. Lloyd и соавт., у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту или гепарин, парекоксиб может быть препаратом выбора для послеоперационного обезболивания.

В 2013 г. W. Wei и соавт. провели метаанализ, посвященный оценке эффективности и безопасности комбинации ПКА с парекоксибом в сравнении с таковыми только ПКА при острой послеоперационной боли. Результаты этого метаанализа показали, что эффективность сочетания ПКА с парекоксибом превосходит таковую только ПКА: через 24, 48 и 72 ч после внутривенного введения первой дозы парекоксиба 40 мг частота случаев эффективного купирования боли была достоверно выше, а неэффективного – ниже по сравнению с группой контроля. В дополнение к этому комбинация ПКА с парекоксибом достоверно сокращала частоту послеоперационной лихорадки, тошноты и рвоты. Частота послеоперационных кровотечений, задержки мочи, гастроинтестинальных язв, тромбоэмболии легочной артерии, массивных кровотечений и кардиоваскулярных событий во всех исследованиях, включенных в метаанализ, была крайне низкой, что подтверждает благоприятный профиль безопасности парекоксиба.

Выводы

Таким образом, в исследовании J.-O.N. Wang и соавт. сравнивали эффективность и безопасность парекоксиба и кеторолака в комбинации с ПКА морфином в контроле боли после кесарева сечения. Установлено, что суммарные потребности в морфине в группе парекоксиба были ниже, чем в группе кеторолака. На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что в аналгезии после кесарева сечения парекоксиб + ПКА морфином обеспечивает такую же эффективность, как и кеторолак + ПКА морфином, но при этом обладает опиоидсберегающим эффектом.

Подготовил ***Алексей Терещенко***

По материалам статьи Wong J.-O.N., Tan T.D., Cheu N. et al. Comparison of the efficacy of parecoxib versus ketorolac combined with morphine on patient-controlled analgesia for post-cesarean delivery pain management. Acta Anaesthesiologica Taiwanica 48 (2010) 174-177.

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

WUKDYN0215012

НАСЛАЖДАЯСЬ ЗДОРОВЬЕМ

Вильпрафен®

джозамицин



UA/4350/01/01

- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях урогенитального тракта[1-5]
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных согласно национальным и международным рекомендациям[6, 7]
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий[8]

1. Юрьев С. и соавт. Гинекология. – 2009; т. 11, № 4; 44-47.
2. Короткий Н.Г. и соавт. Вестник дерматологии. – 2003; № 4: 58-61.
3. Söltz-Szöts J. et al. Z Hautkr. – 1989; 64 (2): 129-31.
4. Primiero F.M. et al. J Chemother. – 1989; 1 (4 Suppl): 909-10.
5. Colombo U. et al. Minerva Ginekol. – 1998; 50: 491-7.
6. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. Кубановой А.А. М.: ДЭКС-Пресс, 2008.
7. European STD guidelines. International Journal of STD & AIDS 2001; 12 (Suppl.3): 30-33.
8. Моисеев С.В. Клиническая фармакология и терапия. – 2005; 14 (4): 66-69.

Астеллас Фарма Юроп Б.В. Представительство в Украине
Украина, 04050 г. Киев. ул. Пимоненко, 13 корпус 5А. Тел.: + 38 044 490 68 25. Факс: +38 044 490 68 26.

astellas
Свет, ведущий к жизни

UA-VIL-001-12

Информация о лекарственном средстве

1 таблетка содержит джозамицина 500 мг. Фармакологические свойства. Джозамицин - антибиотик из группы макролидов широкого спектра действия. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая облигатные анаэробы. Препарат активен также в отношении микоплазм и хламидий. После приема внутрь препарат быстро абсорбируется в ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч после приема. Джозамицин хорошо проникает через биологические мембраны и накапливается в различных тканях: в легочной, лимфатической, в небных миндалинах, органах мочевыделительной системы, в коже и мягких тканях. **Показания.** Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными к джозамицину микроорганизмами: инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей, стоматологические инфекции, инфекции кожного покрова и мягких тканей, инфекции мочеполовой системы. Вильпрафен® также рекомендован для применения у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к антибиотикам группы макролидов, а также к компонентам препарата; выраженные нарушения функции печени и желчевыводящих путей. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза для взрослых и детей с массой тела более 40 кг составляет 1-2 г (2-4 таблетки) в 2-3 приема. Начальная доза - 1 г (2 таблетки). В тяжелых случаях доза может быть увеличена до 3 г и более. Рекомендуемая доза для детей старше 5 лет с массой тела менее 40 кг составляет 40-50 мг/кг/сут, разделенная на несколько приемов. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, между приемами пищи. Согласно рекомендации ВОЗ по применению антибиотиков, длительность лечения стрептококковых инфекций составляет не менее 10 дней. **Побочные реакции.** Со стороны желудочно-кишечного тракта и печени: потеря аппетита, тошнота, изжога, рвота, понос, псевдомембранозный колит, в отдельных случаях наблюдалось повышение активности печеночных трансаминаз. Аллергические реакции: редко - крапивница. **Передозировки.** Нет сообщений. **Применение в период беременности и кормления грудью.** Хотя на сегодня нет данных относительно эмбриотоксического эффекта джозамицина, применение препарата в период беременности и лактации допустимо в исключительных случаях после оценки врачом соотношения польза/риск лечения. **Дети.** Препарат применяют у детей в возрасте от 5 лет. Младенцам и детям в возрасте до 5 лет, а также при невозможности четкого дозирования у детей препарат назначают в виде суспензии. **Особенности применения.** В случае развития псевдомембранозного колита препарат следует отменить и назначить соответствующую терапию. Как правило, при длительности лечения более 15 дней у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей необходимо контролировать функцию печени. С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции.

О.М. Носенко, д.м.н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету,
О.І. Чужик, кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Сучасний погляд на патогенез, діагностику та оптимізацію періопераційного ведення жінок репродуктивного віку з ендометріоїдними кістами яєчників

1.1. Термінологія та поширеність ендометріоїдних кіст яєчників

У структурі гінекологічної патології ендометріоз посідає третє місце серед хвороб жіночих статевих органів (після запальних захворювань і лейоміоми матки), частота його виявлення в загальній популяції становить від 6,5 до 50%. Серед усіх локалізацій ендометріозу ураження яєчників посідає друге місце і перше – у групі зовнішнього генітального ендометріозу.

Ендометріоз яєчників вперше описав Russel (1899), Pick (1905) назвав ендометріоїдні утворення в яєчниках «шоколадними» або «дьогтьовими» кістами. Якщо аналізувати взаємозв'язок ендометріозу й «шоколадних» кіст, варто підтримати позицію С.Ф. Сєрова (1970) і не розділяти ендометріоз та ендометріоїдні кісти яєчників. Звичайно, це один патологічний процес, що відрізняється лише ступенем і напрямом розвитку. Недарма за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду (1993) будь-які ендометріоїдні ураження яєчників класифікують за кодом N80.1 – ендометріоз яєчників.

За кордоном більшість авторів використовують термін «ендометріома», що визначається поглядами на морфогенез цього захворювання. Згідно з переглянутою редакцією Міжнародної гістологічної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (1999) доброякісні ендометріоїдні ураження яєчників включають ендометріоз яєчників (пухлиноподібний процес – 14.9. Ендометріоз) і ендометріоїдні цистаденоми (ендометріоми). Останні належать до групи поверхневих епітеліально-стромальних пухлин (1.3. Ендометріоїдні пухлини (із та без лускової диференціації), 1.3.1. Доброякісні пухлини (цистаденома, аденофіброма). У вітчизняній літературі переважно використовують термін «ендометріоїдна кіста». Також існує думка, що терміни «ендометріома» та «ендометріоїдна кіста» – синоніми.

Ендометріоїдні кісти яєчників виявляють у 6,5% пацієнток репродуктивного віку та у 11,3-31,1% жінок, прооперованих з приводу об'ємних утворень яєчників. Повідомляється про їх поширеність від 0,5 до 5% серед фертильних жінок та від 25 до 40% – у субфертильних. Молодий вік хворих на ендометріоз, тривалий і прогресуючий перебіг захворювання, тяжкість клінічних проявів, стійкий больовий синдром, маткові кровотечі, хронічна анемія, нейроендокринні розлади, стійке порушення репродуктивної функції, зниження працездатності та якості життя визначають як медичне, так і соціальне значення цієї поширеної патології. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених зазначеному захворюванню, багато аспектів цієї проблеми залишаються невирішеними.

Особливості гормонального гомеостазу у жінок репродуктивного віку з ендометріоїдними кістами

У 20-45% хворих на ендометріоз виявляють нормальний двофазний цикл, не спостерігається істотних відхилень рівня гормонів гіпофіза, яєчників та надниркових залоз. З іншого боку, простежується взаємозв'язок таких захворювань, як синдром полікістозних яєчників (з хронічною ановуляцією) та ендометріоз. Це свідчить про наявність змін ритму секреції гонадотропін-рилізинг-нормона (ГнРГ), який є ключовим нейроендокринним регулятором осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади.

Крім гіпоталамуса та гіпофіза, ГнРГ та його рецептори виявлено в інших тканинах: гонадах, плаценті, а також пухлинах, що розвиваються з цих тканин. Нещодавно знайдено другу форму ГнРГ (ГнРГ-II) у нормальному оваріальному поверхневому епітелії та в епітеліальних неоплазмах. Два види ГнРГ, можливо, відіграють важливу роль аутокринного/паракринного регулятора репродуктивної функції та росту оваріальних утворень, у тому числі ендометріоїдних кіст. Більшість первинного оваріального раку експресують ГнРГ-рецептори, які, можливо, є посередниками прямого антипроліферативного ефекту аналогів ГнРГ, що підтверджують сучасні терапевтичні технології.

Гонадотропіни мають велике значення в оваріальному гомеостазі через активацію каскаду циклічного аденозинмонофосфату, можуть активізувати певні мітогенні сигнальні трансдукційні шляхи. Рецептори до гонадотропінів експресуються не лише в гонадах, а й у позагонадних тканинах і пухлинних клітинах.

Рівень пролактину (ПРЛ) у сироватці периферичної крові частіше підвищений у жінок з ендометріоїдними кістами. У пацієнток із цією патологією виявлено високий рівень лютеїнізуючого гормона (ЛГ), кортизолу і тестостерону (Т). При ендометріоїдних кістах рівень ФСГ сягає верхньої межі норми.

Вважається, що естрогени зумовлюють розвиток і дисемінацію ендометріоїдних вогнищ. На користь цієї точки зору свідчить те, що на ендометріоз хворіють переважно жінки репродуктивного віку. Аберантний синтез естрогенів і метаболізм збільшують місцеву концентрацію естрадіолу (E_2) в ендометріоїдних гетеротопіях і тим самим спричиняють прогресування та зростання частоти уражень. Внутрішньотканинні концентрації E_2 не відображають відповідні сироваткові рівні. У проліферативній фазі в ендометрії концентрація E_2 в 5-8 разів вища, ніж у сироватці крові, тоді як у секреторній фазі концентрація E_2 становить близько половини від такої у сироватці крові.

Результати проведених нами досліджень гормонального профілю сироватки периферичної крові у хворих на ендометріоїдні кісти яєчників свідчать про наявність гіпергонадотропінемії, гіперсекреції статевих стероїдних гормонів на 2-3-й день менструального циклу (МЦ) зі зниженням синтезу прогестерону в секреторній фазі МЦ. Рівень тестостерону в сироватці крові залежить від поширеності ендометріозу яєчників.

Молекулярно-біологічні особливості, ангіогенез та васкулогенез при ендометріозі

Найбільш перспективним напрямом у вивченні етіології та патогенезу ендометріозу визнано дослідження молекулярно-біологічних особливостей еутопічного й ектопічного ендометрія. Однак результати подібних робіт суперечливі.

Так, деякі автори виявили зниження експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону, інгібіторів апоптозу та підвищення факторів росту, маркерів проліферації, інвазивного росту, адгезії та ангіогенезу в ектопічному ендометрії у хворих на ендометріоз порівняно зі здоровими жінками. Дискутується питання про існування різних клініко-морфологічних форм ендометріоїдних кіст залежно від переважання активних і неактивних ендометріоїдних вогнищ.

Не всі ці результати знайшли підтвердження, зокрема дані про проліферативну активність, індуктори та інгібітори апоптозу, а також рівні експресії стероїдних рецепторів. Мабуть, певною мірою це пов'язано з тим, що властивості ендометріоїдних вогнищ вивчали і порівнювали з різними змінами еутопічного ендометрія, включаючи гіперпластичні та запальні, в різні фази МЦ і в постменопаузі, а також з різними формами і стадіями розвитку внутрішнього та зовнішнього генітального ендометріозу.

Проліферація та апоптоз в яєчниках у жінок репродуктивного віку з ендометріоїдними кістами

Проліферативна здатність ендометріоїдних імплантатів, імовірно, є передумовою для довготривалої персистенції, однак отримані результати щодо проліферативої активності ендометріоїдних уражень є досить суперечливими. Деякі автори повідомляють про підвищену проліферацію в ендометріоїдних вогнищах та в ендометрії хворих на ендометріоз. Проліферувальні клітини можуть бути ідентифіковані шляхом вивчення ядерної або перинуклеарної експресії Ki-67 – білка, який експресується в усіх фазах клітинного циклу, крім стадії G_0, і є універсальним маркером для оцінки клітинного циклу. Антитіла до Ki-67 виявляють проліферувальні клітини, які знаходяться в різних фазах циклу. Це найбільш надійний і чіткий маркер проліферації. Антиген Ki-67, що виявляється відповідними МАТ, – це короткоживучий протеїн, який руйнується протягом 1,5-2 год. Тому антитіла до Ki-67 виявляють тільки клітинами, які діляться, оскільки Ki-67 не встигає накопичуватись і не залишається у клітинах, які перебувають у фазі спокою.

У низці досліджень показано вірогідну кореляцію між експресією Ki-67 і кількістю мітотичних клітин. Спостерігаються зміни мітотичної активності в еутопічному й ектопічному ендометрії протягом МЦ. Крім того, апоптотичні події, схоже, меншою мірою виявляють в ендометріоїдних вогнищах, а також у відповідному ендометрії. Ці синергетичні явища (посилена проліферація в поєднанні зі зниженням апоптозу) можуть пояснити механізми росту й існування тканини позаматкового ендометрія.

Однак інші автори встановили наявність зменшеної проліферації в ектопічних ендометріальних імплантатах або майже не виявили різниці між еутопічним і ектопічним ендометрієм. Інвазивні властивості ектопічних ендометріальних фрагментів, імовірно, необхідні для забезпечення стабільного контакту з навколишнім середовищем. В одному дослідженні показано, що епітеліальні клітини ектопічних залоз виявляють підвищену здатність вторгнення з використанням колагену. Одночасно молекули клітинної адгезії Е-кадгерінів зменшуються в еутопічному ендометрії при ендометріозі і втрачаються в епітеліальних клітинах ектопічних залоз. На відміну від цих публікацій, в інших дослідженнях не виявлено жодних відмінностей у патерні експресії Е-кадгеринів між ендометріоїдними імплантами на очеревині й ендометрієм здорових жінок.

Дедиференціювання епітелію матки в ектопічних ділянках, імовірно, супроводжується втратою молекул клітинної адгезії клітин, що дозволяє клітинам відійти від їх тканинної організації і мігрувати в сусідні органи в якості попередньої умови для збереження позаматкових ендометріоїдних вогнищ. Проте збільшення ендометріоїдних вогнищ є регульованим процесом, оскільки безконтрольне поширення позаматкової



О.М. Носенко

тканини при ендометріозі спостерігається рідко.

У проліферації ендометрія беруть участь епідермальний фактор росту (EGF) і його рецептор (EGFR). Обидва локалізовані як в епітеліальному, так і в стромальному компартменті людського ендометрія. EGF прискорює ріст та розподіл епітеліальних клітин. У результаті розподіл клітин у присутності EGF здійснюється швидше, ніж розподіл клітин без EGF. На відміну від рецептора інсуліноподібного фактора росту I (IGF-IR), EGFR демонструє збільшення в ендометрії протягом проліферативної фази і при естрогеновому впливі на ендометрій. Крім того, EGF здатний стимулювати проліферативну активність у стромальних клітинах ендометрія людини in vitro.

Доведено, що перепрограмування експресії генів в ендометріоїдних гетеротопіях за допомогою мікроРНК призводить до змін у них механізмів регулювання, виживання і проліферації.

Термін «апоптоз», запропонований у 1972 р. англійськими вченими J.F.R. Kerr, A.H. Wyllie та A.R. Currie, походить від давньогрецького αποπτωσιζ і означає в буквальному розумінні «відділення пелюсток від квітів», а стосовно клітини – особливий тип смерті шляхом поділу її на частини («апоптозні тільця»), які згодом фагоцитуються сусідніми клітинами різного типу. Термін «програмована клітинна смерть» відображає функціональне призначення цього процесу, що являє собою природну частину життя багатоклітинного організму, пов'язаного з метаморфозом і розвитком. Це генетично запрограмований шлях клітинної смерті, необхідної для розвитку багатоклітинного організму, що бере участь у підтримці тканинного гомеостазу.

Якщо в здоровій тканині існує баланс між процесами проліферації і загибелі клітини, то в тканині пухлини спостерігається автономна і необмежена проліферація клітин. При цьому у трансформованих клітинах виникає стійкість до індукції апоптозу. Внаслідок генетичних мутацій знижується здатність трансформованих клітин активувати програму апоптозу, що, з одного боку, зумовлює прогресування пухлинного процесу, а з іншого – може стати причиною множинної лікарської стійкості. У зв'язку з цим останнім часом велика увага приділяється вивченню молекулярних маркерів, що характеризують апоптоз і проліферацію при різних гіперпроліферативних захворюваннях і пухлинах.

Згідно з рекомендаціями Міжнародного комітету з номенклатури клітинної загибелі слід розрізняти такі її типи: апоптоз,

Продовження на стор. 48.

О.М. Носенко, д.м.н., професор, **О.І. Чужик**, кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Сучасний погляд на патогенез, діагностику та оптимізацію періопераційного ведення жінок репродуктивного віку з ендометріоїдними кістами яєчників

Продовження. Початок на стор. 47.

автофагію, некроз, мітотичну катастрофу, аноїкоз, ексайтотоксичність, валерівське переродження, зроговіння, параптоз, піроптоз, піронекроз і ентоз. Залежно від участі в програмі загибелі клітини внутрішньоклітинних ферментів родини каспаз розрізняють дві групи типів клітинної смерті. До першої з них, що отримала назву апоптотичної (для розвитку якої необхідна активація каспаз), належать апоптоз, аноїкоз і піроптоз. Усі інші типи загибелі називають неапоптотичними, і для їх реалізації каспази не потрібні. Таким чином, під апоптозом сьогодні прийнято розуміти каспазозалежний процес упорядкованої загибелі окремих клітин, який відбувається в нормальних і патологічно змінених органах і тканинах організму під дією позаклітинних або внутрішньоклітинних стимулів.

Характерною ознакою апоптозу є фрагментація ДНК. У результаті апоптозу відбувається утворення апоптичних тілець – мембранних везикул, які містять цілісні органели та фрагменти ядерного хроматину. Ці тільця поглинаються сусідніми клітинами або макрофагами внаслідок фагоцитозу. Оскільки позаклітинний матрикс не уражається клітинними ферментами навіть у разі великої кількості апоптозів клітин, запалення не розвивається. Порушення нормального апоптозу клітин призводить до їх неконтрольованого розмноження та появи пухлини.

Апоптоз викликається різними сигналами: зв'язуванням з рецепторами специфічних кілерних лігандів, нестачею факторів росту/виживання, пошкодженням ДНК і руйнуванням цитоскелета, гіпоксією та іншими несприятливими чинниками та ініціюється за участю рецепторів клітинної поверхні («рецепторів смерті») або внаслідок ушкоджень внутрішньоклітинних структур (найчастіше мітохондрій). Зважаючи на це, розрізняють рецепторний і мітохондріальний шляхи реалізації апоптозу. Обидва сигнальні шляхи зумовлюють активацію каспазного каскаду.

Клітинні системи, що забезпечують проходження апоптозу, аналогічні у всіх тварин, центральне місце в них посідає родина білків каспаз. Каспази – це протеази, що мають в активному центрі залишок цистеїну і розрізають свої субстрати за специфічним залишком аспарагінової кислоти (звідси походить назва: «с» – від cysteine і «asp» – від aspartic acid). Безпосередню участь у реалізації апоптозу беруть тільки 7 із 12 каспаз, виявлених у людини. Залежно від функції їх поділяють на два типи: ініціаторні (каспаза-2, -8, -9, -10) і ефекторні (каспаза-3, -6, -7). Каспази синтезуються в клітині у вигляді неактивних прокаспаз, які можуть ставати субстратами для інших, вже активованих каспаз, що розрізають їх в одному або двох місцях за залишком аспартату. Набір каспаз, необхідний для апоптозу, залежить від типу тканини і шляху, за яким активується клітинна смерть. Наприклад, у мишей при «вимкненні» гена, що кодує ефекторну каспазу-3, апоптоз не відбувається у мозку, проте нормально перебігає в інших тканинах.

Каспаза-3 є центральним ферментом апоптозу, оскільки на ній сходяться рецепторний і мітохондріальний шляхи активації протеолітичного каскаду. В активному стані вона ініціює активацію інших ефекторних каспаз і гідролізує різні клітинні субстрати. Фермент становить інтерес як мішень терапевтичного впливу на клітину різних препаратів, які індукують апоптоз. Рівень активності каспази-3 є важливим прогностичним маркером для оцінки агресивності патологічних процесів і ефективності дії лікарських засобів.

Цінність виявлення каспази-3 полягає в тому, що її активація відбувається на ранніх етапах апоптозу, коли багато інших його характеристик (наприклад, фрагментація ДНК) ще не проявляються. Розроблено метод виявлення активної форми каспази-3 в архівному матеріалі (укладені в парафін фіксовані формаліном препарати) за допомогою антитіл, які розпізнають тільки велику субодиницю каспази-3, але не зв'язуються з малою її субодиницею або неактивованою формою прокаспази-3. Важливими моментами для виявлення неоепітопів будь-яких каспазних субстратів за допомогою імуногістохімічного методу є їх наявність у відносно великій популяції клітин і стабільність пептидної послідовності в умовах проведення фіксації клітин та їх укладання в парафін.

В останні роки з'явилися роботи, які пов'язують розвиток ендометріозу з порушеннями апоптозу. Вказується на нездатність клітин ендометрія до передачі «убивчого» сигналу при ендометріозі, а також на здатність до уникнення загибелі клітин унаслідок підвищеної експресії антиапоптотичних факторів і зниження експресії преапоптотичних факторів. В ендометріоїдних стромальних клітинах підвищений рівень фактора некрозу пухлин та його сигнальний шлях через NFκB є критичними регуляторами високо вираженої експресії білка інгібітора апоптозу-2. Є вказівки на те, що в ектопічному ендометрії рівень каспази-3 знижений. Доведено, що в ендометріоїдних вогнищах аномально збільшена діяльність mTOR.

Протеїнкіназа мішені рапаміцину ссавців mTOR (mammalian target of rapamycin) контролює процеси, які мають фундаментальне значення для організму: ріст клітин, їх проліферацію, міграцію, виживання та метаболізм. mTOR, яка інтегрує різні сигнальні шляхи, у тому числі шляхи інсуліну і ростових факторів, функціонує як сенсор рівня поживних речовин і енергії в клітині, а також окислювально-відновного статусу. Як ключовий компонент двох комплексів – mTORC1 та mTORC2 – вона стимулює анаболічні процеси: продукування білків, жирів та утворення органел, а також обмежує катаболічні процеси, такі як автофагія. Порушення у відрегульованій сигнальній сітці mTOR прямо пов'язано з розвитком таких тяжких патологій, як рак, діабет та серцево-судинні захворювання.

J. Choi і співавт. (2014) показали, що діяльність mTOR аномально збільшена в ендометріоїдних вогнищах. При ендометріозі патологічна активність mTOR може зробити свій внесок у зміну автофагії ендометріальних клітин, яка прямо втягнута до процесу апоптозу. Індукція автофагії ендометріальних клітин збільшується при інгібуванні mTOR у динаміці МЦ в нормальному ендометрії, що корелює з апоптозом. Втім, в ендометріоїдній тканині з ендометріом яєчників mTOR-активність аутофагії і апоптозу є постійною протягом усього МЦ. Цим підтверджується те, що постійний рівень автофагії підтримується розгальмуванням діяльності mTOR упродовж МЦ в ендометріоїдній тканині і призводить до зниження апоптозу.

Проведені нами дослідження показали, що у 69,35% пацієнток з ендометріоїдними кістами спостерігається активна проліферація, яка проявляється підвищеною експресією Ki-67 у залозистому епітелії, цитогенній стромі, судинах та підвищеною експресією EGF переважно в цитогенній стромі. Зниження рівня каспази-3 в залозистому епітелії, цитогенній стромі, судинах та в стромі яєчника навколо ендометріоїдних кіст свідчить про зменшення апоптотичної активності. Встановлено пряму кореляційну залежність між поширеністю ендометріозу яєчників і рівнем експресії Ki-67 та EGF і зворотну – з експресією каспази-3.

Ангіогенез і васкулогенез при ендометріозі

Протягом останнього десятиліття стало очевидним, що ангіогенез відіграє провідну роль у патогенезі ендометріозу. Багато ангіогенних чинників, зокрема VEGF, можуть виявлятися в ізольованій перитонеальній рідині, еутопічному та ектопічному ендометрії хворих на ендометріоз.

Ангіогенез, тобто розвиток нових кровоносних судин з уже існуючих, є важливим етапом під час ендометріоїдного процесу, оскільки ендометріоїдні імплантати, подібні до пухлинних метастазів, вимагають неоваскуляризації, щоб гарантувати забезпечення киснем і поживними речовинами. Відповідно, типовою клінічною особливістю ендометріоїдних вогнищ є їх щільна васкуляризація. Особливо на початку захворювання вогнища високу щільність кровоносних судин, розширення судинних структур і збільшення кількості незрілих судин. Крім того, в ділянках, прилеглих до зони ураження, також реєструють підвищену васкуляризацію. Таким чином, ендометріоз було віднесено до групи ангіогенних захворювань, які включають солідні пухлини, ревматоїдний артрит, псоріаз і діабетичну ретинопатію.

На сьогодні існує припущення, що васкуляризація відбувається виключно шляхом вростання нових кровоносних судин із навколишньої тканини господаря через процес ангіогенезу. Відповідно, чимало дослідницьких груп були зосереджені на вивченні ангіогенезу при ендометріозі, і згідно з цим підходом пропонується розвивати антиангіогенні стратегії лікування.

Однак, крім ангіогенезу, також існує імовірність того, що нові кровоносні судини формуються з циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників (EPCs), які були завербовані та включені до сайтів неоваскуляризації.

Отже, розвиток нових кровоносних судин відбувається за допомогою двох основних процесів, тобто ангіогенезу і васкулогенезу. Ангіогенез визначається як формування нових мікросудин з уже існуючих і забезпечується проростанням кровоносних судин і інвагінацією. Запуск ангіогенезу жорстко регулюється багатоступінчастим процесом, який включає експресію проангіогенних факторів росту, матриксної деградації протеазами, міграції і проліферації ендотеліальних клітин, проростання і формування мережі, а також дозрівання судин. На відміну від цього інтусусцепція являє собою внутрішнє розщеплення судин на дві трансламінальні інвагінації і формування стовбура. Це дозволяє забезпечити швидке розширення площі поверхні ендотелія для метаболічного обміну і сприяє оптимізації локальної геометрії судинного розгалуження. Таким чином, інтусусцепція має особливе значення в судинній реконструкції та створенні локальної органоспецифічної ангіоархітектури.

Васкулогенез спочатку було визначено як формування кровоносних судин de novo шляхом міграції та диференціації ангіобластних клітин-попередників під час розвитку ембріона і плода. Однак на підставі результатів піонерської роботи Q. Shi і співавт. (1994) та T. Asahara і співавт. (1997) у наш час прийнято вважати, що васкулогенез спостерігається також при утворенні нових кровоносних судин у дорослих. Цей так званий постнатальний васкулогенез характеризується мобілізацією резидентних тканинних ендотеліальних клітин-попередників або ендотеліальних клітин-попередників кістково-мозкового походження в кров у відповідь на дію певних цитокінів або тканинну ішемію. Ці циркулюючі ендотеліальні клітини-попередники потім рекрутуються в місця неоваскуляризації, де вони включаються в судинне ендотеліальне вистелення і диференціюються на місці в ендотеліальні клітини.

Ендотеліальні клітини-попередники часто характеризуються комбінованою експресією різних маркерів на поверхні, у тому числі CD34, CD133, антигену стовбурових клітини-1 і рецептора судинного ендотеліального фактора росту VEGFR-2.

Факторами, які стимулюють мобілізацію ендотеліальних клітин-попередників з кісткового мозку, є VEGF і фактор росту фібробластів-2. Важливо зазначити, що їх рівень є підвищеним при ендометріозі. Крім того, деякі дослідження показали, що E_2 викликає проліферацію, міграцію та мобілізацію ендотеліальних клітин-попередників. Враховуючи той факт, що ендометріоз є E_2-залежним захворюванням, ці результати означають, що гормонально регульована мобілізація ендотеліальних клітин-попередників також може відігравати вирішальну роль при ендометріозі.

VEGF як мітоген є основним промоутером ангіогенезу та васкулогенезу в патологічних і фізіологічних умовах, а також розглядається як фактор виживання для ендотеліальних клітин. Крім того, за допомогою судинного просочування і мобілізації лейкоцитів VEGF як потужний фактор судинної проникності зумовлює розвиток запального процесу. VEGF є частиною сімейства гепарин-зв'язуючих білків та індукції проліферації клітин ендометрія шляхом активації VEGF.

Дані літератури щодо можливої зміни рівня VEGF в сироватці крові і в перитонеальній рідині хворих на ендометріоз є суперечливими. Деякі з опублікованих відомостей свідчать про підвищений рівень VEGF у сироватці і в перитонеальній рідині пацієнток з ендометріозом. Втім, у низці інших досліджень не виявлено змін цього показника.

У власних дослідженнях нами встановлено, що розвиток ендометріоїдних кіст не пов'язаний з вірогідними модуляціями рівнів циркулюючого VEGF, але він відіграє ключову роль локально у розвитку ендометріоїдних вогнищ. Про активацію ангіогенезу в ендометріоїдних кістах свідчила підвищена експресія VEGF в залозистому епітелії; цитогенній стромі, судинах та в стромі яєчника навколо утворень; збільшення рівня VEGF у перитонеальній рідині в 1,93 раза. Встановлено пряму кореляційну залежність між поширеністю ендометріозу яєчників і вмістом VEGF у перитонеальній рідині.

Ультразвукове дослідження (УЗД) у діагностиці ендометріоїдних кіст яєчників

Рання діагностика ендометріозу яєчників є надзвичайно складною у зв'язку зі значною варіабельністю проявів, відсутністю патогномонічних симптомів, багатогранним характером порушень, пов'язаних із суб'єктивною інтерпретацією даних, отриманих за допомогою інструментальних методів обстеження.

Проблема діагностики та лікування пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників складна й дуже актуальна. Труднощі своєчасної діагностики доброякісних кістозних утворень яєчників пов'язані з відсутністю виражених клінічних симптомів та специфічних ознак. В останні роки в гінекологічній практиці для розпізнавання новоутворень у малому тазі широко використовують УЗД. Цей метод відіграє важливу роль у встановленні наявності утворення, яке виявляється при пальпації або тільки підозрюється при дворучному вагінальному дослідженні. Це особливо важливо, якщо адекват-

ний клінічний огляд не може бути виконаний за тими чи іншими чинниками або якщо отримані під час огляду дані викликають сумнів. Так, у деяких хворих з надмірною масою тіла буває складно пропальпувати утворення, що має навіть >10 см у діаметрі.

Це підтверджується суперечливістю даних численних авторів щодо оцінки діагностичної цінності методу: чутливість 66-100%, специфічність – 18-97,5%, прогностична цінність позитивного та негативного результатів – 25-84% і 76-100% відповідно, точність – 70-95%. Водночас адекватне визначення доопераційного гістологічного характеру пухлин яєчників відіграє провідну роль у вирішенні питання щодо обсягу оперативного втручання, особливо у жінок, зацікавлених у збереженні і реалізації репродуктивної функції, тобто у проведенні органозберігаючих втручань на яєчниках.

Поряд з тим, незважаючи на постійне впровадження в клінічну практику дедалі досконалішої апаратури, визначення передопераційного гістологічного характеру пухлин яєчників досі є одним з найбільш складних аспектів застосування діагностичного УЗД в гінекології.

Яєчники є однією з найпоширеніших локалізацій ендометріозу (20-40% випадків). Оваріальний ендометріоз може виявлятися як поверхневі або інтраоваріальні гетеротопії невеликих розмірів (до 5 мм – малі форми), або як кіста з циклічними кровотечами в порожнину – ендометріоїдна кіста. Поверхневі або інтраоваріальні гетеротопії невеликих розмірів не візуалізуються при соноскопії через мікроскопічні розміри пошкодження. Ендометріоїдні кісти часто мають товсті стінки з темним, щільним вмістом, який являє собою продукт крові – «шоколадні кісти». Навіть невеликі ендометріоїдні гетеротопії є вразливими для перфорації. Ендометріоми вважаються маркерами глибокого інфільтративного ендометріозу.

УЗД є надійним методом для передопераційної оцінки утворень яєчників, і точність суб'єктивної оцінки (розпізнавання образів) експерта при використанні сірої шкали і допплерівського ультразвукового зображення щодо злоякісної пухлини дуже висока (>90% випадків). При УЗД ендометріоїдні кісти, як правило, візуалізуються як придаткові маси з кістозною рідиною, подібною за ехогенністю до «матового скла», без солідних включень або вегетацій. Однак, як нещодавно повідомлялося у великій серії досліджень, «атипова» ультразвукова картина спостерігається в 50% випадків ендометріоїдних кіст, вказуючи на те, що іноді специфічна передопераційна діагностика може бути складною.

Вимірювання об'єму яєчників та реконструкція при використанні тривимірного (3D) УЗД є простим, точним і добре відтворюваним методом. Однак звичайні зображення колірного допплера малочутливі до повільного кровотоку і малих судин. Останні досягнення у сфері застосування 3D-енергетичного допплера забезпечили чутливість до низької швидкості кровотоку і змін судинного потоку. Яєчник є ідеальним органом для оцінювання змін, які супроводжують неоангіогенез, і динаміка судинного потоку в яєчниковій стромі може бути більш точно кількісно оцінена за допомогою 3D-енергетичного допплера. Однак такі дослідження нечисленні.

За нашими даними, трансвагінальне УЗД ендометріоїдних кіст є методом вибору їх передопераційної діагностики з чутливістю 91,46%. У 11,06% пацієнток ендометріоїдні кісти мають атипову будову, що проявляється наявністю пристінних включень (згустки крові); рідинно-рідинних рівнів (у зв'язку зі свіжими та старими крововиливами), або інтракістозних включень (нашарування на знімку камер кісти), що потребує використання додаткових методів дослідження: обстеження на онкомаркери, магнітно-резонансної томографії, лапароскопії.

Ехоструктурними особливостями яєчників з ендометріоїдними кістами є зниження одного з основних показників оваріального резерву – кількості антральних фолікулів у 1,89 раза на тлі збільшення середнього передопераційного резидуального об'єму яєчника в 1,37 раза. Активізація ангіогенезу проявляється реєстрацією високошвидкісного та високорезистентного кровотоку в капсулах ендометріоїдних кіст у 60,38% випадків. Доведено пряму кореляційну залежність між ступенем поширеності ендометріозу і RI кровотоку в капсулі та навколишніх стромальних артеріях.

Пухлиноасоційовані онкомаркери в діагностиці та моніторингу ендометріоїдних кіст яєчників

Незважаючи на успіхи, досягнуті у виявленні пухлин яєчників, доопераційне встановлення істинної природи оваріального утворення все ще пов'язане зі значними труднощами. Диференціювання пухлин та пухлиноподібних утворень яєчників до операції є дуже важливим, оскільки визначає тактику ведення хворих, індивідуальну в кожному конкретному випадку. Особливе значення це має при визначенні можливості виконання органозберігаючого обсягу операції у пацієнток молодого віку з нереалізованою або порушеною репродуктивною функцією.

У результаті впровадження у клінічну практику моноклональних антитіл значне поширення для доопераційної діагностики пухлин яєчників та післяопераційного моніторингу отримало визначення пухлиноасоційованих онкомаркерів.

Унаслідок гетерогенності пухлин яєчників, що відрізняються за гістогенезом, будовою, клінічним перебігом, пухлинні маркери також мають визначену відмінність, тому моніторинг ефективності лікування хворих може потребувати поєднання різних видів маркерів. Сьогодні в літературі поряд зі специфічним для раку яєчників онкомаркером – СА-125 – описується й низка інших інформативних пухлинних маркерів. Запропоновані сироваткові маркери покращили діагностичні можливості для 73% пацієнток із загальною точністю 94%.

Найбільш вивченим маркером, який широко застосовують у клінічній практиці, є СА-125. Він виявляється у понад 80-88% хворих із злоякісними епітеліальними пухлинами яєчників (крім муцинозних карцином) і рекомендований Міжнародним протираковим союзом (UICC) для уточнювальної діагностики раку яєчників і наступного моніторингу хворих.

За останні 20 років опубліковано понад 10 тис. повідомлень, присвячених різним аспектам застосування СА-125, однак досі не визначено його функцію в організмі та не розшифровано структуру. СА-125 являє собою глікопротеїновий епітоп з молекулярною масою 200 кД на високомолекулярному (>900 кДа) глікопротеїні муцинового типу. Встановлено, що структура СА-125 у пухлинних клітинах відрізняється від такої в нормальних – він має дефекти за вуглеводним компонентом, тобто недогліколізований. У зв'язку з цим у пухлинних клітинах спостерігається гетерогенність цього білка за зарядом та розміром. Крім того, СА-125 має протеолітичну активність, що визначає його здатність до автопротеолізу. Опубліковано дані про те, що ген, який кодує СА-125, розташовується поряд з геном BRCF 1 у хромосомі і відповідальний за розвиток спадкового раку грудної залози і яєчників, що становить значний інтерес для наступних досліджень у цій сфері.

Незважаючи на високу специфічність при раку яєчників, СА-125 може бути позитивним при нормальній вагітності, ендометріозі, гострому панкреатиті, цирозі печінки, негінекологічних злоякісних пухлинах залозистого генезу – шлунка, товстої кишки, легені, молочної та підшлункової залоз, при аутоімунних захворюваннях. У 95% здорових дорослих жінок концентрація СА-125 у сироватці крові не перевищує 35 Од/мл, і цей показник було прийнято за дискримінаційний (допустимий) рівень СА-125.

Практично у кожної четвертої пацієнтки з ендометріозом рівень СА-125 перевищує «критичне значення» – 35 Од/мл. Основна мета визначення СА-125 – створення уявлення про вихідний рівень онкомаркерів, необхідний у подальшому для оцінки ефективності лікування. Спостереження за динамікою концентрації СА-125 під час лікування та наступного моніторингу дозволяє об'єктивно оцінити ефективність проведеної терапії та сприяє своєчасному виявленню рецидивів захворювання. Рання діагностика рецидивів дозволяє виконати повторне оперативне втручання, якщо воно показане, при меншій поширеності патологічного процесу, а отже, і з меншими технічними труднощами, меншим ризиком ускладнень і вищим ефектом.

У разі виявлення підвищених рівнів онкомаркерів хворі потребують більш ретельного обстеження та подальшого динамічного контролю рівня СА-125. Ступінь підвищення концентрації СА-125 не корелює з об'ємом первинної пухлини, і, як наслідок, високі рівні СА-125 можуть реєструватися при дуже маленькій первинній пухлині з множинністю дрібних метастазів, які не виявляють при УЗД.

В останні роки у якості пухлиноасоційованого маркера почали використовувати секреторний білок-4 епідидимісу (human epididymus protein) – HE4. При вивченні численних маркерів раку яєчників саме HE4 продемонстрував найбільшу чутливість до епітеліального раку яєчників, особливо на ранній стадії захворювання. Рівень HE4 підвищений приблизно у половини хворих на рак яєчників, у яких концентрація СА-125 залишалася в межах норми. Поєднання визначення HE4 і СА-125 може сприяти ефективній диференційній діагностиці ендометріоїдних кіст яєчників від злоякісних пухлин. Перевага визначення HE4 над СА-125 полягає у виявленні проліферувальних пухлин яєчників і ранній стадії епітеліального раку яєчників і раку маткових труб. Нормальне значення HE4 в цій ситуації означатиме диференційний діагноз доброякісного ендометріозу, а не раку яєчників, отже, таку пацієнтку можна оперувати лапароскопічним доступом у гінеколога. Обидва маркери продемонстрували діагностичну ефективність у виявленні епітеліального раку яєчників клінічно вірогідними межами значень (СА-125 – 35 Од/мл; а HE4 – 70 пмоль/л для репродуктивного віку), але рівень HE4 не підвищується при ендометріозі.

Було здійснено аналіз концентрації HE4 разом з СА-125 у зразках сироватки крові у жінок з діагнозом ендометріозу різних типів, раку ендометрія, раку яєчників і в зразках від здорових жінок. За даними цього дослідження, середня концентрація в сироватці HE4 була значно вищою у зразках сироватки крові пацієнток як з раком ендометрія (99,2 пмоль/л, $p<0,001$), так і раком яєчників (1125,4 пмоль/л, $p<0,001$), але не з ендометріозом яєчників (46,0 пмоль/л) або іншими локалізаціями ендометріозу (45,5 пмоль/л) порівняно зі здоровими жінками (40,5 пмоль/л). Концентрація СА-125 у сироватці крові була підвищеною у пацієнток з раком яєчників, поширеним ендометріозом очеревини, яєчників або інфільтративним ендометріозом. Автори стверджують, що поєднане вимірювання концентрації HE4 і СА-125 у сироватці крові підвищує точність діагностики раку яєчників та надає цінну інформацію для диференціації пухлини яєчників від ендометріоїдних кіст яєчників.

У пацієнток з підтвердженим діагнозом раку яєчників значення HE4 можуть перебувати в одному діапазоні зі значеннями, які спостерігаються у здорових жінок. Окремі гістологічні типи раку яєчників, такі як герміногенні і мукоїдні, рідко експресують HE4, а отже, HE4 не може бути рекомендований для моніторингу пацієнток з діагностованими герміногенними або мукоїдними пухлинами яєчників. Крім того, підвищені рівні антигену HE4 можуть спостерігатися у жінок, які не страждають на злоякісні захворювання. Таким чином, рівень HE4 не може бути використаний як абсолютний доказ відсутності або наявності злоякісного утворення, і ізольоване визначення HE4 не має використовуватися для скринінгу раку. При постановці діагнозу і моніторингу захворювання результати тестування слід інтерпретувати в сукупності з результатами інших досліджень і діагностичних процедур, тест HE4 не має заміняти будь-яку встановлену клінічну процедуру.

Результати проведеного нами аналізу рівнів пухлиноасоційованих маркерів у пацієнток репродуктивного віку з ендометріоїдними кістами свідчить, що рівень СА-125 у групі Е становив 55,10±2,45 Од/мл, HE4 – 40,63±0,78 пмоль/л, що перевищувало аналогічні показники контролю відповідно в 5,37 і 1,56 раза. Критичний рівень СА-125 в 35 Од/мл був збільшений у 56,28% пацієнток з ендометріоїдними кістами. Кількість жінок з рівнем СА-125 ≥35 Од/мл у випадках з білатеральними ендометріоїдними кістами була вірогідно більшою, ніж у випадках з монолатеральними ендометріоїдними кістами. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між надпороговими рівнями СА-125 і поширеністю ендометріоїдного ураження яєчників – $r=0,44$, $p<0,01$. У пацієнток з надпороговими рівнями СА-125 рівень HE4 не перевищував референсні значення. Встановлено прямий кореляційний зв'язок надпорогових рівнів СА-125 із поширеністю ендометріоїдного ураження яєчників.

Вплив хірургічного лікування та періопераційного ведення на оваріальний резерв та частоту рецидивів ендометріоїдних кіст у жінок репродуктивного віку

Аналіз останніх наукових даних щодо методів лікування ендометріозу свідчить, що не існує «золотого стандарту», більше того, жоден медикаментозний препарат не забезпечує стійкого клінічного ефекту.

Ендометріоїдні кісти зазвичай лікують хірургічним шляхом, оскільки медикаментозна терапія виявилася неефективною. Типовими методами органозберігаючої хірургії, які використовуються для лікування ендометріоїдних кіст, є цистектомія та абляція кіст. Утім, оперативне втручання асоціюється з потенційним ризиком пошкодження оваріального резерву. Проведення цистектомії корелює із супутнім видаленням нормальної тканини яєчників, що, у свою чергу, призводить до значної втрати примордіальних фолікулів. Сироватковий антимюллерів гормон (АМГ) використовується в якості маркера оваріального резерву і чутливий до його змін. В останні роки з'явилися дослідження, результати яких вказують на пошкодження оваріального резерву при видаленні ендометріом яєчників.

Можливий шкідливий вплив видалення ендометріом яєчників на оваріальний резерв було оцінено в систематичному огляді та метааналізі F. Raffi і співавт. (2012). Автори здійснили пошук публікацій у базах даних MEDLINE, PubMed і Embase і відібрали 8 відповідних досліджень, проведених із січня 2000 р. по 30 листопада 2011 року. Діагностику ендометріоїдних кіст було виконано за допомогою УЗД у всіх включених дослідженнях. У всіх дослідженнях, крім одного, хворим було проведено лапароскопічну операцію. У дослідженнях узяли участь 237 пацієнток. Зважений загальний передопераційний рівень АМГ становив 3,0 нг/мл, цей показник значно знизився (на 38%) в післяопераційному періоді (-1,13 нг/мл при 95% довірчому інтервалі від -0,37 до -1,88). Гетерогенність між дослідженнями була високою ($I^2=95\%$). У пацієнток з однобічними ендометріоїдними кістами спостерігалося зниження рівня АМГ в сироватці крові після операції на 30%, із двобічними – на 44%.

Ураження яєчників реєструють у 17-44% пацієнток, які страждають на ендометріоз. Ендометріоми визначаються як кістозні утворення яєчників при ендометріозі. Лапароскопічне вилущування ендометріоїдних кіст є методом вибору при консервативному лікуванні і вважається кращим,

Продовження на стор. 50.

О.М. Носенко, д.м.н., професор, **О.І. Чужик**, кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Сучасний погляд на патогенез, діагностику та оптимізацію періопераційного ведення жінок репродуктивного віку з ендометріоїдними кістами яєчників

Продовження. Початок на стор. 47.

ніж фенестрація та абляція капсули, завдяки зниженню больових відчуттів, частоти рецидивів і збільшенню кількості спонтанних вагітностей.

Під час проведення оперативного лікування ендометріоїдних кіст у жінок репродуктивного віку дуже важливо прогнозувати і захистити функцію яєчників. Овариальний резерв визначається як функціональний потенціал яєчника і відображає кількість і якість фолікулів, що залишаються в яєчниках у будь-який момент. У наш час тестами, що відображають овариальний резерв, є: визначення сироваткового рівня АМГ, підрахунок на 2-3-й день МЦ кількості антральних фолікулів (АФК), вимірювання сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормона (ФСГ) і інгібіну В. Лише рівень АМГ не залежить від дня МЦ і використання аГнРГ або оральних контрацептивів. Є дані, що зниження рівня АМГ в сироватці крові асоціюється зі ступенем тяжкості ендометріозу. Яєчникова тканина навколо ендометріоїдних кіст часто характеризується морфологічними змінами, які можуть являти собою гістологічну експресію функціональних пошкоджень: зменшення кількості фолікулів було виявлено в кіркових ділянках яєчників, прилеглих до ендометріоїдних кіст, тоді як такий результат не отримано в кістах іншої природи.

Не виключено, що пошкодження статевих залоз принаймні частково зумовлено наявністю ендометріом. F. Maneschi і співавт. (1993) виявили знижену кількість і активність фолікулів у тканині яєчника, прилеглій до ендометріом, порівняно з тератомами або доброякісними цистоаденомами. E. Somigliana і співавт. (2006) спостерігали 25% (95% ДІ 6-44) зменшення кількості фолікулів в уражених гонадах серед жінок, обраних для екстракорпорального запліднення, з неоперованими монолатеральними невеликими ендометріоїдними кістами. Ці жінки становлять відібрану когорту, і висновок щодо отриманих результатів для всіх жінок з ендометріозом є суперечливим. На жаль, дані про природні овуляції у жінок з ендометріозом яєчників є досить обмеженими. T. Horikawa і співавт. (2008) досліджували частоту овуляції у 28 жінок із безпліддям при монолатеральному ендометріозі і визначили, що цей показник становить 34% в уражених гонадах, однак невеликий розмір вибірки не дав змоги здійснити статистичну перевірку цих даних. L. Benaglia і співавт. (2009) досліджували частоту овуляцій у 70 жінок з ендометріомами в непрооперованих яєчниках. Овуляція відбулася в ураженому яєчнику у 22 випадках (31%; 95% ДІ 22-43%). Якщо припустити, що очікувана частота овуляції в обох яєчниках у здорових жінок однакова, ця різниця є статистично значущою (p=0,002). Тобто фізіологічні механізми, що забезпечують овуляцію в яєчниках з ендометріоїдними кістами, порушені.

Згідно з даними інших звітів наявність у яєчниках ендометріозу погіршує якість яйцеклітин, про що свідчать зменшені показники фертилізації та імплантації. Оскільки саме ендометріоїдні кісти зумовлюють зниження репродуктивної функції безплідних пацієнток, їх видалення може бути оптимальною стратегією лікування. Дійсно, за даними K. Nakagawa і співавт. (2007), лапароскопічне видалення ендометріоїдних кіст має значні переваги для безплідних пацієнток, у тому числі щодо покращення результатів вагітності.

Результати дослідження, проведеного Л.В. Адамян і співавт. (2009), свідчать про зменшення кількості як примордіальних, так і зростаючих фолікулів у яєчниках пацієнток з ендометріозом. Причому існує залежність кількісного зниження від стадії поширення ендометріозу. Авторами зафіксовано велику кількість фолікулів з різними ознаками дегенерації (зміни форми і розмиті межі фолікула, овоцита і його ядра, фолікулярних клітин; частково деконденсований хроматин, локалізований по всьому ядру; потовщення, розшарування, гіаліноз базальної мембрани фолікула; формування міжклітинних просторів; нечітка межа між шарами тканини внутрішньої і зовнішньої теки; фолікулярна рідина різної оптичної щільності, нерівномірне фарбування еозином; великі вакуолі в овоплазмі; дезорганізація клітин гранульози; зміни ширини прозорої оболонки). Зазначені зміни свідчать про порушення кількості та якості фолікулів і оцитів у досліджених гістологічних препаратах. Автори підкреслюють, що більшість досліджуваних фолікулів становили примордіальні і первинні 1-2-шарові фолікули. У частини жінок спостерігалося різке зменшення кількості фолікулів, аж до повної їх відсутності (не тільки у визначених полях зору, а й у всьому препараті).

Наші дані також підтверджують, що гістологічними особливостями фолікулярного апарату яєчників при ендометріоїдних кістах є скорочення кількості фолікулів в 1,84 раза, можливою є їх деформація або дистрофія.

В останніх дослідженнях було продемонстровано, що лапароскопічне вилущування ендометріом асоціюється зі зменшенням овариального резерву через надмірне видалення тканини яєчників і гемостаз шляхом біполярної коагуляції тканини яєчника (термічне пошкодження) або накладення швів (здавлювання місцевих тканин та місцева гіпоксія). Гістопатологічні дослідження показали небажаність видалення фрагментів поблизу ендометріом здорових тканин яєчників при цистектомії, особливо небезпечних у ділянках, близьких до воріт яєчників. Водночас інші дослідники вважають, що лапароскопічна цистектомія при ендометріоїдних кістах із високотехнологічною хірургічною технікою не призводить до значного видалення та пошкодження овариальної тканини й овариального резерву.

L. Muzii і співавт. (2014) здійснили систематичний огляд на основі електронних пошуків публікацій у базах даних PubMed, MEDLINE і Embase до квітня 2014 р. з метою виявлення статей, присвячених оцінці кількості АФК до і після операції з приводу ендометріом у прооперованих яєчниках порівняно з відповідними показниками у пацієнток із контралатеральними непрооперованими яєчниками. Проаналізовано 13 досліджень із 24 (11 виключено через неоднорідність). Кількість АФК для оперованого яєчника істотно не змінилася після операції (середня різниця 0,10; 95% ДІ 1,45-1,65; p=0,90). Зменшення кількості АФК для хворого яєчника порівняно з контралатеральним спостерігалося до операції, хоча різниця не була значущою (середня різниця -2,79; 95% ДІ від -7,10 до 1,51; p=0,20). Після операції зафіксовано значно меншу кількість АФК порівняно з такою для контралатерального яєчника (середня різниця -1,40; 95% ДІ: -2,27 до -0,52; p = 0,002).

В.І. Краснопольский, С.Л. Горський (2009) показали, що при хірургічному лікуванні хворих з двобічними ендометріоїдними кістами будь-яких розмірів застосування методики фенестрації кісти з промиванням її порожнини і біполярною коагуляцією тільки візуально виявлених патологічних вогнищ на внутрішній поверхні капсули кісти забезпечує більшу ймовірність настання спонтанної вагітності та має більш сприятливий вплив на фолікулярний резерв.

A.D. Ebert і співавт. (2009) встановили, що желатиноподібний герметик на тромбіновій матриці є ефективним гемостатиком і попереджає пошкодження овариального резерву. Водночас цей агент був пов'язаний з обструкцією тонкої кишки у деяких пацієнток, які перенесли гінекологічну операцію.

Показано, що введення вазопресину при лапароскопічному видаленні ендометріом забезпечує зниження частоти використання коагуляції і, таким чином, захист овариального резерву.

У роботі X.H. Yang і співавт. (2014) виявлено, що призначення тримісячного курсу агоністів ГнРГ після двосторонньої лапароскопічної цистектомії з приводу ендометріоїдних кіст може сприяти покращенню показників настання вагітності, що залежить від клінічної стадії і віку пацієнтки, і зменшенню кількості рецидивів і впливу на овариальний резерв.

Причинами скорочення овариального резерву після лапароскопічної цистектомії з приводу ендометріом яєчників на сьогодні вважаються: інтенсивна коагуляція з метою гемостазу; пошкодження кровопостачання яєчників; надмірне видалення тканини яєчника навколо кісти з примордіальними фолікулами; використання хірургічних енергій з неконтрольованим поширенням у навколишні тканини; недосвідченість хірургів.

Агоністи ГнРГ є таргетними препаратами при лікуванні ендометріозу внаслідок інгібіції мітогенних факторів росту, неоангіогенезу, онкогенних факторів та інгібіторів апоптозу. Однак агоністи ГнРГ не впливають на розміри ендометріоїдних кіст яєчників, тому Міжнародна асоціація з ендометріозу вважала недоцільним призначення агоністів ГнРГ перед проведенням оперативного втручання. Водночас на XI Міжнародному конгресі з ендометріозу (Франція, 2011 р.) було рекомендовано проведення рандомізованих досліджень з вивчення доцільності призначення агоністів ГнРГ під час передопераційної підготовки пацієнток репродуктивного віку з ендометріоїдними кістами. Ця пропозиція базується на тому, що на тлі застосування агоністів ГнРГ полегшується виконання хірургічного втручання внаслідок відсутності функціональних кіст яєчників, інактивації яєчників і зниження їх вразливості при хірургічній травмі, зменшення об'єму ендометріоїдної тканини, запальної реакції, васкуляризації капсули кісти, скорочення тривалості операції, полегшення адгезіолізису, зниження інтенсивності коагуляційного гемостазу, підвищення можливості збереження овариального резерву.

Одним з найбільш несприятливих аспектів лікування ендометріом при збереженні яєчника, тобто при нерадикальному хірургічному лікуванні, є рецидив захворювання після операції. Істотними факторами, пов'язаними з високою частотою подальших рецидивів, є попередні операції, медикаментозне лікування ендометріозу, найбільший розмір кісти понад 7 см і наявність тяжкого інфільтративного ендометріозу. Меншу предиктивну цінність має наявність двобічних ендометріоїдних кіст. Нижча частота рецидивів спостерігається при настанні вагітності після операції і застосуванні аГнР в якості ад'ювантної терапії.

Аналоги ГнРГ можуть діяти безпосередньо на клітини ендометрія та інгібувати їх ріст і проліферацію шляхом регулювання апоптозу ангіогенних механізмів. Клітини еутопічного ендометрія від пацієнток з ендометріозом демонструють підвищену швидкість проліферації і менш сприйнятливі до клітинної смерті внаслідок апоптозу порівняно з клітинами від жінок без цього захворювання. Слід зазначити, що аГнРГ інгібують проліферацію клітин і збільшують швидкість апоптозу в культурі клітин еутопічного ендометрія через ефект, опосередкований збільшенням експресії проапоптотичних білків Bax і FasL і зменшенням експресії антиапоптотичного білка Bcl-2. Результати останніх досліджень свідчать, що аГнРГ зменшують вироблення VEGF-A і IL-1β в культурі клітин еутопічного ендометрія.

Нами проаналізовано результати лікування 199 жінок репродуктивного віку, прооперованих лапароскопічним доступом з приводу ендометріоїдних кіст яєчників, які були рандомізовані в такі групи:

- група А (n=63) – не отримували будь-якого гормонального лікування до та після операції (група АІ (n=33) – з монолатеральними ендометріоїдними кістами; група АІІ (n=30) – з білатеральними ендометріоїдними кістами);
- група В (n=62) – отримували аГнРГ протягом 3 міс після операції (група ВІ (n=32) – з монолатеральними ендометріоїдними кістами; група ВІІ (n=30) – з білатеральними ендометріоїдними кістами);
- група С (n=74) – отримували аГнРГ упродовж 2 міс (дві ін'єкції депо-форм триптореліну або гозереліну) до і 3 міс після операції (група СІ (n=41) – з монолатеральними ендометріоїдними кістами: група СІІ (n=33) – з білатеральними ендометріоїдними кістами).

Аналіз отриманих результатів свідчить, що передопераційне призначення аГнРГ у пацієнток репродуктивного віку з ендометріоїдними кістами яєчників сприяє зниженню кровопостачання капсули кісти, зменшенню кровоточивості ранової поверхні ложа кісти при вилущуванні і, відповідно, зниженню інтенсивності та тривалості коагуляційного гемостазу у 2,09 раза; загальної тривалості оперативного втручання – в 1,31 раза. На зниження активності ангіогенезу вказувало вірогідне зменшення вмісту VEGF у перитонеальній рідині в 1,58 раза і зниження експресії VEGF у стромі капсули кісти – в 1,20 раза; в залозистому епітелії – в 1,75 раза; у судинах – в 1,74 раза. Передопераційне використання аГнРГ також вірогідно сприяло зниженню процесів проліферації зі зменшенням кількості імунореактивних клітин до Ki-67 у стромі кіст в 1,20 раза; в залозистому епітелії – в 1,75 раза; у судинах – в 1,74 раза; EGF у стромі – у 3,38 раза на тлі збільшення кількості клітин у стані апоптозу в стромі в 1,09 раза; в залозистому епітелії – в 1,10 раза і в судинах – в 1,35 раза.

Періопераційне призначення аГнРГ у пацієнток з ендометріоїдними кістами порівняно з жінками без гормонального ведення періопераційного періоду вірогідно сприяло зниженню рівня ФСГ у сироватці периферичної крові в 1,12; ЛГ – в 1,18; E_2 – в 1,30; П – в 1,22; Т – в 1,15 раза; збільшенню рівня АМГ в 1,19; інгібіну В – в 1,19, АФК – в 1,23 раза, що в сукупності забезпечувало підвищення частоти настання вагітностей в 1,60 раза, вагітностей, що закінчилися пологами, – в 1,93 раза; частоти настання вагітностей у безплідних жінок – в 1,95 раза (p<0,04), а також зменшення кількості рецидивів в 3,05 раза.

Періопераційне застосування аГнРГ у пацієнток з ендометріоїдними кістами порівняно з жінками, яким аГнРГ було призначено тільки після втручання, сприяло зниженню Т в сироватці периферичної крові в 1,09 раза, збільшенню рівня АМГ в 1,13 раза; інгібіну В – в 1,16 раза, що в сукупності забезпечувало збільшення частоти настання вагітностей в 1,27 раза і вагітностей, що закінчилися пологами, – в 1,44 раза; а також зниження кількості рецидивів в 1,66 раза.

М.В. Макаренко, к.м.н., **Д.О. Говсєєв**, к.м.н., Київський пологовий будинок № 5, **Т.В. Грешнікова, І. Думкас**

Епізіотомія: сучасний погляд на проблему



М.В. Макаренко



Д.О. Говсєєв

Епізіотомія – хірургічне розсічення промежини і задньої стінки піхви роділлі під час прорізування передлеглої частини плода. Розрізняють серединно-латеральну та латеральну епізіотомію. Розріз промежини строго по серединній лінії називається перинеотомією.

Розтин промежини в пологах проводять при:

– загрозі розриву промежини, великому плоді, неправильних вставленнях голівки плода, високій ригідній промежині, рубцевозміненій промежині, розроджуючих вагінальних операціях (різана рана заживає краще, ніж рвана) та ін.;

– необхідності скорочення II періоду пологів при кровотечі, гестозі, вторинній слабкості пологової діяльності, захворюваннях серцево-судинної системи, нирок, органів дихання та ін.;

– гіпоксії плода;

– передчасних пологах (розсічення промежини зменшує силу тиску на голівку недоношеного плода м'язами тазового дна, і прискорює його народження).

У сучасній акушерській практиці частота розсічення промежини під час пологів у середньому становить 40%. Частота використання перинео-/епізіотомії широко варіює у різних країнах та різних клініках, коливаючись від 10 до 73% [1-5]. При цьому важливо зазначити, що одні дослідники вказують на неухильне зростання частоти проведення цих маніпуляцій (країни Латинської Америки, Польща, Бельгія, Болгарія, Індія та Катар), інші – на значне зниження частоти застосування перинео-/епізіотомії протягом останніх років (США, Нідерланди, Франція). Епізіотомія широко практикується, у тому числі й в Україні.

Однією з причин зловживання цією маніпуляцією є спрощене уявлення практичних лікарів і акушерок про розріз промежини як про метод, який не має загрозливих для життя наслідків. На сучасному етапі користь рутинного проведення епізіотомії спростована, а «припустима» частота втручання визначається на рівні 20-30% усіх пологів [2].

У науково-практичній літературі висвітлено результати багатьох рандомізованих порівняльних досліджень з цієї проблеми з різною частотою перинео-/епізіотомії й офіційно зареєстрованих випадків розривів промежини III-IV ступеня, що свідчить про актуальність проблеми адекватного виконання перинео-/епізіотомій та ведення післяопераційного періоду в контексті запобігання інвалідизуючим розривам тазового дна.

Значну роль у травматизації промежини в пологах відіграє функціональна неспроможність зв'язкового апарату внутрішніх статевих органів і тазового дна.

Незважаючи на пошуки оптимальних методів ведення пологів через природні родові шляхи, у тому числі із застосуванням перинео-/епізіотомії, кількість травм промежини не має тенденції до зниження, і вони відбуваються більш ніж у половини породіль. За даними різних авторів, число розривів промежини 1-2 ступеня коливається від 18 до 78%. Водночас, виходячи з результатів деяких досліджень, можна припустити, що справжня частота епізіотомії і розривів промежини, ймовірно, вища, ніж заявляється в офіційних статистичних звітах [4].

Історія розтину промежини починається з XVIII століття. Накопичений досвід використання епізіо-/перинеотомії окреслює важливе коло проблем сучасного акушерства, які вирішуються в ході проведення клінічних досліджень: найкраща техніка виконання операції, показання, доцільність застосування, групи ризику розриву і розсічення промежини, віддалені наслідки, оптимальна частота розтинів промежини.

Оцінка акушерського розсічення промежини вельми неоднозначна. З одного боку, перинео-/епізіотомія – фактор, що запобігає будь-яким розривам промежини, і спосіб профілактики пошкодження зовнішнього анального сфінктера і прямої кишки; з іншого – розсічення промежини є чинником, який не тільки в 3-4 рази підвищує ризик розриву промежини 3-4 ступеня, а й збільшує загальну кількість її травм [6, 7].

Так, за даними літератури, близько 67% так званих малих епізіотомій (розріз до 2-3 см) провокують банальні розриви промежини, які є причинами рваних ран. Серйозною небезпекою є епізіотомія у жінок із запальними змінами слизової оболонки піхви, яка зумовлює розрив промежини та порушення репаративних процесів унаслідок інфікування рани.

Обговорюються також віддалені наслідки розсічення промежини для стану тазового дна, а саме: чи є розсічення промежини в пологах профілактикою або фактором формування подальшої слабкості тазового дна, розвитку пролапсу геніталій і супутньої патології?

У багатьох публікаціях наголошується на недостатньо відповідальному ставленні медичного персоналу до операції перинеорафії. Зашивання перинеальної рани на фоні смертельних ризиків для життя матері та плода часто здається надзвичайно простим і найменш ризикованим. Зашивання промежини часто доручають молодим акушерам, інтернам без контролю з боку досвідчених лікарів, що може негативно впливати на результати операції.

Однією з головних проблем, яка пов'язана з розрізом промежини в пологах, є септичні ускладнення, що виникають як при загоєнні епізіотомної рани, так і можуть бути пов'язані з додатковими розривами м'яких тканин родового каналу.

Вважається, що рани промежини мають низку особливостей, зумовлених комплексом анатомо-фізіологічних даних цієї ділянки. Насамперед це високий ризик бактеріального забруднення ран вмістом матки, піхви, прямої кишки; неможливість іммобілізації рани з причини скорочення м'язів промежини; наявність рубцевих змін тканин, запального процесу в піхві. Слід зазначити, що анатомічні особливості не дозволяють використовувати стерильні пов'язки на швах, накладених після розриву піхви або промежини.

Незважаючи на превентивні хірургічні заходи (пошарове ушивання рани, профілактика гематом та ішемізації тканин), велику кількість засобів, які використовуються для профілактики (перекис водню, перманганат калію, фурацилін, діамантовий зелений), а також застосування методу ультрафіолетового опромінення післяопераційної рани, частота ускладнень при загоєнні епізіотомної рани залишається досить стабільною і досягає 7-20%. Це суттєво ускладнює перебіг післяпологового періоду, який є найбільш небезпечним щодо розвитку інфекційних ускладнень.

Виникнення зазначених ускладнень збільшує терміни перебування в акушерському стаціонарі, підвищує вартість лікування, зумовлює зростання ризику розвитку тяжких післяпологових, а також інфекційних ускладнень у дітей [11, 12].

Висока частота інфекційних ускладнень у післяпологовому періоді викликана низкою факторів, головним з яких є імуносупресія. Під час вагітності та в ранньому післяпологовому періоді спостерігається зниження показників клітинного та гуморального імунітету в середньому на 3-10%, також реєструють зниження природної кілерної активності лімфоцитів. Ці зміни забезпечують виношування вагітності та не вимагають спеціальної корекції.

Однак таке зниження імунологічного захисту, що отримало назву транзиторного імунодефіциту, зумовлює підвищену сприйнятливість породіллі до інфекції і зберігається протягом перших десяти діб пуерперію. Також необхідно враховувати пригнічення факторів неспецифічного захисту організму, яке виражається у зниженні вмісту лізоциму, системи комплементу та інших факторів захисту, що є причиною уповільнення процесів регенерації як травмованих, так і розсічених тканин [9].

Відомо, що серед збудників післяпологових інфекційних захворювань провідного значення набули мікробні асоціації, в яких найчастіше переважають неспороутворюючі анаероби [9, 13]. Зазвичай спроби ідентифікувати головного збудника з вогнища дозволяють побачити тільки «мікробний пейзаж», тому в практичній роботі найчастіше для обробки швів використовуються протизапальні препарати широкого спектра дії.

З метою профілактики набряку шва при набряку тканин промежини у першу добу використовують міхур з льодом. Набряк шва є несприятливим фактором не тільки з позиції формування пуерперальних виразок, а й при загоєнні тканин первинним натягом у зв'язку з формуванням грубого рубця, що знижує подальший тонус промежини [10].

При загоєнні швів вторинним натягом нерідко виникають порушення анатомічної цілісності і рубцева деформація промежини, неспроможність м'язів тазового дна, що надалі призводить до опущення статевих органів, появи диспареунії, запальних захворювань нижнього відділу статевого тракту, що істотно погіршує якість життя. З метою профілактики інфекційних ускладнень після відновлення цілісності промежини традиційно використовують різні антисептики, а також різноманітні фізіотерапевтичні методи, ультразвукову терапію, лазеротерапію, НВЧ-терапію дециметровими хвилями, магнітно-інфрачервоне опромінення та опромінення післяопераційної рани УФ-променями [8, 10].

Однак, незважаючи на весь комплекс заходів, які використовуються для профілактики післяопераційних септичних ускладнень, частота останніх залишається стабільно високою. Окрім згаданого зниження імунітету, це пояснюється також преморбідним фоном: отит, гайморит, хронічний тонзиліт, хронічний холецистит, хронічний пієлонефрит, тромбофлебіт та ін. Особливе значення мають запальні захворювання статевої сфери (хронічний аднексит, хронічний пієлонефрит) і особливо нижнього відділу статевого тракту (кольпіт, цервіцит, бартолініт, вульвіт).

Все вищезазначене підкреслює те, що регенерація тканин промежини є складним біологічним процесом і залежить від багатьох обставин. Можливість прискорення її загоєння, ліквідація вхідних воріт інфекції, профілактика септичних ускладнень, формування еластичного і, разом з тим, міцного рубця, попередження виникнення ускладнень диктують необхідність подальшого пошуку вдосконалених методів профілактики ускладнень післяопераційних ран промежини. Одним з методів профілактики інфекційно-септичних ускладнень після розсічення промежини може бути метод обробки швів за допомогою сучасних місцевих антисептиків. В акушерській практиці для ведення післяепізіотомних ран, руптур промежини та слизової оболонки піхви добре зарекомендував себе комбінований препарат Банеоцин компанії Sandoz, до складу якого входять бацитрацин цинк 250 МЕ/г і неоміцину сульфат 5000 МЕ/г. Препарат застосовується у формі мазі або порошку і добре переноситься породіллями, оскільки всмоктування бацитрацину і неоміцину через неуражену шкіру незначне. Банеоцин показаний для профілактики септичних ускладнень післяопераційних ран і пошкоджень шкіри промежини, вульви та слизової оболонки піхви, а також для лікування при їх бактеріальному інфікуванні.

Література

1. Чернов А. Эпизиотомия – польза или вред? // З турботою про жінку. – 2008. – № 5. – С. 30-33.
2. Carroli G., Belizan J. Episiotomy for vaginal birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD000081. DOI: 10.1002/14651858.CD000081.
3. de Oliveira S.M., Miquilini E.C. Frequency and criteria for indication of episiotomy // Rev. Esc. Enferm. USP. – 2005. – Vol. 39(3).
4. Goldberg J., Purfield P., Roberts N. et al. The Philadelphia Episiotomy Intervention Study // J. Reprod. Med. – 2006. – Aug. – Vol. 51(8).
5. Riethmuller D., Courtois L., Maillet R. Liberal versus restrictive practice of episiotomy: do there exist specific obstetrical indications for episiotomy? // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2006. – Vol. 35 (1 Suppl). – P. 1S32-1S39.
6. Aytan H., Tapisiz O.L., Tuncay G., Avsar F.A. Severe perineal lacerations in nulliparous women and episiotomy type // Eur. J.Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – Vol. 121(1). – P. 46-50.
7. Ogunyemi D., Manigat B., Marquis J., Bazargan M. Demographic variations and clinical associations of episiotomy and severe perineal lacerations in vaginal delivery // J. Nat. Med. Assoc. – 2006. – Vol. 98 (11). – P. 1874-1881.
8. Чернуха В. Г. Нормальный и патологический послеродовый период. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2006. – 272 с.
9. Ковалев М.И., Зуев В.Н. Низкоинтенсивное и высокоэнергетическое лазерное излучение в акушерстве и гинекологии. – М.: Изд. «Техника», 2007. – 170 с.
10. Мальцева Л.И., Коган Я.Э. Особенности инфицирования в раннем послеродовом периоде у женщин из группы риска по пуэрперальным инфекционным осложнениям // Матер. Всерос. форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 153
11. Перинеология: болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 336 с.
12. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: StatusPraesens, 2011. – 688 с.
13. Ogunyemi D., Manigat B., Marquis J. et al. Demographic variations and clinical associations of episiotomy and severe perineal lacerations in vaginal delivery // J. Nat. Med. Assoc. – 2006. – Vol. 98 (11). – P. 1874-1881.

4-14-БАН-ОТС-0415

ЗАГАЛЬНООСВІТНЯ ІНІЦІАТИВА ОНКОДОЗОР

Національний проект «Онкодозор»: актуальні проблеми сьогодення

29 січня 2015 р. в Івано-Франківську відбулася Всеукраїнська телеконференція на тему «Мультидисциплінарні аспекти скринінгу та профілактики раку репродуктивних органів», приурочена до Всесвітнього дня боротьби з раком. У її роботі взяли участь лікарі акушери-гінекологи, онкологи, мамологи, урологи з усієї України, які обговорили основні питання діагностики, лікування та профілактики пухлин репродуктивної системи. Пропонуємо читачам ознайомитися з виступами учасників конференції, які стосувалися онкологічної проблематики у жіночій популяції, а також із запитаннями і відповідями на них, що прозвучали в рамках наукового форуму.

Відкрив конференцію член-кореспондент Національної академії медичних наук, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство і гінекологія», доктор медичних наук, професор В'ячеслав Володимирович Камінський, який наголосив на важливості міждисциплінарного підходу під час ведення онкологічних пацієнток. «Часи, коли ми намагалися щось зробити самотужки, відійшли в минуле. Без об'єднання зусиль та взаємної підтримки успіху в профілактиці та лікуванні онкологічних хвороб не буде», – зазначив професор В.В. Камінський.

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Онкогінекологія», завідувач науково-дослідного відділу онкогінекології Національного інституту раку МОЗ України, доктор медичних наук, професор Людмила Іванівна Воробйова навела статистичні дані щодо онкологічної захворюваності в Україні та акцентувала увагу на важливості профілактичних заходів у роботі лікаря. «Немає надії, що онкологічна захворюваність зменшуватиметься. На сьогодні в Україні реєструють понад 160 тис. випадків онкологічних патологій на рік, з яких 16 тис. – захворювань репродуктивної жіночої сфери. Незважаючи на можливість виконання складних оперативних втручань, усі зусилля (не лише медиків, а й усієї громадськості) мають спрямовуватися на профілактику. Є багато захворювань, яким можна запобігти. Із великим задоволенням хочеться відзначити роботу, яка проводиться в Івано-Франківській області, де завдяки допомозі священнослужителів лікарі отримали змогу донести до громадськості актуальність проблеми профілактики онкологічної патології репродуктивних органів», – зазначила професор.

Розмову продовжила завідувач кафедри онкології з курсом променевої діагностики та терапії Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Владлена Геннадіївна Дубініна, детально зупинившись на проблематиці раку шийки матки (РШМ).

Зокрема, було наголошено, що від РШМ щороку в країні помирають 1,5 тис. жінок: у віковий період до 30 років – близько 4,5-5%, 30-55 років – 55%. Враховуючи кількість жінок репродуктивного віку, яких країна втрачає внаслідок цієї патології, зазначена проблема за актуальністю співставна з материнською смертністю. Додатковим чинником, який спричинятиме зростання поширеності онкологічної патології у жінок загалом, є стресорний фактор, зумовлений міграційними процесами, пов'язаними з війною.

Під час доповіді увагу присутніх було акцентовано на якості підготовки кадрів. «Треба враховувати, що сьогодні в країні відбувається реформа, велике значення у якій має створення інституту сімейних лікарів. На жаль, нині ми маємо справу із сімейними лікарями, які проходять перепідготовку. На запитання, як слід проводити забір на цитологію ШМ, відповіді такі: ми бачили, але не робили. Очевидно, що за таких підходів розраховувати на ефективність профілактичних заходів ми не можемо, оскільки відсоток псевдонегативних і псевдопозитивних результатів ПАП-мазка на 30-35% залежить від того, як він забраний лікарем. Це актуалізує проблему впровадження освітніх програм з проведення скринінгових заходів, особливо сімейними лікарями», – підсумувала доповідач.

Також професор В.Г. Дубініна наголосила на важливості превентивних заходів в онкології: «Гадаю, всі розуміють, що виключно онкопревенція на державному рівні може забезпечити необхідний рівень охоплення населення скринінгом. На виявлення РШМ в ранніх стадіях можна розраховувати тільки тоді, коли охоплення жіночого населення скринінговими заходами буде не менше 80%. В умовах, коли організованих контингентів у соціумі стає дедалі менше, це – непроста задача. Для її вирішення необхідна допомога волонтерів та громадськості. Такий підхід підвищить шанс на одужання та збільшить відсоток органозберігаючих операцій».

У контексті обговорюваної проблеми було порушено питання щодо відповідності лікувально-профілактичних закладів стандартам надання онкологічної допомоги та вакцинопрофілактики РШМ.

«Сьогодні з'явилася тенденція до лікування онкологічної патології у непрофільних закладах. Конкуренція – це добре, але конкуренція має бути серед достойних. Серед тих суб'єктів, які виконують ліцензійні умови. На жаль, нині ми не маємо важелів контролю над закладами, які надають онкологічну допомогу. Не завжди результати відповідають тим стандартам і тим протоколам, які мають виконуватися. Тому лікарі поліклінічної ланки першого рівня повинні звертати увагу на те, до якої медичної установи було відправлено пацієнтів», – повідомила доповідач.

«Зараз багато дискусій точиться щодо використання вакцин як методу первинної профілактики. До вакцинації треба підходити зважено, оскільки дослідження з цього питання не завершено, а віддалені результати не відомі. Якщо лікар рекомендує вакцинацію дівчатам, які не живуть статевим життям, він має повідомити, що це не позбавляє їх від необхідності проходження щорічного профілактичного огляду», – резюмувала професор В.Г. Дубініна.

Керівник відділення пухлин грудної залози та реконструктивної хірургії Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Іван Іванович Смоланка присвятив свій виступ проблемі раку грудної залози (РГЗ).

– РГЗ посідає перше місце у структурі онкологічної захворюваності жіночого населення в Україні і у світі. Спостерігається щорічний приріст захворюваності на цю патологію. Так, за прогнозною оцінкою, до 2020 р. захворюваність на РГЗ постійно зростатиме, випереджаючи рак легені (РЛ) і рак шлунка (РШ). На думку експертів, до 2020 р. РГЗ посяде третє місце у структурі онкологічної захворюваності після колоректального раку, РЛ, випереджаючи РШ. Пріоритет у лікуванні РГЗ до 2020 р. не викликає сумнівів. За уточненими даними, у 2012 р. в Україні від цієї хвороби померли 7880 жінок. Щороку реєструють близько 17 тис. випадків РГЗ. На жаль, в Україні кожна п'ята жінка звертається до лікаря із пізньою стадією хвороби, що зумовлює вищу смертність від РГЗ. Водночас темпи розвитку цієї патології в Україні відносно менші порівняно з такими у розвинених країнах Європи.

За показником п'ятирічного виживання, який становить 70%, Україна поступається європейським країнам і Сполученим Штатам Америки (у США цей показник досягає 90%). Головними причинами високої смертності в країнах Східної Європи називають брак коштів, неповну реалізацію національних програм, обмежену доступність стандартних методів лікування. Однак на особливу увагу заслуговує відсутність скринінгових програм.

Під час оцінки у рандомізованих клінічних дослідженнях зменшення смертності від РГЗ завдяки скринінгу було встановлено, що проведення скринінгових заходів у віковій категорії до 40 років дозволяє досягнути зниження смертності на 3%, від 40 до 50 років – приблизно на 17%, ≥50 років – на 32%. Тому основна стратегія скринінгу полягає в охопленні такими програмами жінок віком 50-70 років. Проведення мамографічного дослідження проводиться кожні два роки у двох проекціях.

Член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення ендокринної гінекології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук в аспекті онкопрофілактики зупинилася на проблемах запальних захворювань геніталій, метаболічного синдрому, порушень маси тіла та ендокринних розладів.

Зокрема, було зазначено, що згідно з даними 11-річного шведського дослідження за участю жінок із гіперпроліферативною патологією репродуктивної системи (ендометріоз, гіперплазія ендометрію – ГЕ, міома матки) виявлено, що пацієнтки з ендометріозом мають на 30% вищий ризик розвитку РГЗ, на 60% – ризик розвитку гематологічної онкологічної патології та майже удвічі вищий ризик розвитку раку яєчників (РЯ). Також було з'ясовано, що за наявності гіперпластичних процесів ендометрія зростає ризик розвитку не лише раку ендометрія (РЕ), а й РГЗ (на 40%).

Щодо міоми матки, то це дослідження показало, що зазначена патологія є більш «спокійною» з погляду ризику малігнізації, що надає можливість застосування більш консервативних підходів до лікування таких пацієнток.

Професор Т.Ф. Татарчук також представила результати власного дослідження, яке стосувалося особливостей перебігу різних періодів життя у жінок з метаболічним синдромом. Це дослідження показало, що надзвичайно високий ризик розвитку РЕ та гіперпластичних процесів ендометрія зафіксовано саме у жінок з надмірною масою тіла та іншими факторами ризику виникнення метаболічного синдрому.

«Резюмуючи ці дані, треба сказати, що ми повинні донести до сімейного лікаря, до лікаря первинної ланки, що групи ризику розвитку гіперпроліферативної патології репродуктивної системи становлять пацієнтки і з патологією ендометрія, і з РГЗ. До групи ризику формування дисгормональної патології належать жінки, які мають запальні захворювання та ендометріоз, і жінки, що страждають на метаболічний синдром. Дуже часто ведення пацієнток із метаболічним синдромом залишається на рівні сімейного лікаря, і ці хворі потрапляють до гінеколога у разі маткової кровотечі або з РГЗ пізніх стадій», – підсумувала доповідач.

Переважна частина зустрічі була присвячена запитанням та відповідям.

? Чи ведеться статистичний облік частоти виникнення раку репродуктивних органів? Чи є дані про частоту розвитку раку репродуктивних органів у жінок, які мали більше двох спроб екстракорпорального запліднення (ЕКЗ)?

Л.І. Воробйова: Так, звичайно. Є загальноукраїнський канцер-реєстр. Він має велику популярність та авторитет у світі. Однак не так просто дані реєстру країни внести до загального реєстру. Проте минулого року ми досягли того, що дані нашого канцер-реєстру прийняті у всьому світі.

Наразі існує проблема зі скринінговими програмами, яка буде поглиблюватися у зв'язку зі значною внутрішньою міграцією. Загалом ведення обліку всіх жінок з метою їх періодичного огляду – складне завдання. Однак треба зазначити, що за останні 5 років в Україні суттєво покращилася ситуація щодо виявлення РШМ in situ. Цей результат досягнуто завдяки роботі акушерів-гінекологів та онкогінекологів, які курують цю проблему.

В.В. Камінський: А чому саме три спроби? Проблема репродуктології в державі надзвичайно актуальна і виходить за межі кількості спроб. Переконлива більшість приватних клінік – 40 проти 6 державних клінік (600 циклів) – ставлять нас у незручну ситуацію, коли ми не можемо контролювати, що відбувається в цій сфері. Ми говоримо про три спроби запліднення. А скажіть, чи існує в Україні реєстр жінок, які є донорами яйцеклітин? Його немає. Скільки разів цих жінок стимулюють для того, щоб отримати яйцеклітини? Хтось веде цей облік? Не веде. Це – великий шматок роботи, який необхідно буде зробити. На жаль, немає такого реєстру, немає програм, які могли б відповісти на це питання.

Л.І. Воробйова: Очевидно, що йдеться про ризик розвитку онкологічної патології після спроб стимуляції яєчників. Так, такий ризик є. У цьому контексті велику увагу необхідно звернути на

проблему стану яєчників. Ми реєструємо хворих, у яких виник РЯ при спробах ЕКЗ, але неправильно вважати, що сама стимуляція є причиною раку. Є багато причин для розвитку захворювання.

В.Г. Дубініна: В університетській клініці Одеського національного медичного університету є онкологічне та репродуктологічне відділення, які працюють за державною програмою.

Відомо, що всі акушери-гінекологи тією чи іншою мірою займаються банальною стимуляцією овуляції. Коли такі пацієнтки доходять до програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), під час збору анамнезу встановлюються факти перевищення існуючих лімітів стимулювання кломіфеном. У нашій клініці до локальних протоколів введено обов'язкове тестування пацієнток, у яких заплановано застосування циклів ДРТ, на дослідження генів BRCA1, BRCA2, після чого таким жінкам обов'язково проводять ПАП-тест та УЗД ГЗ. Пацієнткам з позитивними BRCA1, BRCA2, у яких спроба ЕКЗ виявилася вдалою, обов'язково пропонують індивідуальну програму скринінгу.

? Яким ви бачите розвиток ситуації щодо онкопрофілактики у зв'язку з частковим делегуванням повноважень первинного скринінгу сімейним лікарям?

В.В. Камінський: Не можна достовірно відповісти на це питання, допоки не відомо, якою мірою у цьому процесі беруть участь сімейні лікарі.

? Чи не призведе до катастрофи делегування часткових повноважень у проведенні скринінгу сімейним лікарям? Адже не всі акушерки та лікарі досконало володіють технікою забору мазка?

В.В. Камінський: Вважаю, що ситуація не погіршиться. Ви ведете мову про класичний варіант забору матеріалу – зіскрібок. Але сьогодні, коли ми говоримо про профілактику та скринінгові програми, йдеться про спрощений забір матеріалу, а саме про рідинну цитологію, яка дасть можливість відібрати групи ризику. Далі слово буде за кваліфікованим лікарем – акушером-гінекологом. Ідея залучення сімейного лікаря полягає в тому, що 75 -85% жінок протягом тривалого періоду – 5-10-20 років – взагалі не показуються лікарю. Сімейний лікар як лікар, що найбільше контактує з пацієнтом з різних питань, зможе вирішити проблему забору матеріалу.

? Чи можливе застосування замісної гормональної терапії та в яких випадках у пацієнток з наявністю в анамнезі пролікованого РШМ, РЯ, РГЗ?

Т.Ф. Татарчук: Ми проводимо консиліуми щодо цих пацієнтів. У кожному конкретному випадку рішення приймається конкретно з урахуванням особливостей морфологічної структури тієї чи іншої патології. РГЗ та РЯ, особливо його ендометріоїдні форми, є протипоказаннями до застосування ЗГТ у будь-якому віці. Однак існують форми РЯ, які не є абсолютним протипоказанням до призначення ЗГТ. Це важливо знати, оскільки є жінки, які прооперовані у віці 20-25 років і яким потрібно забезпечувати якість життя. Щодо РШМ, то епітеліальний РШМ також не є абсолютним протипоказанням до застосування ЗГТ.

Л.І. Воробйова: Індивідуальний підхід – так. Але треба враховувати, що перші два роки після лікування онкологічного захворювання вкрай небезпечні щодо ризику продовження хвороби.

? Пацієнтка 50 років, РГЗ 2 оперований, отримує тамоксифен протягом 2 років, ГЕ 8 мм, матка та придатки не змінені. Зіскрібок – проста неатипова гіперплазія ендометрія. Яке лікування є можливим: гормональне чи оперативне? Чи можна обмежитися застосуванням, наприклад, Епігаліну?

Т.Ф. Татарчук: Якщо є впевненість у діагнозі простої ГЕ, то можна обмежитися альтернативною терапією і спостерігати, тому що проста гіперплазія може бути наслідком терапії тамоксифеном. Тому доцільно спільно з онкологом розглянути питання про можливість заміни тамоксифену на інгібітор ароматази.

І.І. Смоланка: У випадку, коли жінка прооперована радикально, то цілком можливо використовувати Епігалін®. Однак якщо пухлина гормонозалежна, то краще використовувати інгібітори ароматази.

? Чи можливе призначення уліпристалу ацетату в комбінації з індолами? Якщо так, то яка схема є найбільш прийнятною у лікуванні міоми матки?

Т.Ф. Татарчук: Справа у тому, що застосування індолів – це терапія супроводу. Тому ми призначаємо уліпристал у звичному режимі – курс 3 міс, місяць перерви, потім знову 3 міс використання. Паралельно можна застосовувати Епігалін®. Така тактика не потребує додаткових застережень.

? Чи обов'язкова консультація онколога при призначенні ЗГТ пацієнткам, які пройшли повний курс лікування РГЗ, за наявності клімактеричних скарг та інформованої згоди на лікування гормональними препаратами? Чи краще обмежитися Лайфеміном?

Т.Ф. Татарчук: Треба зважати на те, що ЗГТ при РГЗ є абсолютно протипоказаною. Але в практичній діяльності трапляються ексклюзивні випадки, коли клімактеричний синдром має тяжкий перебіг і пов'язаний із психічною патологією з тяжкими депресіями, ризиком суїцидів, які не піддаються звичайній корекції антидепресантами. У власній практиці двічі доводилося робити винятки з правила і призначати ЗГТ.

Що стосується фітопрепаратів, то це питання також є дискусійним. Для того щоб прийняти правильне рішення, необхідна консультація онколога, який би міг залежно від показників низки маркерів, які надають можливість оцінити прогностичні ризики щодо рецидивування, рекомендувати адекватну терапію.

І.І. Смоланка: Призначення гормонотерапії можливе тільки за показаннями, за наявності гормоночутливого РГЗ, причому специфічної гормонотерапії, яка є протипухлинним лікуванням. Через 5 років після лікування необхідна зовсім інша терапія. А взагалі ми негативно ставимося до застосування ЗГТ у жінок, які лікувалися з приводу РГЗ. До фітотерапії ставлення більш лояльне.

? Які особливості ведення вагітних з РГЗ, який виявлений вперше на етапі жіночої консультації, та планування вагітності у пацієнток, які перенесли РГЗ?

І.І. Смоланка: Безумовно, вагітність ускладнює перебіг РГЗ. Треба враховувати сімейний стан та бажання жінки. Якщо це I триместр, коли плід найбільш чутливий до дії хіміопрепаратів, жінці пропонується переривання вагітності. В останньому триместрі можна провести навіть комбіноване лікування.

В.В. Камінський: Клінічних протоколів щодо ведення таких пацієнток не існує. Сьогоднішній наш формат дозволяє зібрати тяжкі клінічні випадки, які є у практиці кожного лікаря, та обговорити їх.

? Чи збільшується ризик розвитку РЯ, якщо в анамнезі є РГЗ, РЕ або рак товстої кишки? Які існують методи ранньої діагностики РЯ? Яка ефективність онкомаркерів при РЯ?

Л.І. Воробйова: Так, ризик РЯ збільшується. Правильно зібраний анамнез допомагає визначитися щодо обсягу оперативного втручання. Інколи доводиться свідомо відмовлятися від органозберігаючих операцій.

Що стосується методів діагностики РЯ, то на сьогодні існують два надійні методи: пальпація та УЗД. Значною проблемою залишається неправильний огляд. Слід враховувати, що останнім часом збільшується кількість пацієнток з РЯ, у яких яєчник залишається нормальних розмірів, а злоякісний процес складно діагностувати під час УЗД.

Вкотре дозвольте нагадати, що УЗД не є останньою інстанцією в діагностиці раку. Однак головна небезпека полягає в тому, що лікар функціональної діагностики не повинен визначати дату наступного огляду. Це має зробити лікар, який направив пацієнтку на обстеження.

Лякає також збільшення кількості лапароскопічних операцій. До певної міри активність гінеколога стримує маркер, який став «обмежувачем». Але зупиняє чому? Тому що маркер, особливо на ранніх стадіях РЯ, не надасть достовірної інформації. Він може бути підвищений при ендометріоїдних кістах. Тому основне завдання лікаря – бачити не лише картинку УЗД. Таку хвору треба оперувати не лапароскопічно. Її необхідно проконсультувати у онкогінеколога й оперувати в закладах, які мають можливість під час операції виконати гістологічне дослідження.

Навіть у лікарнях, де є можливість забезпечення термінового дослідження, не завжди просто визначитися з обсягом операції.

В.Г. Дубініна: Хочеться звернутися до оперуючих гінекологів, які «йдуть» на підозрілі кісти, і тих, хто направляє таких хворих на оперативне лікування. Поцікавтесь, чи є в закладі, де виконується ця операція, можливість здійснення інтраопераційної гістологічної діагностики. Якщо такої можливості немає, то обсяг операції ніколи не буде достатнім та правильним.

Л.І. Воробйова: Хочу сказати, що ми щороку «переоперовуємо» 50-60 пацієнток після лапароскопічних та абдомінальних втручань. Нерідко доводиться мати справу з хворими, у яких недостатньо якісно описано протокол операції. Часто спостерігається фальсифікація протоколу. Наприклад, зазначено, що проведено резекцію сальника, а насправді виконано взяття матеріалу для біопсії.

? Чи є необхідність у гістологічному дослідженні біоптату шийки матки при CIN 1 та використанні деструктивних методів лікування?

В.Г. Дубініна: За наявності CIN 1 зазвичай не буває грубих і незворотних змін при кольпоскопії. Відповідно,

Продовження на стор. 54.



Національний проект «Онкодозор»: актуальні проблеми сьогодення

Продовження. Початок на стор. 52.

не зовсім зрозумілою є доцільність застосування деструктивних методів лікування. В Європі CIN 1 не лікують, а обмежуються спостереженням і проводять повторний ПАП-тест. І лише у разі появи CIN 2 виконують втручання. Для цього існують онкопротектори, наприклад Епігалін®. Якщо є грубі незворотні ураження, необхідно переконатися, що це дійсно CIN 1.

? Яким є практичне застосування капсидного тесту в практиці гінеколога для прогнозу розвитку патології шийки матки?

В.Г. Дубініна: Капсидний тест – це цінний метод діагностики, який вказує на глибину ураження вірусною інфекцією. Якщо вірусні часточки знаходяться в базальному і парабазальному шарах плоского епітелію шийки матки, то у такої пацієнтки прогноз більш негативний. Якщо у базальному та парабазальному шарах цих вірусних часточок немає, то прогноз більш сприятливий і можна через певний час направити пацієнтку на взяття мазка для цитологічного дослідження й оцінити ефективність лікування.

? Коли та у якій лабораторії буде запроваджено рідинну цитологію?

В.В. Камінський: Є пілотні програми у Дніпропетровській та Івано-Франківській областях, які фінансуються з місцевих бюджетів.

В.Г. Дубініна: Гадаю, треба зосередитися на ПАП-мазку і тесті на наявність вірусу папіломи людини (ВПЛ). В Європі нині триває дискусія щодо того, витисне тест на ВПЛ ПАП-мазок, чи ні. Але у нас, на відміну від Європи, дуже низьке охоплення населення й ПАП-мазками. Тому про рідинну цитологію говорити зарано. До того ж, це не дешевий метод.

? Як вирішити проблему взяття ПАП-мазка у жінки з порушеннями менструального циклу і постійними кров'янистими виділеннями?

Л.І. Воробйова: Спочатку треба з'ясувати причину кров'янистих виділень. Найголовніше в цьому випадку – не пропустити цервікальну форму РШМ. Кровотеча при нормальній формі шийки матки може бути єдиним симптомом зазначеного захворювання. Тому необхідно виконати роздільне вишкрібання, отримати гістологічний висновок щодо ендометрія та цервікального каналу. Це прояснить ситуацію щодо подальших дій: коригувати менструальний цикл або лікувати РШМ.

В.Г. Дубініна: Важливо розуміти, що у цервікальному каналі є псевдозалози, багато слизу. Тому правильно забрати мазок з цервікального каналу дуже складно, особливо у разі кров'янистих виділень конкретно з нього. Тому необхідно здійснити роздільне вишкрібання для коректного забору матеріалу з цервікального каналу.

Олег Валерійович Лук'янчук (онкогінеколог вищої категорії, провідний спеціаліст Одеської обласної клініки): У нашому відділенні концентруються всі вагітні Одеської області з патологією шийки матки – тяжкими дисплазіями, інтраепітеліальними карциномами, а також РШМ. Ми бачимо, що проведення кольпоскопії у II і III триместрах вагітності є недоцільним з огляду на низьку інформативність. Натомість взяття мазків може бути виконано на будь-якому терміні вагітності.

? Чи існують методи, які визначають ризик рецидиву дисплазії після хірургічного лікування? Які є методи профілактики рецидиву CIN у жінок після хірургічного лікування з приводу патології шийки матки?

О.В. Лук'янчук: Відомо, що основною причиною розвитку інтраепітеліальної неоплазії є ВПЛ. Але при цьому не слід забувати про велику кількість кофакторів, які також можуть спричинити виникнення цієї хвороби: вірус простого герпесу, бактеріальні чинники, застосування контрацептивів, метаболічні порушення тощо. Тому під час проведення хірургічного лікування інтраепітеліальної неоплазії треба враховувати і їх.

Вважають, що причиною розвитку рецидивів після хірургічної терапії CIN є відсутність лікування вірусної чи бактеріальної інфекції, цитологічного і кольпоскопічного контролю в перші 3 міс після виконання конізації. Тобто ведення пацієнтки після хірургічного лікування інтраепітелільної неоплазії передбачає проведення противірусної терапії, призначення засобів індол-3-карбінолу та епігалокатехін-3-галату, цитологічного та кольпоскопічного скринінгу протягом 3-4 міс. Дотримання такого порядку сприяє значному зменшенню кількості рецидивів. Якщо після конізації жінка зникає з поля зору лікаря на рік-півтора, ризик рецидиву підвищується.

Л.І. Воробйова: Чому після діатермоконізації виникають рецидиви? Можливо, треба проаналізувати, як, хто і за якими показаннями проводив діатермоконізацію? Лякає ситуація, коли конізацію виконують за наявності РШМ. Цей метод став дуже популярним і нерідко використовується не за призначенням, наприклад, при легкій дисплазії шийки матки. Слід пам'ятати, що конізація, проведена в 30-річному віці, в подальшому призводить до стенозу цервікального каналу і приховує симптоми раку тіла матки.

? Чи можливе медикаментозне лікування дисплазії шийки матки середнього й тяжкого ступеня без конізації та якими препаратами?

О.В. Лук'янчук: При CIN2, CIN3 та за відсутності запалення в мазку необхідно провести обов'язкову біопсію. Без цього лікування проводити не можна. У подальшому призначають інтерферони, рекомендують онкопротектори (Епігалін®) Важливим у веденні пацієнток із середньою та тяжкою дисплазією є цитологічний і кольпоскопічний контроль після лікування. Звичайно, можливим є зворотний розвиток і CIN 2, і CIN3 після адекватної противірусної терапії, і, відповідно, не завжди цей стан є показанням для проведення конізації шийки матки. У нашій клініці за останні 4 роки виконано 115 конізацій шийки матки вагітним у II і III триместрах вагітності, які закінчилися пологами в термін, переважно операцією кесаревого розтину.

? Яке місце ендоскопічних методик у лікуванні онкологічних захворювань? Чи правда, що онкологічні операції виконуються виключно класичним способом?

О.В. Лук'янчук: Це дуже цікаве, актуальне і своєчасне запитання. У нашій клініці розроблено протоколи для лікування кожної окремої онкологічної патології. При лікуванні шийки матки принципово скасовано пункт «доступ» (лапароскопія чи лапаротомія), тому що це питання абсолютно не принципове. Треба виконати той обсяг операції, який необхідний конкретній пацієнтці на певній стадії захворювання. Наприклад, якщо хворій показана операція Вертгейма, то вона може бути проведена лапароскопічно або трансабдомінально. У нашій клініці близько 2/3 операцій Вертгейма виконують лапароскопічно. Тобто, на сьогодні їх проведено понад 90. За радикальністю лапароскопічні операції не поступаються так званим класичним операціям. У нашій клініці фактично оперують саме лапароскопічним методом. Це хірургія РЯ, РМ, РШМ, симультанні операції. Єдиним протипоказанням до лапароскопії є наявність поширених процесів із канцероматозом. Таким чином, лапароскопічний доступ має переваги в лікуванні онкогінекологічних хворих, що доведено і за кількістю ускладнень, і за термінами п'ятирічного виживання.

? Клінічний випадок: жінка не народжувала, виявлено функціональну гіперпролактинемію. На УЗД ГЗ – множинні прості кісти (2 з них діаметром 2 см). Яка тактика лікування пацієнтки?

І.І. Смоланка: У цьому випадку можливим є проведення фітотерапії, яка забезпечить антиестрогенну дію та знижуватиме рівень пролактину, зокрема можна призначити Тазалок™. Така пацієнтка потребує динамічного спостереження у разі простих неускладнених кіст.

? Жінка 28 років, народжувала, оперована з приводу множинних фіброаденом ГЗ, три рубці на ГЗ. Гіперандрогенія. УЗД ГЗ: множинні дрібні (до 1 см) фіброаденоми ГЗ. Тактика лікаря?

І.І. Смоланка: Фіброаденома – доброякісна пухлина, яка потребує спостереження. Лише у разі швидкого росту або досягнення розмірів 1,5 см пропонується хірургічне втручання. Можливе призначення негормональних засобів (Тазалок™, Епігалін®).

? Жінка 37 років, два роки тому встановлено внутрішньоматкову спіраль, фолікулярна кіста, дифузно-кістозна мастопатія. Гіперестрогенія. Мамолог призначив тореміфен, через 3 міс прийому – без змін. Гінеколог змінив призначення на Тазалок™ + Епігалін®, що сприяло редукції фолікулярної кісти та зникненню симптомів дифузно-кістозної мастопатії, але збереглася гіперестрогенія. Яка подальша тактика лікування? З якою метою мамолог призначив тореміфен?

Ігор Семенович Ковальчук (заслужений лікар України, мамолог): Показаннями до призначення тореміфену була гіперестрогенія. Призначення фітопрепаратів є виправданим.

Тореміфен при схемі застосування 20 мг з 5-го по 25-й день менструального циклу в комбінації з Тазалоком та Епігаліном дає непогані результати. Після лікування (через 3-6 міс) необхідний УЗД-моніторинг. За наявності підозрілих елементів при клінічному обстеженні на УЗД показана тонкоголкова аспіраційно-пункційна біопсія.

? Наскільки інформативним є в клінічному плані обстеження BRCA, і що рекомендувати пацієнтці, якщо виявлено мутацію BRCA?

І.С. Ковальчук: Передусім необхідно зазначити, що досить **складно** вмотивувати жінку цей аналіз зробити, у тому числі з фінансової точки зору. Також непросто отримати результат пацієнтці на руки, ще важче інтерпретувати його. Статистичні дані свідчать про те, що при позитивних значеннях ризик розвитку РМЗ становить 85-95%. Є різні думки з цього приводу, але в будь-якому разі ми повинні розуміти одну річ – пацієнтку можна мотивувати виконати підшкірну мастектомію. Інше питання, хто це зробить? Треба розуміти, що є аберантна тканина ГЗ, є ектопована ГЗ.

Не слід забувати про індивідуальний скринінг (мамографія не рідше одного разу на рік незалежно від віку), а також пам'ятати про необхідність самообстеження ГЗ.

? Достеменно відомо про високий ступінь взаємозв'язку гіпотиреозу і мастопатії. Ми часто призначаємо Тазалок™, а чи властива йому дія на функцію щитоподібної залози, зокрема на аутоімунні процеси?

І.С. Ковальчук: Найчастіше гіпотиреоз розвивається на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Слід враховувати кореляцію тиреоїдних гормонів, тиреотропного гормона, антитіл. Особливо патогномонічними є антитіла до тиреопероксидази. На аутоімунний процес позитивно впливає антиестрогенна терапія. При нормалізації функції щитоподібної залози та застосуванні Тазалоку або Епігаліну протягом 3 міс вдається досягнути позитивних результатів.

? Жінка 40 років, кров'янисті виділення з ГЗ. Цитологія негативна. УЗД – норма. Мамографія: дифузно-кістозні перетворення. Який порядок дії?

І.С. Ковальчук: У разі впевненості в коректності проведення цитологічного дослідження необхідно діяти за протоколом – виконати дуктографію. Якщо під час дуктографії виявлено інтрадуктальну папілому (наявність атипових клітин є протипоказанням для проведення дуктографії), в ідеалі слід виконати голкову локалізацію, мікродуктектомію з обов'язковими експрес- і патоморфологічним дослідженнями.

В.В. Камінський: Завдяки підтримці освітньої ініціативи «Онкодозор» ми маємо додаткові можливості обговорювати і, головне, обмінюватися досвідом з найбільш нагальних питань діагностики, лікування та профілактики онкологічних захворювань репродуктивної системи.

Підготувала ***Наталія Карпенко***

Клотримазол: безпечний та ефективний засіб для лікування кандидозу під час вагітності

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) – найбільш поширене показання для застосування протигрибкових препаратів у жінок. З огляду на належність цієї категорії пацієнток до групи особливого ризику щодо розвитку побічних ефектів терапії з боку матері й плода проблема вибору для них антимікотичних лікарських засобів з належним співвідношенням ефективності й безпеки є вкрай актуальною. Наразі центри з контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) для лікування ВВК під час вагітності надають перевагу азольним протигрибковим препаратам безрецептурної групи.

Першим з них, схваленим у 1990 році Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), став клотримазол. Слід зазначити, що ні кетоконазол, ні ітраконазол не отримали такого схвалення FDA в якості препаратів для лікування ВВК через, можливо, більшу кількість потенційних лікарських взаємодій та вищу токсичність (H.J. Gurwitz, 1995; I.W. Fong, 1996).

Проблема безпечного та ефективного лікування ВКК у вагітних є не менш актуальною у країнах Європи. Наприклад, у Німеччині антимікотики є препаратами, які при вагітності найчастіше призначаються акушерами-гінекологами. Зокрема, на клотримазол припадає 39% усіх призначень німецьких лікарів.

Окрім того, хоча це не є необхідним, у Німеччині для лікування вагінальної колонізації Candida у здорових вагітних часто рекомендують вагінальне введення протигрибкових засобів у III триместрі вагітності, щоб зменшити частоту кандидозного стоматиту й пелюшкового дерматиту у здорових доношених новонароджених (Werner Mendling, 2015). Застосування клотримазолу також рекомендовано при ВВК, викликаному Candida krusei, яка є стійкою до флуконазолу та ітраконазолу.

Загалом встановлено, що майже в усіх здорових доношених новонароджених, які колонізовані C. albicans під час вагінального народження, розвивається молочниця і/або пелюшковий дерматит, що досягає клінічного піка на 2-й або 4-й тиждень (Blaschke-Hellmessen R. Subpartale Ubertragung, 1998).

З цієї причини в Німеччині рекомендовано профілактичне лікування асимптоматичної кандидозної колонізації в останні тижні вагітності, щоб запобігти подальшому інфікуванню новонароджених під час пологів через природні родові шляхи. Це значно зменшує частоту виникнення стоматиту й пелюшкового дерматиту на 4-му тижні життя дитини – з 10 до 2% (W. Mendling, 2008).

Ефективність призначення клотримазолу доведено в дослідженні, в якому взяли участь 202 жінки із симптомами, ознаками й мікологічними доказами кандидозу (G. Masterton). Це сліпе дослідження, в якому порівнювалися пацієнтки, які отримували клотримазол 6-денним курсом, з контрольною групою, що отримувала препарат порівняння протягом 6 днів. Адекватні дані були зібрані щодо 69 жінок, які отримували клотримазол, і 72 пацієнток, що отримували препарат порівняння.

Судячи з тяжкості симптомів, їх ознак та кількості пацієнток з негативними даними мікологічного тестування, на тлі 6-денного курсу терапії клотримазолом досягнуто значно кращих результатів, ніж у контрольній групі.

Порівняно з контрольною групою 6-денна терапія клотримазолом ліквідувала ознаки ВВК у більшості пацієнток, що було підтверджено як за допомогою мікроскопії та культуральної діагностики, так і даними огляду в період з 2-го по 4-тиждень. За результатами культурального контролю проведеного через 4 тижня після закінчення 6-денного курсу лікування, клотримазол виявив абсолютну ефективність у 93% пацієнток.

При цьому на наявність будь-яких побічних ефектів з початку лікування поскаржилися всього 2 пацієнтки з 202: одна жінка скаржилася на незначні спазми черевної стінки, інша – на тимчасове подразнення слизової.

Наші результати узгоджуються з попереднім повідомленням, відповідно до якого терапія клотримазолом у дозі 100 мг протягом 6 днів поспіль є успішною в лікуванні кандидозу в більшості випадків.

Таким чином, згідно з даними культурального методу ми отримали частоту одужання 93% після 4 тижнів з початку лікування порівняно з контрольною групою, де клінічний ефект спостерігався у 74% випадків. Однак слід враховувати, що елімінація самого патогена не є достатньою: такі симптоми, як свербіж і вульвовагініт, також мають бути полегшені, і цього вдалося досягти саме завдяки клотримазолу.

Усі пацієнтки мали принаймні 2 із 3 симптомів: виділення, свербіж і печіння, і принаймні 3 з 4 ознак: вульвіт, вагініт, цервіцит або виділення.

Тобто тільки жінки з підтвердженим діагнозом кандидозного вагініту взяли участь у цьому дослідженні. Застосування клотримазолу у формі вагінальних супозиторіїв було успішним у 93% пацієнток після 6-денного використання. Це вказує на те, що більшості жінок не потрібний тривалий курс лікування.

Меншість пацієнток, які не відреагували на 6-денний режим лікування, пройшли терапію подвоєним курсом тривалістю 12-днів. Препарат добре переносився, і лише у деяких жінок введення песаріїв було неприйнятним з естетичних міркувань.

Отже, клотримазол є безпечним і прийнятним засобом для лікування вагінального кандидозу у вагітних. З усіх протигрибкових препаратів, доступних на сьогодні, він є ефективним у короткий період часу, тобто після 6-денного курсу лікування.

Висока популярність клотримазолу зберігається в сучасній практиці гінекологів, про що свідчить його включення до Клінічних настанов з лікування ВВК, підготовлених Німецьким центром з інфекції в акушерстві та гінекології у 2015 році, у якості основного препарату для терапії ВВК і лікування вагінальної колонізації Candida у здорових вагітних з метою профілактики кандидозного стоматиту й пелюшкового дерматиту у здорових доношених новонароджених (Guideline: Vulvovaginal Candidosis (AWMF 015/072), S2k (excluding chronic mucocutaneous candidosis).

Підготував ***Анатолій Якименко***



Р.А. Ткаченко, д.м.н., профессор, **В.В. Каминский,** д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Современная профилактика, диагностика и лечение послеоперационных инфекций в акушерстве и гинекологии (клиническая лекция)



Р.А. Ткаченко



В.В. Каминский

Продолжение. Начало в №4, 2014 г.

Диагностика инфекции области хирургического вмешательства

Клиническая манифестация ИОХВ, как правило, включает лихорадку, ассоциированную с тахикардией, тахипноэ, болями и болезненностью в нижних отделах живота. Пациентки с флегмоной влагалища также могут жаловаться на сильные (больше, чем в норме после операции) боли во влагалище, ощущение давления и/или появление влагалищных выделений. В определении приоритетного диагноза может помочь оценка временных параметров послеоперационной лихорадки. ИОХВ, как правило, возникают на 4-7-е сутки послеоперационного периода, тогда как инфекции мочевыводящих путей (ИМП) развиваются с относительно постоянной частотой в течение первых двух послеоперационных недель. Самые необъяснимые и впоследствии доброкачественные лихорадки отмечаются, как правило, в течение первых двух послеоперационных дней. Для поиска причины послеоперационной лихорадки следует пользоваться мнемоническим правилом **5W**:

- **Wind** (пневмония);
- **Water** (инфузия);
- **Wound** (рана);
- **Walk** (тромбозы/флебиты глубоких вен);
- **Wonder drugs** (воздействие лекарственных препаратов).

При проведении дифференциального диагноза вероятность этих состояний должна оцениваться в первую очередь. В дифференциальный диагноз также должны включаться обширный ателектаз и реже – вирусная инфекция, пиелонефрит и аппендицит [5-7].

Процесс диагностики должен быть основан на учете анамнестических данных, результатах медицинского осмотра и лабораторных анализов. Развернутый анализ крови, общий анализ и бактериальный посев мочи, как правило, дают достаточно информации для постановки диагноза. У некоторых пациенток на основании физикальных признаков и/или симптомов может быть актуальной необходимость в проведении рентгенографии органов грудной клетки и/или компьютерной томографии (КТ). Посев крови не является рутинным обследованием, однако у тяжелобольных пациенток, женщин с иммуносупрессией (при беременности, онкопатологии, ВИЧ-инфекции, алкоголизме) и у больных с факторами риска развития бактериального эндокардита (при наркомании) этот анализ должен был выполнен незамедлительно.

Бактериальные культуры из верхних отделов половых путей, полученные через влагалище, как правило, контаминированы влагалищной микрофлорой и далеко не всегда позволяют правильно идентифицировать истинную причину гипертермии и возбудителя.

При наличии абсцесса влагалища или абсцесса другой локализации необходимо провести его дренирование, а экссудат следует отправить на бактериоскопическое (окраску по Граму) и бактериологическое исследование (посев культуры).

Согласно последним международным рекомендациям фебрилитет определяется как повышение температуры тела до 38,3°С или выше в течение первых 24 ч после хирургического вмешательства или как регистрация температуры 38°С или выше по данным 2 измерений, выполненных с минимум 4-часовым промежутком после завершения первых суток послеоперационного периода. Наличие подобного лихорадочного состояния требует немедленного обследования пациентки. После клинической оценки состояния женщины и выяснения возможных причин развития гипертермии (правило 5W) до получения результатов диагностических тестов пациенткам с фебрилитетом может быть назначена эмпирическая терапия антибиотиками широкого спектра действия. Если клиническая оценка позволяет считать лихорадку незначимой, может быть принято решение не начинать эмпирическую антибиотикотерапию.

Ведение пациенток с ИОХВ

Хотя лихорадка, возникшая в течение первых 24 ч после операции, может иметь и неинфекционное происхождение, она в равной степени может быть предвестником значительных и даже угрожающих жизни инфекций. Таким образом, у пациенток с температурой тела 38,3°С в первые 48 ч после операции при персистирующем характере лихорадки, наличии тахикардии, гипотонии, тахипноэ, ацидоза или клинической картины, указывающей на сепсис, должна быть начата эмпирическая антибактериальная терапия. Также показаниями к назначению эмпирической антибиотикотерапии могут служить уровень лейкоцитоза более 12000/мл со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и наличие лейкемоидной реакции по данным лабораторных анализов.

Пациентки с послеоперационной раневой инфекцией требуют назначения антибиотиков, активных против широкого спектра патогенных микроорганизмов, проникающих в рану из органов малого таза и с поверхности кожи (табл. 4 и 5). Исторически чаще используются комбинации антибиотиков (например, генерический клиндамицин и гентамицин), однако однокомпонентная антибактериальная терапия не менее эффективна и иногда предлагает лучший профиль дозирования. Некоторые цефалоспорины, защищенные пенициллины и карбапенем 1-й группы (эртапенем) с расширенным спектром антимикробного действия могут быть использованы в качестве адекватной монотерапии, а также если известна внутрибольничная, а еще лучше внутриотделенческая флора (табл. 6). Выбор антибиотика, если возможно, должен основываться на результате бактериологического исследования отделения (бактериологический паспорт отделения). При подозрении на внутрибольничный характер инфицирования рекомендовано проводить антибактериальную монотерапию в соответствии с чувствительностью флоры (табл. 6).

Отдельно следует выделить относительно новый среди карбапенемов препарат – эртапенем, относящийся к карбапенемам 1-й группы. В отличие от других карбапенемов, направлен в первую очередь на анаэробные Гр-микроорганизмы, в том числе – E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, а также анаэробные микроорганизмы – Bacteroides, Clostridium, Prevotella – т. е. против основных, наиболее часто встречаемых возбудителей ИОХВ. Учитывая возрастающую резистентность среди этих возбудителей, вызванную выделением бактериями защитных ферментов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), эртапенем также является адекватным выбором, так как эффективность его в отношении БЛРС-продуцентов, в частности E. coli, составляет до 99% [22].

Благодаря тому, что эртапенем не влияет на Pseudomonas aeruginosa, он позволяет сохранить резерв для использования карбапенемов 2-й группы (имипенем, меропенем) в случае тяжелых госпитальных инфекций с подозрением на синегнойную активность.

Таблица 4. Варианты режимов эмпирической антибактериальной терапии после акушерско-гинекологических вмешательств

Эндомиометрит, флегмона влагалища, абсцесс влагалища	Доза
Приоритетный (рекомендованный) режим	
Клиндамицин + цефтриаксон	900 мг в/в каждые 8 ч 2 г в/в каждые 24 ч
Альтернативные режимы	
Клиндамицин + гентамицин	900 мг в/в каждые 8 ч 5 мг/кг массы тела каждые 24 ч
или	
Метронидазол или орнидазол + гентамицин	500 мг в/в каждые 12 ч 5 мг/кг массы тела каждые 24 ч
или	
Метронидазол или орнидазол + цефтриаксон	500 мг в/в каждые 12 ч 2 г в/в каждые 24 ч
или	
Ампициллин + клиндамицин + гентамицин	2 г в/в каждые 6 ч 900 мг в/в каждые 8 ч 5 мг/кг массы тела каждые 24 ч
или	
Пиперациллин/тазобактам	3,375 г в/в каждые 6 ч
или	
Тикарциллин/клавуланат	3,1 г в/в каждые 6 ч
или	
Эртапенем	1 г в/в каждые 24 ч
или	
Меропенем	1 г в/в каждые 8 ч
Постпроцедурные воспалительные заболевания органов малого таза	**Доза**
Цефтриаксон + доксициклин	2 г в/в каждые 24 ч 100 мг per os каждые 12 ч
с или без	
Метронидазол или орнидазол**	500 мг per os каждые 12 ч
или любой режим, рекомендованный для лечения эндомиометрита	

**Добавить метронидазол или орнидазол при наличии БВ.

Клиника, диагностика и терапия отдельных нозологических состояний

Эндомиометрит

Этот клинический диагноз устанавливается на основании наличия лихорадки и болезненности матки при пальпации. У пациенток также могут присутствовать факторы риска развития послеоперационной инфекции после кесарева сечения и отрицательные результаты обследования по поводу инфекции мочевых путех и раневой инфекции. Эндомиометрит чаще встречается после кесарева сечения, и антибиотики играют важную роль в ведении больных с этой формой инфекционно-воспалительного процесса. Приблизительно у 90-95% пациенток с эндомиометритом температура тела снижается в течение 48-72 ч после начала терапии с внутривенным введением антибиотиков. Если пациентки отвечают на терапию,

Таблица 5. Рекомендуемые антимикробные препараты для лечения раневой инфекции

Тип инфекции	Антибиотики
Абсцесс в области рассечения тканей	Ванкомицин 1 г в/в каждые 12 ч* или цефазолин 1 г в/в каждые 8 ч*** или триметоприм/сульфаметоксазол 1 таблетка per os каждые 12 ч** или фторхинолон, например моксифлоксацин 400 мг per os или в/в каждые 24 ч
Раневой целлюлит	Триметоприм/сульфаметоксазол 1 таблетка per os каждые 12 ч** или фторхинолон, например моксифлоксацин 400 мг per os или в/в каждые 24 ч

* Ванкомицин назначается при подозрении на наличие внутрибольничного метициллин-резистентного золотистого стафилококка (МРЗС).
** В связи с увеличением распространенности внебольничного МРЗС комбинация триметоприм/сульфаметоксазол является рекомендуемым вариантом перорального антибиотика для эмпирической терапии.
*** Цефазолин рекомендован пациенткам с инфекцией, не связанной с МРЗС.

Таблица 6. Антибиотики для эмпирической монотерапии

Препарат	В/в доза	Интервал
Карбапанемы		
Эртапенем	1 г	Каждые 24 ч
Имипенем/циластатин	500 мг	Каждые 6 ч
Меропенем	1 г	Каждые 8 ч
Цефалоспорины*		
Цефокситин	2 г	Каждые 6 ч
Цефотетан	2 г	Каждые 8 ч
Защищенные пенициллины		
Пиперациллин/тазобактам	3,375 г	Каждые 6 ч
Тикарциллин/клавуланат	3,1 г	Каждые 6 ч

* Цефалоспорины возможно использовать в виде монотерапии в соответствии с имеющимся бактериологическим паспортом отделения и при наличии к ним чувствительности.

о чем свидетельствует снижение температуры тела до уровня менее 38 °С, обнадеживающие результаты физикального обследования, возврат к исходному уровню или нормализация количества лейкоцитов, при выписке назначать пероральные антибиотики не обязательно.

Раневая инфекция

Хирургическая раневая инфекция встречается у 3% пациенток, перенесших лапаротомию по поводу кесарева сечения или абдоминальной гистерэктомии [5, 6]. Раневые инфекции могут включать флегмону или абсцесс в области послеоперационной раны. У женщин, перенесших послеродовую стерилизацию, отсроченную стерилизацию или другую лапароскопическую процедуру, частота раневой инфекции составляет <1% [21].

Стафилококки и стрептококки обычно попадают в рану с поверхности кожи, в то время как другие микроорганизмы, о которых упоминали выше, проникают из полости малого таза и влагалища (если оно вовлекается в операцию/процедуру) при ушивании передней брюшной стенки.

Раневой целлюлит диагностируется во время осмотра области послеоперационной раны при наличии выраженной эритематозной реакции, болезненности при пальпации и повышения температуры тканей. Пациентка с таким диагнозом должна получать терапию антибиотиками для перорального применения, в спектр действия которых входят стафилококки (включая МРЗС) и стрептококки.

Абсцессы в области послеоперационной раны (инцизионные абсцессы) также диагностируются на основе результатов физикального осмотра. Как правило, во время проведения такового обнаруживаются гиперемия, повышение температуры тканей и наличие гнойных выделений. Раневое отделяемое обычно можно аспирировать при помощи иглы с широким просветом. Если при аспирации получен гной, это подтверждает диагноз. Полученный аспират следует направить в лабораторию для окраски по Граму и последующего бактериоскопического исследования, а также для культурального исследования на питательных средах. Если диагноз подтверждается, рану следует открыть и дренировать. Необходимо также оценить состояние фасций, чтобы убедиться в отсутствии повреждений и исключить диагноз некротизирующего фасциита – тяжелой инфекции мягких тканей. Рану следует обильно оросить физиологическим раствором и тампонировать ее основание марлевыми тампонами. Орошение и смена повязки должны проводиться, по крайней мере, два раза в день. Пациентке необходимо назначить антибиотики, активные в отношении стафилококков и стрептококков. В связи с увеличением распространенности МРЗС рекомендуется начинать эмпирическую терапию с внутривенного введения ванкомицина (дозирование препарата с учетом массы тела, скорректированное по клиренсу креатинина). У больных, получающих эмпирическую терапию ванкомицином, образец из раны для бактериологического исследования должен быть получен до начала введения лекарственных препаратов. Впоследствии ванкомицин следует заменить на другой антибиотик в соответствии с результатами бактериологического исследования. Затем, через 24-48 ч после исчезновения лихорадки, пациентку можно перевести на прием пероральных антибиотиков. Обычно бывает достаточно 7-10-дневного курса терапии антибиотиками, однако в тяжелых случаях может потребоваться большая продолжительность антибиотикотерапии.

Пельвиоцеллюлит, флегмона влагалища и тазовый абсцесс

Пельвиоцеллюлит представляет собой скопление инфицированной жидкости или формирование гематомы, которая захватывает забрюшинное пространство в области верхней части влагалища без образования абсцесса. Приблизительно у 90-95% пациенток с пельвиоцеллюлитом наблюдается снижение температуры тела в течение 48-72 ч после начала соответствующей внутривенной антибиотикотерапии.

Тазовый абсцесс формируется у <1% пациенток, перенесших акушерскую или гинекологическую операцию [7]. У больных после кесарева сечения в инфекционно-воспалительный процесс чаще всего вовлекается широкая связка матки, несколько реже возникают абсцессы дугласова и предпузырного пространства. У пациенток после вагинальной или абдоминальной гистерэктомии абсцессы часто формируются в области вершины влагалища или придатков. Естественное развитие послеоперационного абсцесса неизменно начинается с развития эндомиометрита или пельвиоцеллюлита, который диагностируется и лечится с применением парентеральных антибиотиков, однако затем инфекционный процесс утрачивает восприимчивость к антибиотикотерапии, на фоне чего и диагностируется абсцесс. Типичными симптомами тазового абсцесса являются тахикардия, тахипноэ, боль и крайне необычная болезненность, не характерная для обычного течения послеоперационного периода. Возможность пальпации абсцесса зависит от его локализации в полости малого таза: например, для пальпации достижим абсцесс, расположенный в области вершины влагалищных сводов. Возможно появление лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и появлением незрелых форм лейкоцитов. Для определения границ абсцесса проводятся УЗИ или КТ. Пациенткам с тазовым абсцессом показана терапия парентеральными антибиотиками широкого спектра действия. Такое лечение продолжается до момента, соответствующего 48 ч после исчезновения лихорадки, после чего можно перейти на пероральные антибиотики, которыми завершают 10-14-дневный курс антибактериальной терапии.

Дренирование абсцесса является важной частью терапии и зависит от локализации абсцесса. Потенциальным перспективным методом дренирования является подкожное дренирование при помощи методов интервенционной радиологии. Если абсцесс доступен через вершину влагалища или дугласово пространство, дренирование с применением катетера Малеко или кольпотомия могут быть более подходящим вариантом. Полученный экссудат следует отправить в лабораторию для окраски по Граму, бактериологического исследования и определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Использование внутривенных антибиотиков широкого спектра действия эффективно у 34-87,5% женщин с тазовым абсцессом [23]. У пациенток с объемным новообразованием в области придатков, включая тубооварильные абсцессы (ТОА), консервативная антибактериальная терапия часто бывает неэффективной – необходимость в хирургическом вмешательстве возникает приблизительно в 25% случаев [24, 25].

J. DeWitt и соавт. (2010) была изучена связь между размером абсцесса, продолжительностью госпитализации и необходимостью хирургического вмешательства [26]. Исследователи пришли к выводу, что наличие ТОА диаметром >8 см связано с увеличением продолжительности пребывания в стационаре, а также с повышением потребности в дренировании или хирургическом вмешательстве. Было показано, что увеличение размера абсцесса на каждый 1 см связано с ростом продолжительности госпитализации на 0,4 дня. Средний размер абсцесса, требующего дренирования или выполнения хирургического вмешательства, составил 7,7 см по сравнению с 6,3 см для абсцессов, при которых успешной оказалась консервативная терапия.

Подозрение на прорыв абсцесса в брюшную полость требует немедленного хирургического вмешательства.

Также показаниями для хирургического вмешательства, направленного на удаление очага инфекции, являются:

- длительное лихорадочное состояние;
- ухудшение клинической картины заболевания;
- развитие сепсиса;
- наличие абсцесса диаметром >10 см.

По данным исследования, хирургическое лечение понадобится 60% пациенток с абсцессом диаметром ≥10 см по сравнению с 20% больных с размером абсцесса <5 см [24]. Лапаротомия в этом случае является спасательной операцией, направленной на удаление некротических тканей и дренирование гнойной полости. Введение антибиотиков следует продолжать во время и после операции.

За последние два десятилетия было обнаружено, что дренирование абсцесса с одновременным введением антибиотиков является очень эффективным методом лечения. Среди его вариантов – дренирование с доступом через брюшную стенку (трансабдоминально), ягодичную мышцу (трансглютеально), прямую кишку (трансректально) или влагалище (трансвагинально) под контролем КТ или УЗИ. Показатели эффективности первичного дренирования варьировали в пределах 86-100%, при этом в крупнейшем исследовании, проведенном K. Gjelland и соавт. (2005) [27], частота полного терапевтического ответа составила 93,4%. N. Goharkhay и соавт. (2007) [28] отмечали, что дренирование ТОА с сопутствующим внутривенным введением антибиотиков является эффективным и безопасным методом лечения первичных и вторичных абсцессов. В этом исследовании ответ на терапию был зарегистрирован у 58% пациенток, получавших только антибиотики, и у 100% женщин в группе первичного дренирования. Хотя большинство клиницистов рекомендуют проводить дренирование абсцесса только после констатации отсутствия эффекта от консервативного лечения, в нескольких исследованиях было показано, что раннее дренирование абсцесса безопасно, способствует улучшению исходов и является подходящим методом первичной терапии [29, 30].

Септический тазовый тромбофлебит

Септический тазовый тромбофлебит – это диагноз исключения, однако возможность его развития должна учитываться при диагностическом поиске у пациенток в послеродовом или послеоперационном периоде, у которых продолжительность лихорадки составляет >3-4 сут, несмотря на применение соответствующих парентеральных антибиотиков широкого спектра действия и отрицательные результаты обследования по поводу тазового абсцесса. Эта форма инфекции развивается примерно у 0,5-1% пациенток после кесарева сечения и гораздо менее вероятна у женщин после гистерэктомии [30].

В большинстве случаев пациентки с септическим тазовым тромбофлебитом ранее получали лечение парентеральными антибиотиками по поводу предполагаемого эндомиометрита или пельвиоцеллюлита. Однако, несмотря на терапию, у них сохраняются лихорадка и жалобы на постоянную боль. В подобной ситуации следует выполнить КТ или магнитно-резонансную томографию, после чего назначить лечение, включающее более продолжительный курс антибиотиков с применением гепарина или без него. Терапия начинается с парентерального введения антибиотиков, а затем вводятся терапевтические дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина.

Инфекции мочевых путей

Пациентки, прошедшие акушерские или гинекологические процедуры, подвержены риску постпроцедурного развития ИМП. У больных, у которых сохраняется лихорадка, с постоянной катетеризацией мочевого пузыря в рамках обследования должны выполняться общий анализ и культуральное исследование мочи. Для эмпирической терапии могут быть выбраны эртапенем, фторхинолоны или комбинация триметоприм/сульфаметоксазол. В последующем, по результатам оценки чувствительности микрофлоры, выбор препарата должен быть скорректирован. Послеоперационная бактериурия и ИМП часто встречаются после гинекологических операций. Недостоверная тенденция к уменьшению частоты ИМП была отмечена у пациенток с однодневной катетеризацией мочевого пузыря с использованием катетера Фолея по сравнению с трехдневной катетеризацией этим же катетером. Поэтому с целью профилактики ИМП следует завершить катетеризацию мочевого пузыря с применением катетера Фолея так скоро, как это возможно. Как правило, это становится возможным после активизации больной. В этом случае целесообразно проведение оперативных вмешательств с использованием регионарных методов анестезии или же иных комбинированных методов обезболивания с обязательным соблюдением принципа качественной мультимодальной ступенчатой послеоперационной аналгезии.

Послеоперационные инфекции, устойчивые к терапии антибиотиками

Объяснением плохого ответа пациентки на терапию может быть присутствие устойчивых микроорганизмов, формирование абсцесса или наличие неинфекционной причины повышения температуры тела, например медикаментозной лихорадки. При подозрении на наличие устойчивого микроорганизма, например МРЗС, необходимо провести оценку его чувствительности и, при необходимости, внести коррективы в схему антибактериальной терапии. Если КТ не была частью первоначального обследования, необходимо выполнить КТ для исключения тазовых абсцессов. Также важно пересмотреть перечень состояний для дифференциального диагноза с использованием мнемонического правила 5W. Особенно важно исключить воспаление вен, в которые вводятся парентеральные препараты. Введение антибиотиков у пациенток, которые, несмотря на сохраняющуюся лихорадку, демонстрируют благоприятную клиническую картину, нормальные результаты гинекологического осмотра и отсутствие лейкоцитоза, следует прекратить, поскольку такое состояние соответствует диагнозу медикаментозной лихорадки.

Литература

1. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / Под ред. проф. В.К. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2006. – с. 640.
2. Sweet R.L., Grady D., Kerlikowske K., Grimes D.A. // Obstet. and Gynec. 1996. – Vol. 87. – №.5. – Pt 2. – P. 884-890.
3. Зубков М.Н. // Клин. химиотер. – 1999. – №.1. – С. 13-16.
4. Delliger R.P. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 39 (2). – P. 165-228.
5. Duff P. Infections in pregnancy. In: Ling F.W., Duff P. eds. Obstetrics and Gynecology. Principles for Practice. 1st ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. – P. 125–127.
6. Jamie W., Duff P. Preventing infections during elective C/S and abdominal hysterectomy. Contemp // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 48. – P. 60–69.
7. Duff P. The pathophysiology and management of post cesarean endomyometritis // Obstet. Gynecol. – 1983. – Vol. 61. P. 217–221.
8. Cruse P.J. Surgical wound infection. In: Wonsiewicz M.J., ed. Infectious Diseases. Philadelphia, PA: WB Saunders Co.; 1992. – P. 758–764.
9. Altemeier W.A., Culbertson W.R. Surgical infection. In: Moyer C.A., Rhoads J.E., Allen J.G., Harkin H.N. eds. Surgery, Principles and Practice. 3rd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1965. – P. 51–77.
10. Krizek T.J., Robson M.C. Evolution of quantitative bacteriology in wound management // Am. J. Surg. 1975. – Vol. 130. – P. 579–584.
11. Antimicrobial resistance – global surveillance report Virtual Press Conference 30 April 2014.
12. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – М. 2000.
13. Altemeier W.A., Culbertson W.R., Hummel R.P. Surgical considerations of endogenous infections – sources, types, and methods of control // Surg. Clin. North. Am. – 1968. – Vol. 48. – P. 227–240.
14. Wiley A.M, Ha'eri G.B. Routes of infection: a study of using «tracer particles» in the orthopedic operating room // Clin. Orthop. – 1979. – Vol. 139. – P. 150–155.
15. Henderson B., Poole S., Wilson M. Microbial/host interactions in health and disease: who controls the cytokine network? // Immunopharmacology. – 1996. – Vol. 35. – P. 1–21.
16. Morrison D.C., Ryan J.L. Endotoxins and disease mechanisms // Ann. Rev. Med. – 1987. – Vol. 38. – P. 417–432.
17. Demling R., LaLonde C., Saldinger P. et al. Multiple-organ dysfunction in the surgical patient: pathophysiology, prevention, and treatment // Curr. Probl. Surg. – 1993. – Vol. 30. – P. 345–414.
18. Classen D.C. // New Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 281-286.
19. Taylor E.W. // Antibiotical and Chemotherapy. Churchill Livingstone. 1997. – P. 594-614.
20. Lasley D.S., Eblen A., Yancey M.K. et al. The effect of placental removal method on the incidence of postcesarean infections //Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 176. – P. 1250–1254.
21. Sullivan S.A., Smith T., Chang E. et al. Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamp in preventing postcesarean infectiousmorbidity: a randomized controlled trial //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196. – P. 431–455.
22. Sam K. Bouchillon et al. Antimicrobial Susceptibility of Inpatient Urinary Tract Isolates of Gram-Negative Bacilli in the United States: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program: 2009?2011 // Clin Ther 35 (6): 872-877, 2013.
23. McNeeley S.G., Hendrix S.L., Mazzoni M.M. et al. Medically sound, cost effective treatment for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 178. – P. 1272–1278.
24. Reed S.D., Landers D.V., Sweet R.L. Antibiotic treatment of tuboovarian abscess: comparison of broad-spectrum beta-lactam agents versus clindamycin-containing regimens // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 164. – P. 1556–1561.
25. Mirhashemi R., Schoell W.M., Estape R. et al. Trends in the management of pelvic abscess // J. Am. Coll. Surg. – 1999. – Vol. 188. – P. 567–572.
26. DeWitt J., Reining A., Allsworth J.E. et al. Tuboovarian abscesses: is size associated with duration of hospitalization & complications? // Obstet. Gynecol. Int. – 2010. – 847041 [Epub. May 24, 2010].
27. Gjelland K., Ekerhovd E., Granberg S. Transvaginal ultrasound-guided aspiration for treatment of tubo-ovarian abscess: a study of 302 cases // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193. – P. 1323–1330.
28. Goharkhay N., Verma U., Maggiorotto F. Comparison of CT- or ultrasound-guided drainage with concomitant intravenous antibiotics vs. intravenous antbiotics alone in the management of tubo-ovarian abscesses // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 29. – P. 65–69.
29. Aboulgahr M.A., Mansour R.T., Serour G.I. Ultrasonographically guided transvaginal aspiration of tuboovarian abscesses and pyosalpinges: an optional treatment for acute pelvic inflammatory disease // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 172. – P. 1501–1503.
30. Perez-Medina T., Huertas M.A., Baja J.M. Early ultrasound-guided transvaginal drainage of tuboovarian abscesses: a randomized study // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol. 7. – P. 435–438.
31. Duff P. Septic pelvic vein thrombophlebitis. In: Charles D. ed. Obstetrics and Perinatal Infections. St Louis: Mosby Year Book; 1993. – 365 p.



ТІВОРТІН® *аспартат*

Створений для фізіологічного перебігу **вагітності!**



Фізіологічний перебіг вагітності –

ключ до народження здорової дитини

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Реклама лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення №UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р.

K. Matsubara, T. Higaki, Y. Matsubara, A. Nawa, Япония

Роль оксида азота и активных форм кислорода в патогенезе преэклампсии

Преэклампсия (ПЭ) – индуцируемое беременностью гипертензивное расстройство, которое сопровождается протеинурией и развивается после 20 нед гестации. Это тяжелое состояние диагностируется в 7-10% случаев беременности и ассоциируется с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью. Этиология ПЭ точно не определена, однако главной причиной ее развития считается сосудистая дисфункция, приводящая к нарушенной плацентации. Процесс патогенеза ПЭ, по-видимому, начинается с нарушения инвазии трофобласта с последующей патологической неоваскуляризацией. Дисфункция сосудов плаценты приводит к секреции плацентарных гуморальных факторов в системный кровоток матери. Эти факторы инициируют мультиорганные повреждения, ответственные за клинические проявления ПЭ.

Окислительный стресс считается одним из ключевых гуморальных факторов, генерируемых плохо перфузируемой плацентой. Он может вызывать адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию, а также высвобождение цитокинов и проангиогенных факторов. Адгезия форменных элементов крови и эндотелиальных клеток является критическим этапом воспалительного процесса как части патогенеза ПЭ. Сниженный в результате воспаления маточно-плацентарный кровоток с последующей плацентарной дисфункцией может вызывать генерализованную вазоконстрикцию и повышенную резистентность плацентарной циркуляции. В целом нарушение циркуляторного гомеостаза при ПЭ обусловлено дисфункцией эндотелия сосудов. В свою очередь, важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с ПЭ, играют активные формы кислорода (АФК).

При нормально протекающей беременности NO способствует поддержанию сосудистого тонуса и адекватного маточного кровотока. Эндотелийзависимая вазодилатация, частично опосредуемая NO, во время беременности увеличивается вследствие повышения уровней эстрогенов. Эндотелиоциты продуцируют NO, который является мощным сосудорасширяющим и антикоагулянтным фактором. Эффекты этой молекулы реализуются через 3'5'-циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), продуцируемый растворимой гуанилатциклазой. цГМФ активирует протеинкиназу А (PKA) и протеинкиназу G (PKG). Активированные PKA и PKG вызывают расслабление гладких мышц путем ослабления киназной активности легкой цепи миозина и усиления ее фосфатазной активности, что индуцирует дефосфорилирование регуляторной легкой цепи миозина с молекулярной массой 20 кДА.

Активация NO-синтазы (NOS) инициирует продукцию NO во время беременности. NOS состоит из трех изоформ: нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS). eNOS экспрессируется конститутивно в эндотелии сосудов и поддерживает сосудистый тонус через внутренний синтез NO, ингибируя адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию. iNOS стимулируется провоспалительными или воспалительными состояниями и продуцирует временный избыток NO. Дисфункция eNOS считается потенциальной причиной ПЭ.

Функция сосудов модулируется взаимодействием АФК и NO. Повышенная продукция NO, по-видимому, подавляет экспрессию и функцию eNOS. Кроме того, в результате реакции NO и АФК образуется пероксинитрит (ONOO-), который не только окисляет ДНК, белки и липиды, но и вмешивается в работу важных сосудистых сигнальных путей. Повышение уровней АФК с последующим увеличением образования $ONOO^-$ приводит к уменьшению биодоступности NO и вызывает эндотелиальную дисфункцию. Эти эффекты могут быть ключевыми элементами патогенеза ПЭ.

Взаимодействие между NO и АФК модулирует тонус сосудов. Следовательно, дисбаланс NO и АФК также может играть важную роль в патогенезе ПЭ. Если это соответствует действительности, ПЭ может быть устранена путем удаления плаценты, поскольку данный орган является значимым источником NO и АФК.

Окислительный стресс

Преэклamптическая плацента является гипоксической и стимулирует высвобождение синцитиотрофобластных микрочастиц (STBM). Плацентарная гипоксия и STBM, в свою очередь, могут стимулировать выработку молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP), которые активируют иммуноциты (в том числе нейтрофилы и дендритические клетки). Активированные иммуноциты продуцируют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF), и усугубляют окислительный стресс путем активации нейтрофильной никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы. Недавно было установлено, что конечные продукты гликирования (AGE), повышающиеся при ПЭ, взаимодействуют с соответствующими рецепторами (RAGE) и активируют НАДФ-оксидазу. RAGE/НАДФ-оксидаза-зависимый сигнальный путь повышает экспрессию sFlt-1 в трофобласте и принимает участие в повышении окислительного стресса в преэклamптической плаценте.

Антиоксидантная система

Известно, что при ПЭ плацентарный окислительный стресс повышается уже на 8-10 неделе гестации. При нормально протекающей беременности уже на ранних сроках наблюдается повышение активности эндогенных антиоксидантов, таких как глутатионпероксидаза (ГП), супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза. В то же время при ПЭ активность антиоксидантов (включая витамин Е, витамин С, глутатион, СОД и тиоредоксин) нарушается. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, ГП и глутатион-S-трансфераза также являются важными антиоксидантными ферментами при ПЭ.

NO при нормальной беременности и патогенез ПЭ

Катализ гуанидин-азотного атома L-аргинина под действием NOS приводит к образованию NO и активации гуанилатциклазы с последующим повышением уровня внутриклеточного цГМФ. Последний индуцирует расслабление гладких мышц и эндотелийзависимую вазодилатацию. Эта молекула также отвечает за предотвращение агрегации тромбоцитов и подавление воспаления. В эндотелии NO конститутивно продуцируется в физиологических условиях посредством активации eNOS, которая является Ca^{2+}-зависимой. NO, продуцируемый eNOS, может оказывать благоприятные эффекты в периферической циркуляции и предотвращать повреждение тканей. Воспалительные цитокины ингибируют eNOS, вызывая периферическую вазоконстрикцию. Кальцийнезависимая iNOS играет важную роль в воспалении и обычно не экспрессируется в эндотелии. Однако воспаление индуцирует экспрессию iNOS в эндотелии сосудов, что приводит к избыточной продукции NO посредством высвобождения воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, TNF и гамма-интерферон (γИФН). Избыток NO может способствовать развитию полиорганной недостаточности при ПЭ, ускоряя воспаление и другие иммунные реакции.

NO также принимает участие в регуляции почечной и клубочковой гемодинамики. В частности, NO является важным физиологическим медиатором ренин-ангиотензиновой системы через влияние на рецепторы ангиотензина II 2 типа (AT_2), что противодействует эффектам, опосредуемым AT_1-рецепторами. Активированные AT_2-рецепторы инициируют вазодилататорный каскад, включая сигнальный путь NO/цГМФ, посредством повышения мРНК и белка NOS, что приводит к продукции NO. Сигнальный путь AT_1, в свою очередь, по механизму обратной связи снижает продукцию NO в эндотелии и вызывает вазоконстрикцию. Кроме того, подавление синтеза NO, в частности вызываемое антагонистами L-аргинина, стимулирует вазоконстрикцию и приводит к гипертензии.

Во время беременности eNOS и iNOS экспрессируются преимущественно на синцитиотрофобластах и эндотелиальных клетках плаценты. При нормально протекающей беременности повышенные уровни эстрогенов стимулируют эндотелийзависимую вазодилатацию, отчасти опосредуемую NO, который продуцируется и секретируется активированной eNOS. Артериальное давление у здоровой женщины несколько снижается в середине беременности, частично вследствие повышенной потокзависимой вазодилатации (ПЗВ). ПЗВ, вызываемая напряжением сдвига, стимулирует активацию сосудистой eNOS и временно повышает продукцию NO; это облегчает вазодилатацию при нормальной беременности.

NO, продуцируемый сосудистой eNOS, может выступать в качестве противовоспалительного агента, снижая экспрессию молекул адгезии (в том числе ICAM-1, VCAM-1, E- и P-селектина). При ПЭ экспрессия этих молекул адгезии, ускоряющих воспалительные реакции, значительно повышается. Развивается воспаление в системной сосудистой сети и плаценте, приводящее к маточно-плацентарной недостаточности.

Сывороточная концентрация NO у беременных снижена в I триместре. Считается, что на ранних сроках беременности низкие уровни NO препятствуют вазодилатации и росту сосудов и таким образом нарушают плацентацию. Тем не менее мы установили, что сывороточные уровни NO у здоровых беременных такие же, как и у пациенток с ПЭ в III триместре после манифестации ПЭ, причем это обусловлено активацией сосудистой iNOS. eNOS-зависимая вазодилатация у больных с ПЭ, напротив, снижена вследствие нарушенной ПЗВ. Это несоответствие объясняется сниженной биодоступностью NO. Например, при одовременной избыточной продукции оксидата азота и АФК последние быстро реагируют с NO с образованием $ONOO^-$-анионов, что в итоге снижает доступность NO в сосудах. Образование $ONOO^-$ также ингибирует продукцию простагландина I2, что вызывает сокращения гладких мышц, активацию тромбоцитов и лейкоцитов.

Выводы

Окислительный стресс является результатом продукции АФК в количестве, превышающем активность антиоксидантной системы, и одним из факторов риска развития ПЭ вследствие сосудистой дисфункции. В патофизиологии ПЭ, приводящей к гипоксии плаценты, значимую роль играют недостаточная инвазия цитотрофобласта в миометрий матки и нарушенное ремоделирование спиральных артерий. В то же время массивные количества АФК и сниженная биодоступность NO посредством локальной ренин-ангиотензиновой системы и TNF принимают участие в гипоксии плаценты на ранних сроках беременности и развитии клинических проявлений у женщин с ПЭ. У пациенток с ПЭ повышенные уровни АФК вызывают образования белка нитротирозина, при этом iNOS-продуцируемый NO может вступать в реакцию с АФК с образованием $ONOO^-$. Продукция цитолитического $ONOO^-$ может выступать отличительным признаком повреждения сосудов при ПЭ. В целом эти данные свидетельствуют о том, что при ПЭ дисбаланс АФК и NO вызывает вазодилататорную дисфункцию. На сегодня единственным способом избежать эклампсии и дистресса плода при ПЭ является прерывание беременности. Тем не менее некоторые вспомогательные агенты, например антиоксиданты, могут предотвращать развитие ПЭ или устранять ее проявления. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение роли АФК и NO в патогенезе ПЭ и оценку эффективности антиоксидантов при этом состоянии.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.

Matsubara K., Higaki T., Matsubara Y., Nawa A. Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Preeclampsia. Int J Mol Sci. 2015 Mar 2; 16 (3): 4600-4614.

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

Ад'ювантна ендокринна терапія естроген-рецептор-позитивного раку молочної залози в жінок у постменопаузі

АРОМАЗИН®



Оберіть життя

Вірний вибір для неї!

ЖИТТЯ

АРОМАЗИН (екземестан) таблетки, вкриті оболонкою, по 25 мг; 30 або 100 таблеток в упаковці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
Показання до застосування: Ад'ювантна терапія ранніх стадій раку молочної залози з позитивною або неуточненою пробою на естрогенові рецептори у жінок у постменопаузі для зменшення ризику розвитку віддалених, локорегіонарних чи контрлатеральних метастазів. Препарат першого ряду для лікування поширеного раку молочної залози з позитивною пробою на гормональні рецептори у жінок з природнім чи індукованим постменопаузним статусом. Препарат другого ряду для лікування поширеного раку молочної залози у жінок з природнім чи індукованим постменопаузним статусом і в яких виявлено прогресування хвороби на фоні монотерапії антиестрогенами. Препарат третього ряду для лікування поширеного раку молочної залози у жінок у пост менопаузі і в яких виявлено прогресування хвороби на фоні полі- гормональної терапії. **Протипоказання:** Аромазин протипоказаний пацієнткам із гіперчутливістю до активного інгредієнта препарату або до будь-якого з наповнювачів. Препарат також протипоказаний при вагітності та у період лактації. **Спосіб застосування та дози:** Аромазин рекомендується приймати по 25 мг щоденно, один раз на добу, бажано після їжі. У пацієнток із недостатністю функції печінки або нирок корекція дози не потрібна. Не рекомендується застосовувати у дітей. **Побічні реакції:** Найчастішими небажаними явищами були: припливи, артралгія, стомлюваність, анорексія, безсоння, депресія, запаморочення, головний біль, збільшення потовиділення,зап'ястний тунельний синдром,нудота,біль у животі, блювання, запор, диспепсія, діарея, висипання, алопеція, біль у суглобах і м'язах, остеопороз, переломи, периферичні набряки, набряки ніг. **Особливості застосування:** Аромазин не слід призначати жінкам із пременопаузальним ендокринним статусом. У період ад'ювантної терапії препаратом жінкам, які страдають на остеопороз, або є ризик його виникнення, слід оцінити параметри мінеральної щільності кісток за допомогою денситометрії на початку лікування, за ними потрібно спостерігати,а при необхідності – розпочати терапію остеопорозу. Пацієнти повинні бути повідомлені про те, що їх фізичні та/або ментальні можливості, необхідні для керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, можуть бути порушені. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Аромазин не повинен застосовуватися з лікарськими засобами, що містять естроген, оскільки при одночасному застосуванні вони мають негативну фармакологічну дію. **Фармакологічні властивості:** Аромазин є необоротним стероїдним інгібітором ароматази, подібний за своєю структурою до природної речовини андростендіон. **Категорія відпуску:** За рецептом.

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

Реєстраційне посвідчення:№UA/4769/01/01 від 09.06.2010, наказ МОЗ України №844 від 07.10.10

Pfizer
За додатковою інформацією звертайтесь у Представництво "Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн" в Україні. 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-Центр «Horizon Park»
Тел. (044) 291-60-50

Эффективность экземестана у пациенток с метастатическим раком грудной железы, ранее получавших нестероидные ингибиторы ароматазы

У 60-75% постменопаузальных пациенток с метастатическим раком грудной железы (мРГЖ) опухоль положительна по гормональным рецепторам (Nam et al., 2008). Предпочтительным методом лечения таких больных является гормональная терапия, обладающая более благоприятным профилем токсичности по сравнению с химиотерапией.

Ингибиторы ароматазы, широко применяющиеся в качестве гормонотерапии рака грудной железы, блокируют синтез эстрогенов путем подавления активности ароматазы – фермента, превращающего андрогены в эстрогены (Smith, Dowsett, 2003). Ингибиторы ароматазы делятся на два типа: необратимые стероидные ингибиторы ароматазы (СИА), к которым относится экземестан, и обратимые нестероидные ингибиторы ароматазы (НИА), такие как анастрозол и летрозол (Smith, Dowsett, 2003). Поскольку частота назначения ингибиторов ароматазы по поводу рака грудной железы стабильно увеличивается, актуальными являются отбор пациенток, которым это лечение принесет максимальный эффект, и поиск оптимальной последовательности назначения нестероидных и стероидных ингибиторов ароматазы.

Результаты предыдущих исследований свидетельствуют об отсутствии полной перекрестной резистентности между НИА и экземестаном (Lonning et al., 2000; Gennatas et al., 2006; Steele et al., 2006; Chin et al., 2007; Chia et al., 2008). **Цель** настоящей работы – оценить эффекты стероидного ингибитора ароматазы экземестана, назначаемого в качестве второй или третьей линии терапии пациенткам с мРГЖ, у которых констатирована неэффективность НИА.

Методы

В исследование включили женщин с мРГЖ, которым после рецидива, произошедшего на фоне приема НИА третьего поколения (анастрозола или летрозола), назначили экземестан 25 мг/сут перорально. Ранее пациентки получили до трех линий химиотерапии по поводу метастатического заболевания.

С помощью иммуногистохимического исследования и флюоресцентной гибридизации in situ в образцах опухолей определяли экспрессию человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2), эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов. Ответ опухоли оценивали по критериям RECIST. Полный ответ, частичный ответ и стабильное заболевание рассматривали как клинический эффект. Безрецидивный интервал определяли как время от установления диагноза первичного рака грудной железы до выявления метастазов; выживаемость без прогрессирования – как время от начала терапии экземестаном до прогрессирования заболевания или смерти от любых причин; общую выживаемость – как время от начала терапии экземестаном до смерти по любым причинам. Клиническую эффективность оценивали по частоте достижения клинического эффекта и выживаемости без прогрессирования.

Результаты

В исследовании приняли участие 88 пациенток (средний возраст 52 года), большинство находились в постменопаузе. Медиана безрецидивного интервала составила 3,7 года (при исключении 23,9% больных, у которых заболевание было диагностировано на IV стадии). Более чем у двух третей пациенток имелись множественные метастазы. У всех больных опухоли были положительными по ER и/или PR, и в большинстве случаев (89,9%) новообразования были HER2-отрицательными. Адъювантную гормонотерапию получали 59,0%, адъювантную химиотерапию – 60,2% женщин. Из 52 пациенток (59,0%), подвергшихся паллиативной химиотерапии, одну линию химиотерапии получили 21,3%, две линии – 27,0% и три линии – 11,2% больных. Пятнадцать женщин (17,0%) получали тамоксифен по поводу мРГЖ. Все пациентки принимали НИА для лечения метастатического заболевания: 67,0% – летрозол и 33,0% – анастрозол. Семьдесят женщин (79,5%) получали экземестан в качестве второй линии терапии и 18 пациенток (20,5%) – в качестве третьей линии терапии. Сорок пять участниц (51,1%) принимали экземестан в последовательном режиме, т.е. после отмены НИА.

При лечении экземестаном стабилизация заболевания длительностью ≥24 нед была достигнута у 27% пациенток, клинический эффект – у 30,7% (средняя продолжительность сохранения клинического эффекта – 10 мес). Частота достижения клинической пользы не зависела от статуса менопаузы, безрецидивного интервала, предшествующего лечения и тяжести метастатического поражения. Кроме того, клинический эффект от назначения экземестана наблюдался статистически с одинаковой частотой у пациенток, которые ранее получали или не получали пользу от терапии НИА (25,0 vs 38,5% соответственно; p=0,47).

При медиане наблюдения 50,3 мес (от 20,2 до 82,8 мес) заболевание прогрессировало у всех пациенток, и 70 больных (79,5%) умерли. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3 мес, медиана общей выживаемости – 21,5 мес. При этом продолжительность жизни пациенток, у которых наблюдался клинический эффект от терапии экземестаном, была значительно выше, чем у больных без клинического эффекта (29,6 vs 17,9 мес соответственно; p=0,002). Из 27 пациенток, не достигших клинического эффекта от предшествующей терапии НИА, 12 достигли таковой после назначения экземестана.

Обсуждение

В предыдущих исследованиях необратимый стероидный ингибитор ароматазы экземестан продемонстрировал эффективность при назначении в качестве второй или третьей линии гормонотерапии пациенткам, у которых заболевание прогрессировало на фоне лечения НИА; при этом клинический эффект достигался в 20-55% случаев (Lonning et al., 2000; Chin et al., 2007), а медиана выживаемости без прогрессирования составляла 3,7-4,5 мес (Steele et al., 2006; Chia et al., 2008).

Результаты настоящего исследования подтвердили, что экземестан является эффективным препаратом у пациенток с мРГЖ, ранее получавших НИА. Примечательно, что средняя продолжительность клинического эффекта, достигаемого при лечении экземестаном, была такой же, как при предшествующей терапии НИА. Это означает, что определенная популяция больных мРГЖ может получать полный эффект от последовательной гормонотерапии. Отсутствие перекрестной резистентности между стероидными и нестероидными ингибиторами ароматазы может объясняться связыванием с разными сайтами фермента, кинетикой обратимости связывания и/или андроген-агонистическим эффектом, свойственным экземестану (Lonning, 2009).

Считается, что клиническими предикторами ответа на гормонотерапию являются наличие в опухоли ER и/или PR, возраст, менопаузальный статус, опухолевое поражение мягких тканей, длительность безрецидивного интервала, а также ответ на предшествующее гормональное лечение (Santen et al., 1990; Muss, 1992). Тем не менее в исследовании II фазы при назначении экземестана в качестве третьей линии терапии частота достижения клинического эффекта у пациенток, у которых наблюдался или не наблюдался эффект от предшествующего гормонального лечения, составила 25,2 vs 24,7% соответственно, т.е. практически не различалась (Lonning et al., 2000). Гормонотерапия в этом исследовании включала аминоглютетимид (56,4%), анастрозол (19,1%), летрозол (16,6%) и ворозол (7,9%). Приведенные данные свидетельствуют о том, что предшествующий ответ на гормонотерапию не всегда позволяет прогнозировать ответ на последующее гормональное лечение. В настоящем исследовании клинический эффект при применении экземестана проявлялся почти в 2 раза чаще у пациенток, у которых не был достигнут ответ на ранее назначенный НИА (44,4 vs 24,6% у больных с ответом на НИА). Медиана выживаемости без прогрессирования также имела тенденцию к большей продолжительности у пациенток, не ответивших на предшествующую терапию. Из этих наблюдений можно сделать два вывода. Во-первых, у больных с полным ответом на ранее назначенную терапию НИА эффективность экземестана является умеренной. Пролонгированное лечение с применением НИА, возможно, приводит к повышению уровней ароматазы с возобновлением биосинтеза эстрогенов при условии резкого снижения концентраций этих гормонов, что может способствовать развитию резистентности к экземестану (Miller et al., 2008). Во-вторых, у значительной части пациенток, не получивших эффекта от предшествующего гормонального лечения, можно достичь клинического эффекта при помощи последовательной гормонотерапии. По всей вероятности, это обусловлено различиями в чувствительности опухолей к НИА и стероидным ингибиторам ароматазы. Так, при изучении структурно-функциональных характеристик ароматазы были обнаружены белки, резистентные к форместану (стероидный ингибитор ароматазы), но сохраняющие чувствительность к НИА (Miller et al., 2003). Другое объяснение этого феномена основано на андрогенных свойствах стероидных ингибиторов ароматазы. В ряде доклинических исследований было продемонстрировано, что истощение уровней эстрогенов, вызываемое ингибиторами ароматазы, еще больше повышает чувствительность клеток рака грудной железы к антипролиферативным эффектам андрогенов, что может означать наличие аддитивного и комплементарного противоопухолевого механизма действия у стероидных ингибиторов ароматазы, таких как экземестан (Macedo et al., 2006; Suzuki et al., 2007). В целом эти данные позволяют признать несостоятельным устоявшееся мнение о нецелесообразности назначения дальнейшей гормонотерапии пациенткам, не ответившим на первичное гормональное лечение.

Выводы

Экземестан продемонстрировал эффективность у пациенток с мРГЖ, заболевание которых прогрессировало на фоне терапии НИА анастрозолом или летрозолом. Более того, у больных, достигших клинического эффекта в лечении экземестаном, улучшалась общая выживаемость. У пациенток, ранее полностью ответивших на НИА, эффективность экземестана была несколько ниже, однако у значительного количества больных, у которых НИА оказались неэффективными, был получен клинический эффект от терапии экземестаном. Необходимы дальнейшие исследования для отбора популяции пациенток, которые будут давать максимальный эффект при проведении последовательной гормональной терапии.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
Kim S.H. et al. Efficacy of exemestane after nonsteroidal aromatase inhibitor use in metastatic breast cancer patients. As Pac J Cancer Prev. 2012;13 (3): 979-83.

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

Напечатано при поддержке представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

WUKARO0315016

Здоров'я України

І.С. Миронюк, к.м.н., Ужгородський національний університет

Урогенітальний мікоплазмоз, викликаний Mycoplasma genitalium: питання діагностики в практиці лікаря



І.С. Миронюк

У клітинах людини паразитує 11 видів мікоплазм, але причиною власне урогенітального мікоплазмозу може бути тільки Mycoplasma genitalium – облігатний для людини патоген [1].

Уперше цей новий вид мікоплазм було виділено в одній з клінік Лондона в 1981 році від чоловіків з негонококовим уретритом. Дослідили, що Mycoplasma genitalium має здатність здійснювати активні рухи, що дозволяє їй проникати в шари слизу, які покривають епітеліальні клітини, прикріплюватися й проникати в них. При прикріпленні до епітеліальних клітин Mycoplasma genitalium справляє виражений цитопатогенний вплив і викликає формування клітинної запальної відповіді [2].

У діагностиці урогенітального мікоплазмозу в практиці лікаря виникає ціла низка труднощів, зумовлених як особливостями власне Mycoplasma genitalium, так і перебігом викликаного нею патологічного процесу. Проблеми можуть з'являтися вже на етапі клінічної діагностики. Це зумовлено тим, що клініка урогенітального мікоплазмозу є неспецифічною й досить неоднозначною, оскільки його перебіг може бути безсимптомним, латентним, або, навпаки, з виразними клінічними проявами й ускладненнями [2, 3, 4].

Так, вважається, що принаймні у 40% випадків урогенітальний мікоплазмоз у чоловіків перебігає приховано, тільки за деяких умов (стрес, ослаблення захисних сил організму) мікоплазми стають активними і спричиняють появу низки клінічних проявів і серйозних ускладнень. Водночас окремі автори зазначають, що уретрит, викликаний Mycoplasma genitalium, перебігає в маніфестній формі частіше, ніж хламідійний уретрит. Взагалі в структурі причин негонококових уретритів чоловіків Mycoplasma genitalium посідає третє місце після Chlamydia trachomatis і Ureaplasma urealyticum. Частка негонококових уретритів у чоловіків, викликаних Mycoplasma genitalium, становить, за даними різних авторів, 12-25% [5]. Отже, визначити чіткі клінічні показання щодо обстеження чоловіків на наявність Mycoplasma genitalium досить проблематично, адже відсутність клінічних ознак уретриту не означає відсутності колонізації Mycoplasma genitalium урогенітального тракту в цієї особи; і навпаки, наявність клінічних ознак уретриту не дає підстав запідозрити інфікування саме Mycoplasma genitalium, адже специфічних проявів для цього інфекційного агента немає. Утім, дослідники звертають увагу на те, що Mycoplasma genitalium є причиною розвитку уретриту в чоловіків, які практикують гомосексуальні контакти, частіше, ніж у гетеросексуальних [5].

У жінок Mycoplasma genitalium може викликати слизово-гнійний цервіцит. Так, у низці незалежних досліджень було показано, що Mycoplasma genitalium викликає слизисто-гнійний цервіцит у жінок за відсутності Chlamydia trachomatis та Neisseria gonorrhoeae, які є визнаними збудниками цього захворювання [6]. При цьому клінічні прояви цервіциту, викликаного Mycoplasma genitalium, практично не відрізняються від цервіциту хламідійної етіології.

Роль Mycoplasma genitalium у розвитку запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) у жінок достовірно не доведена [7, 8]. Водночас низка досліджень свідчить про прямий зв'язок між інфікуванням Mycoplasma genitalium і розвитком ендометриту [9] та клінічної картини ЗЗОМТ [10]. Вважається, що чоловіки, хворі на негонококовий уретрит, можуть бути джерелом інфікування жінки з імовірним подальшим розвитком у неї ЗЗОМТ, обструкції фаллопієвих труб, безпліддя, позаматкової вагітності, а також синдрому хронічних тазових болей [5]. Аналогічно як у чоловіків, клінічні прояви інфікування урогенітального тракту в жінок Mycoplasma genitalium не є специфічними саме для цього збудника.

Дані як анамнезу захворювання, так і сексуального анамнезу є мало інформативними з точки зору підозри інфікування пацієнта саме Mycoplasma genitalium. Інкубаційний період для урогенітального мікоплазмозу оцінюють від 3 діб до 3-5 тижнів, що вписується у тривалість інкубаційного періоду при більшості інфекцій, які передаються статевим шляхом (ІПСШ) з переважним ураженням урогенітального тракту. Сексуальний анамнез не надає якоїсь значущої інформації для підозри щодо інфікування саме Mycoplasma genitalium. Так, на сьогодні доведено, що органом первинної колонізації Mycoplasma genitalium є урогенітальний тракт. Що ж до питання, чи є слизова оболонка носоглотки можливою зоною колонізації цим збудником, чітких достовірних даних немає (на відміну від Ureaplasma urealyticum) [5]. Але саме Mycoplasma genitalium є найбільш частим етіологічним агентом уретриту в гомосексуальних чоловіків, які практикують оральний секс. Немає також прямої залежності між частотою виявлення Mycoplasma genitalium та кількістю статевих партнерів [2].

Зважаючи на особливості Mycoplasma genitalium (дуже малі розміри збудника – найменший з усіх відомих представників сімейства Mycoplasmataceae; відсутність клітинної стінки, що перешкоджає виробленню достатньої кількості антитіл та інших факторів імунного захисту; збудник тісно прилягає до клітин макроорганізму, утворює інвагінати в стінках клітин-мішеней, що обумовлює маскування збудника в макроорганізмі тощо), лабораторне виявлення цього виду мікоплазм теж викликає певні труднощі.

Основні методи лабораторної діагностики ІПСШ, які сьогодні широко застосовуються: мікроскопічні, культуральні (посіви), молекулярно-біологічні (полімеразно-ланцюгова реакція – ПЛР тощо), серологічні (імуноферментний аналіз – ІФА, виявлення антигену збудника методом прямої імунофлюоресценції – ПІФ) та деякі інші. У разі виявлення Mycoplasma genitalium є значні обмеження застосування цього арсеналу лабораторних методів ідентифікації збудника.

Так, метод прямої мікроскопії мазків, забарвлених за Романовським-Гімзою, для виявлення морфологічних структур мікоплазм зараз не використовується, оскільки світлова мікроскопія не дає змоги виявити мікоплазми через їх дрібні розміри.

Вважається, що для виявлення генітальних мікоплазм потрібно використовувати культуральний метод або метод ПЛР у реальному часі, що дозволяє визначити кількість мікоплазм у досліджуваному матеріалі (для Ureaplasma spp. та Mycoplasma hominis). Саме культуральні методи діагностики є досить поширеними в діагностиці U. urealyticum та M. hominis, адже концентрація цих видів мікоплазм понад 104 мікробних клітин в 1 мл або 1 г виділень може мати діагностичне значення, особливо за наявності конкретного захворювання, такого як вульвовагініт або цервіцит у жінок чи уретрит у чоловіків. Водночас більш низькі концентрації не слід враховувати, оскільки в таких кількостях ці мікоплазми можуть виявлятися у здорових людей [5]. До того ж застосування культуральних методів діагностики Mycoplasma genitalium обмежене. Це зумовлено складністю виділення та культивування збудника і відсутністю доступних селективних живильних середовищ [11, 12].

Серологічна діагностика Mycoplasma genitalium теж має істотні недоліки:

- можливість позитивного результату серологічних реакцій у практично здорових людей [13, 14];
- висока антигенна різнорідність мікоплазм [15, 16] не дає змоги проводити чітку інтерпретацію отриманих результатів;
- особливість морфології мікоплазм (відсутність клітинної оболонки послаблює виразність антигенних детермінант і знижує стимуляцію антитілоутворення) [17, 18] утруднює аналіз результатів дослідження.

Однак окремі науковці вказують на можливу сферу застосування серологічної діагностики Mycoplasma genitalium для визначення наявності зв'язку між виникненням трубного безпліддя в жінок і попереднім контактом з Mycoplasma genitalium [7]. Але результати серологічних реакцій у жодному разі не можна застосовувати як метод контролю виліковуваності при мікоплазмозах взагалі та Mycoplasma genitalium зокрема.

Метод ПІФ для діагностики Mycoplasma genitalium згадується в роботах окремих російських учених, в яких використано діагностикуми російського виробництва [19]. Між тим переважна більшість науковців вважає, що застосування методів ПІФ для виявлення генітальних мікоплазм неприпустиме [5].

В останнє десятиріччя дедалі більшого поширення в діагностиці мікоплазмозу набуває застосування методу ПЛР [20], який в 1983 році винайшов американський вчений Кері Мюлліс (Kary Mullis). Принцип методу полягає в ампліфікації фрагмента ДНК, обмеженого праймерами, за допомогою ферменту ДНК-полімерази. Застосування цього методу на практиці дозволило істотно скоротити час і підвищити надійність кінцевих результатів діагностики захворювань мікоплазмової етіології [21, 22].

Обираючи цей метод діагностики як основний, спеціалісти покладаються на такі його переваги:

- універсальність – як матеріал для досліджень може бути використаний практично будь-який біологічний субстрат [23];
- малий об'єм субстрату – для проведення дослідження потрібна невелика кількість матеріалу [24], що надзвичайно важливо за відсутності клінічних проявів захворювання;
- висока специфічність і чутливість, адже, згідно з даними низки авторів, ці показники методу ПЛР становлять 99-100% [25, 26]. Так, висока специфічність методу забезпечується завдяки тому, що виявлення збудника проводиться на підставі унікального тільки для нього фрагмента ДНК або РНК, а висока чутливість – завдяки тому, що метод ПЛР дозволяє верифікувати інфекцію, навіть якщо в досліджуваний матеріал потрапив лише один збудник (саме внаслідок багаторазового копіювання унікальної ділянки генетичного матеріалу) [23].

Важливою перевагою методу ПЛР у діагностиці урогенітальних інфекцій є те, що виконання діагностики є автоматизованим, що практично виключає виникнення діагностичних помилок на аналітичному етапі, зокрема за рахунок виключення людського фактору. Це значна перевага цього методу порівняно, наприклад, з методом ПІФ. Крім власне ідентифікації збудника (якісний метод), метод ПЛР дозволяє визначати і його кількісні показники (кількісний метод) [25, 26]. Це широко застосовується при визначенні етіологічної ролі Ureaplasma spp. та Mycoplasma hominis при запальних захворюваннях урогенітальної сфери та для моніторингу ефективності лікування мікоплазмозів, зокрема викликаних Mycoplasma genitalium [27].

Звичайно, будь-який метод має свої недоліки, й метод ПЛР не є винятком. Його застосуванняя утруднює появу таких проблем, як:

1) ампліфікація ДНК відбувається не тільки в живому, а й вже померлому

мікроорганізмі, що потребує дотримання правил проведення контролю виліковуваності саме цим методом лабораторної діагностики (для Mycoplasma genitalium контроль виліковування здійснюється не раніше ніж через 4 тижні після завершення терапії);

2) можливість отримання хибнонегативного результату при порушенні правил забору матеріалу й інших компонентів преданалітичного етапу діагностики (правил зберігання, транспортування матеріалу та ін. [23].

Проте наразі ці проблеми вдалося успішно подолати, зокрема завдяки використанню методу NASBA (Nucleic acid sequence based amplification). Він був винайдений J. Compton у 1991 році, науковець визначив його як «праймерзалежну технологію, яка може бути використана для безперервної ампліфікації нуклеїнових кислот в одній суміші при одній температурі». Але цей метод має суттєвий недолік – він не дуже поширений через його високу вартість і складність технологічного процесу дослідження. Тому його застосовують при вирішенні спірних моментів: при розбіжності результатів порівняно з результатами інших методів досліджень.

Найбільш широко на сьогодні для діагностики Mycoplasma genitalium у практичній охороні здоров'я застосовується метод ПЛР у реальному часі (Real Time PCR). Цей метод дозволяє знизити трудовитрати й збільшити достовірність результатів. Також він має низку інших важливих переваг, таких як можливість кількісної оцінки інфекційного агенту в біологічному матеріалі [27], паралельну детекцію до 4 інфекцій в одному зразку [28]. Завдяки саме цим своїм характеристикам метод ПЛР у реальному часі став найпопулярнішим у діагностиці мікоплазменних уражень урогенітального тракту як у чоловіків, так і в жінок.

Отже, у практичній діяльності лікаря методом вибору діагностики урогенітальних інфекцій, викликаних Mycoplasma genitalium, на сьогодні є методи ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК), зокрема ПЛР у реальному часі. Усі інші методи діагностики (клінічні, дані анамнезу, інші лабораторні методи) можуть виконувати лише допоміжні функції.

При цьому слід звернути увагу на обов'язкове дотримання правил забору матеріалу для лабораторного дослідження, його зберігання й транспортування в лабораторію. Вважається, що 80% діагностичних помилок при проведенні діагностики ІПСШ методами МАНК пов'язані саме з порушеннями правил на преаналітичному етапі (від моменту забору біологічного матеріалу від пацієнта до його транспортування до дверей лабораторії).

Література

1. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними, 2006-2015 гг./ ВОЗ, Женева. – 2006.
2. Taylor-Robinson D. The history and role of Mycoplasma genitalium in sexually transmitted diseases. Genitourin Med 1995; 71: 1-8.
3. Балуянц Э.С. Этиологическое значение ассоциированных инфекций в патологии мочеполовых органов у мужчин, клинико-иммунологические особенности, диагностика и лечение // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1991. – 23 с.
4. Chang M.W. Studies fo genitourinary tract mycoplasmas // Med. J. Hiroshims Univ. – 1994. – Vol. 34, № 4. – P. 433-442.
5. Прилепская В.Н., Кисина В.И. и др. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии // Гинекология. – 2007. – № 9 (1). – С. 31-38.
6. Falk, Fredlund H., Jensen J.S. Tetracycline treatment does not eradicate Mycoplasma genitalium. Sex Transmit Infect 2004; 79: 38-39.
7. McGowin C.L., Anderson-Smits C. Mycoplasma genitalium: новый возбудитель инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), у женщин / Русский медицинский журнал.
8. Гомберг М.А. Ведение больных с микоплазменной инфекцией/ Гинекология. – 2009. – № 4. – С. 14-17.
9. Cohen C.R., Manhart L.E., Bukusi E.A., Astete S., Brunham R.C. et al. (2002) Association between Mycoplasma genitalium and acute endometritis. Lancet 359: 765-766.
10. Haggerty C.L., Totten P.A., Astete S.G., Lee S., Hoferka S.L. et al. (2008) Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial Mycoplasma genitalium and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease. Sex Transm Infect 84: 338-342.
11. Скуратович А.А., Хачикян Х.М. Диагностика, патогенез, терапия инфекционных урогенитальных заболеваний // Тез. докл. VI Всерос. съезда дерматол. и венерол. – М., 1989. – С. 3.
12. Бенькович А.С. Инфекции, вызываемые Mycoplasma genitalium: клинические проявления, особенности диагностики и терапии / Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 3. – С. 61-62.
13. Гончарова С. А. Лабораторная диагностика микоплазмозов человека // Вестн. АМН СССР. – 1991. – № 4-5. – С. 44-46.
14. Yoder B.L. Microtest procedure for isolation of Ureaplasma urealyticum // J. Clin. Microbiol. – 1987. – Vol. 13, № 6. – P. 1036-1039.
15. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин. – М.: Медицина, 1991. – 288 с.
16. Островский А.Д., Авраимов С.А., Бекетов К.А., Мошнин М.В. Новый метод определения микоплазмы // Тез. докл. VI Всерос. съезда микробиол., эпидемиол., паразитол. – М., 1991. – 229 с.
17. Горина Л.Г. Микоплазмы и L-формы стрептококков. Иммунологическая характеристика и лабораторная диагностика // Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 1991. – 29 с.
18. Nalini K., Sethi B.K. et al. Aetiologic factors in male infertility: clinical, microbiological and hormonal evaluation // J. Assoc. Physicians. India. – 1992. – Vol. 40, № 3. – P. 147-149.
19. Рищук С.В., Мирский В.Е. Диагностические подходы при урогенитальной микоплазменной инфекции / Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 4-12.
20. Godfrey T., Norwood D., Shaad N. Real-time PCR: Emerging Application., 2002.
21. Бочкарев Е.Г. Применение ПЦР в диагностике урогенитальных инфекций // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1997. – № 3. – С. 28-30.
22. Cadieux N., Lebel P., Brousseau R. Use of a triplex polymerase chain reaction for the detection and differentiation of Mycoplasma pneumoniae and Mycoplasma genitalium in the presence of human Dna // J. Gen. Microbiol. – 1993. – Vol. 139. – P. 2431-2437.
23. Кисилев В.И., Дмитриев Г.А., Латыпова М.Ф. Полимеразная цепная реакция в диагностике урогенитальных инфекций / Пособие для врачей. – М., 2000.
24. Higuchi R. Kinetic PCR Analysis: Real-time monitoringof DNA amplification reactions. Biotechnology., 1993,11: 1026-1030.
25. Hopert A., Uphoff C.C. et al. Specificity and sencitivity of polymerase chain reaction (PCR) in comparison with other methods for the detection of mycoplasma contamination in cell.
26. Palmer H.M., Gilroy C.B. et al. Detection of Mycoplasma genitalium in the genitourinary tract of women by the polymerase chain reaction // Int. J. STD AIDS. – 1991. – Vol. 2, № 4. – P. 261-263.
27. Saha B.K., Tian B., Bucy R.P. Quantitation of HIV-1 by real-time PCR with a unique fluorogenic probe, Journal of Virological Methods. 2001, 93: 33-42.
28. Vet J.A.M., Majithia A.R., Marras S.A.E., Tyagi S., Dube S., Poiesz B.J., Kramer F.R. Multiplex detection of four pathogenic retroviruses using molecular beacons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96: 6394-6399.
29. Гущин А.Е., Бурцев О.А. и др. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной Mycoplasma genitalium, с помощью методов ПЦР и НАСБА в реальном времени // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 4. – С. 58-63.

ДАЙДЖЕСТ

Идентификация макролидрезистентной Mycoplasma genitalium при помощи методики полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени

Несмотря на то что Mycoplasma genitalium (M. genitalium) является частой причиной негонококкового уретрита в Западной Европе, рутинное обследование пациентов на наличие этой инфекции в клиниках не проводится. При этом распространенность макролидрезистентной M. genitalium в этом регионе достаточно высокая. В то же время простой в применении тест, позволяющий составить прогноз в отношении вероятности неудачи терапии макролидными антибиотиками, является потенциально очень ценным. Проведенное исследование способствовало разработке быстрого и надежного анализа с применением методики ПЦР в режиме реального времени, дающего возможность идентифицировать все локусы в гене 23S рибосомальной РНК (рРНК) M. genitalium, связанные с формированием антибиотикорезистентности этого микроорганизма.

Исследователи из Норвегии провели анализ образцов, поступивших в лабораторию в период с декабря 2012 г. по май 2013 г. для диагностического обследования на предмет инфицирования M. genitalium, и отобрали те из них, которые были M. genitalium-позитивными. В процессе ПЦР в режиме реального времени для амплификации использовались прямые праймеры, комплементарные наиболее часто идентифицируемым генным мутациям 23S рРНК, обратные праймеры, а также линейные разрушаемые флуоресцентные олигонуклеотидные зонды TaqMan. TaqMan-анализ использовался для обнаружения особенностей генотипа 23S рРНК в позициях 2058 и 2059 (нумерация аминокислотных остатков по Escherichia coli), ассоциированных с резистентностью к макролидным антибиотикам.

В результате проведенного исследования были выявлены генотипы (A2058G, A2059G и A2058C), связанные с развитием устойчивости M. genitalium к макролидам. Авторы продемонстрировали взаимосвязь между резистентностью M. genitalium и неэффективностью лечения, обосновав необходимость проведения обследования на наличие указанных мутаций с целью предотвращения роста антибиотикорезистентности и создания условий, требуемых для осуществления рационального выбора антимикробного препарата для лечения урогенитального микоплазмоза.

Wold C., Sorthe J., Hartgill U., Olsen A.O., Moghaddam A., Reinton N. Identification of macrolide-resistant Mycoplasma genitalium using real-time PCR. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Jan 26.

Подготовил ***Антон Пройдак***

АНОНС

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація акушерів-гінекологів України та Український державний інститут репродуктології

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Діагностика та терапія ендокринних порушень у жінок від менархе до менопаузи»

24 квітня 2015 року, м. Київ

Місце проведення:
Гольф-центр, м. Київ, вул. Оболонська набережна, 20.
Від метро «Петрівка» до Гольф-центру будуть організовані трансфери з табличкою.

Із м. Києва буде організовано інтернет-конференцію з двостороннім зв'язком (можна ставити запитання та відповідати на них у прямому ефірі) у міста Запоріжжя, Одеса, Вінниця, Львів, Харків, Дніпропетровськ.

У рамках конференції будуть проведені 2 секційні засідання:

1 – АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я (24.04.2015 р., 9:30-12:30);
2 – ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ КЛІМАКТЕРИЧНИХ ПОРУШЕНЬ (24.04.2015 р., 13:40-17:00),
на яких будуть представлені доповіді провідних вітчизняних та зарубіжних фахівців у галузі акушерства та гінекології.

Реєстрація учасників проводитиметься з 08.04.2015 р. централізовано: анкети треба завантажити на офіційному сайті Асоціації акушерів-гінекологів та надіслати на електронні адреси, що вказані на офіційному сайті *http://www.aagu.com.ua*

«Популярна вірусологія» – проект, спрямований на елімінацію вірусів свідомості, що являють собою спрощення, які, підкорюючи розум, примушують соціум працювати проти себе та бути на боці зла. Цього разу йтиметься про вірус реформ.

Вірус реформ



**Більшовизм – це не політика,
це захворювання, це не кредо, це чума.
Як і усіляка чума, більшовизм виникає раптово, поширюється з неймовірною швидкістю. Він жахливо заразний, хвороба перебігає болісно й закінчується смертельно.
Коли ж більшовизм, як і всіляка хвороба, нарешті відступає, люди ще тривалий час не можуть прийти до тями. Пройде немало часу, перш ніж їхні очі засвітяться розумом.**

Уїнстон Черчілль

Українське суспільство від початку здобуття ним незалежності знаходилось у стані невизначеності та перманентної трансформації. Цей стан став середовищем, яке перетворило категорію «реформа» у своєрідний персистуючий соціальний вірус. У медичній сфері вірус реформ виявляє тропність до всіх соціальних груп. Проникаючи в клітини головного мозку потенційних пацієнтів, він продукує білки патерналізму, а дістаючись геному сірої речовини лікарів, активує гени безвідповідальної комерційної активності. Депо вірусу реформ – кабінети медичних чиновників. Там вірус безперервно еволюціонує під впливом соціально-політичної кон'юнктури й вивільняється в соціум з потрібним набором популістських генів. Схоже, цього разу на зміну соціальному популізму приходить ліберальний.

Не меншу активність вірус реформ проявляє й в урядових структурах. Проникаючи в ядро фінансової системи, він примушує обслуговувати свої ресурсні потреби, які не мають нічого спільного з реальними проблемами медичної сфери та реальним сегментом життя, – реформи заради реформ.

Драматичні події лютого 2014 року в центрі Києва та вимоги міжнародних фінансових інститутів спричинили чергову реформаторську активність вищої політичної влади та різноманітних неурядових структур. Не розібравшись із суттю реформ, країна ризикує пройти черговий виток безрезультатної реформаторської активності, що для держави може закінчитися трагічно.

Політика реформ

За визначенням з Вікіпедії, процес реформування суспільства або окремої його сфери здійснюється владою за умови неможливості мати позитивний розвиток країни або сфери суспільної діяльності при наявному стані соціуму. Метою реформування є досягнення нового стану суспільства, в якому перепони позитивному розвиткові, що мали місце за попереднього, існувати не можуть.

Однак важливо розуміти, що реформа – це не просто вимушена дія влади, що відбувається під тиском внутрішніх або зовнішніх обставин з метою вижити чи досягти якихось звершень. Реформа – це розплата за помилки, які необхідно визнати і виправити. В українському ж розумінні реформа – це дія, спрямована на приховування попередніх прорахунків і створення умов для організації нових, дотепер не відомих, хибних практик.

Якщо ми хочемо вірно оцінити політику реформ і спрогнозувати їх наслідки, треба завжди звертати увагу на те, яка соціальна група їх ініціює та провадить у життя, оскільки саме ці люди реалізовуватимуть своє розуміння справедливості.

Амбівалентне ставлення до реформ

Людська амбівалентність є природним станом психіки особи і вже давно не вважається ознакою шизофренії, як це було у Європі за часів Ейгена Блейлерза (XIX ст.), автора терміна «амбівалентність». Нині це поняття вийшло за рамки традиційного розуміння й часто використовується в різних сферах і напрямах, аби відобразити подвійну природу ставлення до кого-/чого-небудь.

Амбівалентність у ставленні до реформ з боку громадян обгрунтовується не лише природою людської психіки – вона виходить зі ставлення до самих перетворень і змін, оскільки просто перетворення, зміна стану суспільства або певної його сфери не означає акт добра чи відновлення справедливості. Тобто, з формальної точки зору, під реформою розуміють нововведення будь-якого змісту. Саме тому таке поняття, як реформа, не ототожнюється з поняттями «вдосконалення» чи «модернізація», що, власне, і є причиною суперечливого ставлення до змін. Реформа в такому випадку виступає як механізм корінного перелому сталих процесів, традицій тощо – і не більше.

Філософія реформ

Людство в процесі свого розвитку, на жаль, не позбулося здатності періодично втрачати зв'язок з вічними цінностями й переводити абсолютні категорії у відносні (моральний релятивізм). Усе це призводить до гострих соціальних конфліктів і криз.

Кризи дають можливість усвідомити міру речей, які стали відносними. Відносність завжди нівелює межу між добром і злом. Сьогодні наша країна платить дорогу ціну за повернення розуміння цієї грані. Саме в такі історичні відрізки біле стає білим, а чорне – чорним.

Реформи – це інституційне відображення процесів оздоровлення суспільства. Неспроможність проведення реформ – пряме свідчення відсутності прозріння і морального одужання. Чисельні провальні спроби реформувати медичну сферу є прямим свідченням того, що такі категорії як справедливість, жертовність, воля, свобода, гідність, для українця є малозмістовними. Однак треба визнати, що медичну сферу реформувати найскладніше. Для її оздоровлення мало бути лікарем. Цим, власне, можна й пояснити, що медицина – єдина галузь, котрої за 23 роки української незалежності не торкнулися зміни. Менеджери, прагматики, кардіохірурги, юристи, економісти ніколи не зможуть досягнути головної мети реформи медичної сфери – забезпечення справедливості. Для цього потрібно знатися на філософії, прикладній політології, соціальній психології і т. ін.

Проведення реформ завжди таїть у собі небезпеку ревізії цінностей, скасування правил і практик, які пройшли випробування часом. Доречно нагадати, що «батьком» консерватизму був ліберал Едмунд Берк – видатний англійський політичний діяч і мислитель, який заклав підвалини консерватизму – політико-філософської течії, спрямованої на збереження найкращого, здобутого попередніми поколіннями. Перебуваючи в середовищі лібералів-реформаторів, Е. Берк чітко усвідомив ризики вульгарного заперечення минулого.

Свого часу російський філософ Ніколай Бєрдяєв писав про те, що свобода та лібералізм потрібні для того, щоб рухатися вперед і доверху, а стриманість, обережність та консерватизм – для того, щоб не впасти донизу та не відкотитися назад. Ця думка має стати корисною порадою для українських медичних реформаторів, які намагаються викреслити з життя правила та цінності, що пройшли випробування часом, впроваджуючи натомість непотріб власного або запозиченого походження.

Справедливість – головна ціннісна категорія медичної реформи

Справедливість є головною метою й водночас основною рушійною силою реформ. Реформи не проводяться заради підвищення середньої тривалості життя чи зниження малюкової смертності.

У зв'язку з тим, що кожна соціальна верства має власну уяву про справедливість, моральне право на проведення перетворень повинна отримати вузька соціальна група, яка користується довірою й авторитетом і здатна відобразити загальний суспільний інтерес. При цьому забезпечення останнього зовсім не означає компромісу зі злом – швидше йдеться про консенсус у таборі добра.

Головною проблемою реформ є відсутність чіткого розуміння справедливості з боку медичних реформаторів. Справедливість перебуває у невизначеності, джерело її не відоме. Наприклад, у СРСР джерелом справедливості були лінь та її рідна сестра заздрість. У США джерелом справедливості є свобода, – все, що обмежує свободу, не справедливе.

У розвинених демократіях у процесі тривалих і драматичних революційно-еволюційних перетворень виплекані спеціальні інститути, які дозволяють провести в державні структури осіб, спроможних обчислити інтегральну величину з розмаїття правильних поглядів. У таких країнах держава як інститут, наділений правом на насилля, не є абсолютним злом і може забезпечувати загальний суспільний інтерес.

В Україні після Революції Гідності відбулася часткова міграція моральних авторитетів в урядові структури, але їхня кількість поки є явно недостатньою для проведення реформи, у нашому випадку медичної.

Політична воля

Головною причиною неуспіху реформ в Україні часто називають брак політичної волі. Однак важливо розуміти, що воля – це не просто зусилля або впертість (ці якості були й у попереднього президента України). Воля – це переконаність у потрібності власних дій в ім'я якоїсь ідеї. Ця переконаність походить з внутрішнього світу людини, образу вічного, уяви про справедливість або добро і зло тощо. Важливо розуміти, що така воля позитивно сприймається соціумом і надихає його, оскільки завжди є жертовною.

Західноєвропейське суспільство упродовж минулих століть продемонструвало безпрецедентний рівень волі до вдосконалення та розвитку. Останнім яскравим прикладом благородної волі була прем'єр-міністр Великої Британії Маргарет Тетчер. Нині мало хто замислюється над природою її цілеспрямованості. Залізна леді виховувалася в традиціях методистської церкви, її батько, Альфред Робертс, був пастором. (Методистська церква, відокремлена у XVIII ст. від англіканської, отримала свою назву через те, що її адепти обстоювали послідовне і методичне дотримання приписів Євангелія.)

Треба сказати, що західноєвропейське суспільство було наскрізь просякнуте різного роду релігійно-філософськими течіями, послідовники яких шукали вічне і творили нові смисли. Їхні вчинки в політиці або побуті – проекція волі на ситуацію, структурне відображення складного внутрішнього світу в діяльності.

Внутрішній світ Олівера Кромвеля, ватажка англійської буржуазної революції, перевернув життя частини континенту. Стративши короля, лідер пуритан, генерал Кромвель підніс свободу та людську гідність вище влади. Цей небачений за своєю зухвалістю вчинок у часи, коли вся влада була від Бога, дав початок реформам і розквіту англійської держави.

У міру того, як у Європі зменшувалася кількість ідеалістів і, відповідно, збільшувалося число людей матеріального світу, рівень волі знизився, а сама воля стала яловою і мало кого надихає.

Таким чином, успіх реформ у медичній сфері, безперечно, залежить від волі, але волі ідеаліста.

Реформи і свобода

Уперше за багаторічну українську реформаторську історію спроба реформування системи охорони здоров'я проводиться в рамках ліберальної парадигми, про що оголошено публічно. Після підписання 27 червня 2014 р. угоди про асоціацію з ЄС ліберальна концепція виглядає абсолютно органічно, оскільки свобода є базовою цінністю західної цивілізації. Слід зауважити, що Захід перебуває у безперервному процесі емансипації – звільнення від будь-якої залежності, скасування будь-яких обмежень, зрівняння у правах тощо.

Політико-філософська концепція лібералізму – політичної та ідеологічної течії, що об'єднує прихильників парламентського ладу, демократичних свобод і вільного підприємництва, – бере свій початок з філософії свободи. Проте важливо розуміти, що за час еволюції лібералізму відбулися не лише інверсія системоутворювальних елементів його ідеології (економікс* витіснив філософію) та зміна розуміння справедливості під впливом соціалізму (в класичному лібералізмі свобода розглядається як право на соціальну нерівність). Відбулося спотворення самого поняття ідеології як системи поглядів, ідей, переконань, цінностей та установок, у якій усвідомлюються і оцінюються відносини людей до дійсності та один до одного, соціальні проблеми і конфлікти, а також містяться цілі (програми) соціальної діяльності, спрямованої на закріплення або зміну існуючих суспільних відносин.

Ідеологія фактично перетворилася на теоретичну технологію, спрямовану на досягнення особливих політичних і соціальних цілей, про які буде сказано далі. Сучасна ліберальна ідеологія, як і всі інші технології, не є саморефлексивною, тому не може розробити теоретичне саморозуміння, вкрай необхідне для того, щоб усвідомити, оцінити, зрозуміти.

У такій ідеологічній парадигмі неможливо зрозуміти, у якому напрямку – добра чи зла – змінилося розуміння соціумом категорії свободи; більше того, відсутність саморозуміння не дозволяє самій людині осягнути, що таке для неї свобода. Кілька промовистих прикладів нерозуміння.



Концепція реформ медичної сфери передбачає надання свободи як лікарю, так і пацієнту. Для цього пропонується створити ринок медичних послуг і надати економічну та юридичну суб'єктність не лікарю, а медичній установі (!). Це планується зробити шляхом запровадження так званих некомерційних комунальних підприємств (НКП), що де-факто означає надання свободи одній особі – головному лікарю. Лікарі ж будуть просто підпорядковуватися йому на підставі укладених з ним контрактів. Тобто не головний лікар укладає контракт з лікарями, а навпаки, лікарі присягають на вірність чиновнику.

І навіть більше – з якогось дива головний лікар отримує статус працедавця, ніби це він якимось чином доклав зусиль до створення робочих місць ескулапам. Інакше кажучи, МОЗ має намір дозволити медичному чиновнику ведення бізнесу в НКП з повноваженнями оптимізації штатів, розподілу прибутку і т. ін., надаючи головному лікарю в експлуатацію рабів у білих халатах. Такі собі медичні латифундії. Необхідно розуміти, що згодом ці медичні чиновники мають в організованому порядку завести своїх підданих у професійні асоціації «новітнього» типу, про що буде голосно й урочисто відзвітовано.

Якщо це свобода, то що тоді рабство?

Подібна ситуація зі свободою, яку надають пацієнту. Оминемо той момент, що свобода – це не те, що людині дали, а те, що у неї неможливо забрати. Відповідно до стратегії реформування пацієнту намагаються дати свободу, нехай і раз на рік, вільно обирати собі сімейного лікаря. Однак ніхто не хоче сказати, що інститут сімейного лікаря в Україні на відміну від Заходу, де він є продуктом ринку (свободи), створений у рабський адміністративний спосіб (мабуть, переплутали із земським лікарем). У такий самий адміністративний спосіб сімейного лікаря намагаються забезпечити пацієнтами. Взагалі складається враження, що коштом платників податків пацієнту намагаються перешкодити напряму звернутися до лікаря первинної допомоги (те, що в Україні створено під назвою «первинна медико-санітарна допомога», насправді є парамедициною). І це при тому, що лікування відбувається за кошти пацієнта.

Приховані цілі реформ

Родзинкою реформ є приховані наміри. Вони є похідними сучасної парадигми ідеології як технології, покликаної досягнути особливих політичних і соціальних цілей. В Україні мова йде про пошук механізмів, які дозволили б знайти спосіб звільнитися від соціальних зобов'язань, успадкованих від СРСР. Проблема полягає в тому, що медицина є малопривабливою з економічно-комерційної точки зору (тому питання приватизації її оминули) і водночас дуже небезпечною в соціально-політичному аспекті. Тут треба не просто скласти із себе відповідальність, але при цьому якщо й не отримати політичних дивідендів, то хоча б не знищити своє політичне майбутнє. Саме тому жодна політична сила не хотіла братися за цю невдячну справу – спрацьовував інстинкт самозбереження. Війна, яка триває на сході країни, є дуже зручним фоном для того, щоб нарешті реалізувати давні «благородні» наміри в системі надання медичної допомоги без будь-яких серйозних політичних наслідків. Нам вкотре пропонують вслухатися у суму консолідованого бюджету охорони здоров'я, яка становить близько 60 млрд грн. Чимось подібним займалася представник минулої мультидисциплінарної команди реформаторів Ірина Акімова, дорікаючи громадянам 40 млрд грн (консолідований бюджет галузі тих часів). Безперечно, це велика сума, якщо її розділити між членами команди реформаторів. Але якщо ці гроші розділити між всіма пацієнтами, то вийде 20-30 грн на одного стаціонарного хворого на добу.

«Противірусна» стратегія

Як відомо, віруси практично не піддаються екзогенному медикаментозному впливу, тому з ними важко боротися. Єдиним надійним противірусним засобом є власний імунітет людини. Єдиним джерелом здорового імунітету є виключно сама людина. Позбавитися вірусу реформ нам допоможуть саморозуміння та здатність бути чесними перед собою і перед іншими.

Анатолій Якименко

Лабораторная диагностика

Добавляет ценность диагнозу

СИНЭВО
медицинская лаборатория

ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

О. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

Программа пренатального скрининга на наличие анеуплоидий у плода и оценка риска развития преэклампсии в первом триместре: современные лабораторные возможности

Одним из эффективных методов снижения уровня заболеваемости и смертности является выявление факторов, способствующих развитию заболевания, или обнаружение патологии на ранних стадиях. Все это позволяет своевременно назначить либо комплекс профилактических мероприятий, либо лечение, которое на ранних стадиях наиболее эффективно. Так или иначе, именно скрининговые программы, основанные на оценке чувствительных маркеров того или иного заболевания, позволяют прогнозировать развитие или выявлять патологию. В некоторых случаях результаты скрининговых программ позволяют заподозрить заболевание и обосновать проведение более детального обследования пациента. Однако эффективность любой скрининговой программы в снижении заболеваемости будет напрямую зависеть от процента целевого охвата обследованием населения.

В акушерско-гинекологической практике хорошо известными и широко применяемыми являются программы пренатального скрининга хромосомных аномалий и врожденных пороков развития, которые позволяют эффективно выявлять среди беременных группу высокого риска возможного наличия патологии у плода для обоснования использования инвазивных методов диагностики. Сегодня предлагается дополнить пренатальный скрининг трисомий первого триместра беременности оценкой риска развития преэклампсии (ПЭ) для возможности обоснованно назначить профилактические дозы аспирина. Это связано с несколькими фактами: время проведения пренатального скрининга первого триместра является оптимальным для оценки риска развития ПЭ; один из биохимических маркеров хромосомной патологии – плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (PAPP-A), – является маркером не только анеуплоидий, но и ПЭ; один из предлагаемых новых маркеров ПЭ – плацентарный фактор роста – показал свою эффективность как для прогноза развития ПЭ, так и наличия анеуплоидий у плода.

Программы пренатального скрининга

Между первым описанием в 1866 г. Лэнгдоном Дауном характерных особенностей внешности пациента при трисомии 21 и первой скрининговой программой оценки риска наличия данной патологии у плода прошло чуть более 100 лет – в 1970 г. была предложена программа, основанная на достоверном увеличении вероятности данного риска с увеличением возраста беременной женщины. С того времени история пренатального скрининга была историей поиска наиболее чувствительных и специфичных маркеров патологии. Основными требованиями к данной программе являются повышение диагностической чувствительности (исключение ложноотрицательных результатов) и снижение уровня ложноположительных результатов (ЛПР). На сегодняшний день уровень ЛПР пренатальных программ не должен превышать 5%. Это обусловлено стремлением обеспечить обоснованные инвазивные методы диагностики, так как положительный результат пренатального скрининга приводит к необходимости использования данных методов, позволяющих установить диагноз и обладающих хоть и небольшим, но имеющимся процентом осложнений. При скрининге, основанном на возрасте матери при пороге риска 38 лет, 5% женщин попадет в группу «высокого риска», однако эта группа будет включать только 30% плодов с трисомией 21 из всей популяции. В конце 1980-х гг. были предложены лабораторные методы скрининга, которые учитывали возраст и результаты исследования в 16 нед беременности концентрации различных биохимических продуктов плодового и плацентарного происхождения в крови беременной женщины: альфа-фетопротеина (АФП), неконъюгированного эстриола (НЭ), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). В случае наличия у плода трисомии 21 наблюдаются типичные отклонения: снижение уровней АФП и НЭ на фоне повышения уровня ХГЧ. Этот метод скрининга позволяет выявить 50-70% плодов, имеющих трисомию 21 при уровне ЛПР 5%. В 1990-х гг. был предложен метод скрининга, основанный на возрасте матери и толщине воротникового пространства плода (ТВП) в 11-13+6 нед беременности, позволяющий обнаружить до 75% плодов с хромосомной патологией при уровне ЛПР 5%. В последующем метод скрининга, основанный на возрасте матери и ТВП в 11-13+6 нед беременности, был дополнен определением концентраций биохимических маркеров (свободной фракции β-ХГЧ и PAPP-A) в сыворотке крови матери в первом триместре беременности, что позволило выявить 85-90% плодов, имеющих трисомию 21. В случае наличия у плода данной патологии наблюдаются типичные отклонения: снижение уровня PAPP-A на фоне повышения уровня свободной фракции β-ХГЧ. В 2001 г. было обнаружено, что у 60-70% плодов при наличии трисомии 21 носовые кости не визуализируются, и данный ультразвуковой маркер был внесен в программу, что позволило повысить диагностическую чувствительность до 95% при уровне ЛПР 5%. На сегодняшний день программы пренатального скрининга первого триместра являются наиболее эффективными, так как включают наиболее чувствительные биохимические маркеры трисомий. Одним из современных алгоритмов пренатальной диагностики с низким процентом ЛПР являются тесты, основанные на анализе фетальной ДНК плода, выделенной из крови матери.

Программы прогноза риска развития ПЭ

Гипертензивные состояния осложняют течение 9-25% всех беременностей и являются одними из основных причин серьезных осложнений беременности и перинатальной смертности, поэтому вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения – актуальная тема современного акушерства. ПЭ является одной из клинических форм, сопровождающейся гипертензивным состоянием. Как известно, ПЭ – патологический синдром, который развивается во время беременности и осложняет ее течение в 3-5% случаев (по некоторым данным – до 8%), в 0,5% развивается тяжелая ПЭ. Кроме того, что ПЭ является одной из причин материнской и перинатальной смертности, наличие ПЭ во время беременности увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в 2 раза, что требует соответствующего наблюдения и своевременного лечения после беременности. Причины возникновения ПЭ до конца не определены, данная патология развивается после 20 нед беременности (в редких случаях может быть более раннее начало или развитие после родоразрешения в сроки до 6 нед). Клинические проявления: артериальная гипертензия и протеинурия, головная боль и нарушения со стороны зрения, быстрое увеличение веса и отеки. В случае прогрессирования патологического процесса могут присоединиться судороги, развиться HELLP-синдром (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets). ПЭ может привести к развитию таких грозных осложнений, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, нарушение мозгового кровообращения, инсульт. Осложнения со стороны плода выражаются в задержке внутриутробного развития; возникновении дистресс-синдрома; развитии поражения головного мозга, которое впоследствии проявляется клиникой церебрального паралича; эпилепсии; нарушений зрения (вплоть до слепоты) и слуха (вплоть до глухоты). К сожалению, лечением данного осложнения беременности в случае прогрессирования процесса является только срочное родоразрешение. Поэтому решение вопроса об уменьшении количества случаев возникновения данного осложнения беременности лежит в профилактике его развития. Основы профилактики ПЭ были заложены еще в 1979 г. Crandon и Isherwood, которые заметили, что у беременных, принимающих аспирин, данное заболевание развивалось значительно реже, чем у беременных, которые не принимали указанный препарат. Это послужило основанием для дальнейших исследований, которые показали эффективность приема аспирина для профилактики ПЭ с 16 нед беременности. В последние годы данные исследований говорят о необходимости более раннего назначения препарата (с 12 нед гестации) для повышения эффективности профилактики и увеличения дозы.

Все это привело к необходимости поиска и выбора наиболее достоверных факторов прогноза в первом триместре беременности. На сегодняшний день традиционным методом оценки риска является формирование среди беременных группы высокого риска на основании наличия факторов риска. В приказе МОЗ Украины № 417 от 15.07.2011 г. (приложение 21) выделены следующие факторы риска: гипертонические эпизоды в предыдущих беременностях, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и другие), сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия, повышение индекса массы тела, ПЭ у матери беременной. В данных случаях для профилактики развития ПЭ регламентируется назначение аспирина (75 мг) с 16 нед беременности. Кроме перечисленных факторов риска, исследователи отмечают повышенные риски при наличии многоплодной беременности, заболеваний почек; принадлежности к афроамериканской и азиатской расе; использовании методов ЭКО. Однако необходимо учитывать, что используя традиционные методы скрининга для определения риска развития ПЭ, основанные на оценке только данных анамнеза и клинических факторов риска, можно только в 30-36% случаев эффективно прогнозировать риск развития ПЭ. Большое количество различных биохимических маркеров были исследованы для прогноза ПЭ (более 70). Однако только два из них (PAPP-A и PLGF – плацентарный фактор роста) оказались наиболее чувствительными и достоверными маркерами, которые эффективно увеличивают чувствительность имеющегося комплекса прогностических факторов.

Плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (PAPP-A) – это металлопротеиназа, которая синтезируется синцитиотрофобластом плаценты и обеспечивает митогенную функцию инсулиноподобного фактора роста (ИФР) благодаря расщеплению комплексов, в которых ИФР связан с белками, ограничивающими его функциональную активность. В условиях низких уровней PAPP-A, ИФР не может обеспечить адекватный рост и развитие плаценты. Данный маркер сегодня широко используется в программах пренатального скрининга анеуплоидий первого триместра. В ходе исследований установлено, что низкие уровни PAPP-A в первом триместре связаны с повышенным риском ПЭ. Однако измерение уровня только PAPP-A недостаточно чувствительно, так как только в 8-23% случаев уровень PAPP-A был ниже 5-го перцентиля (что соответствует 0,4 MoM).

Плацентарный фактор роста (Placental Growth Factor – PlGF) – это гликопротеин, который относится к семейству сосудистого эндотелиального фактора роста (Vascular Endothelial Growth Factors – VEGF), связывается с рецептором VEGFR-1, также известным как FMS-like Tyrosine Kinase-1 (Flt-1), и обеспечивает нормальный ангиогенез. Во время беременности PlGF синтезируется главным образом в плаценте и обеспечивает ангиогенез у растущего плода, концентрация его при физиологически протекающей беременности увеличивается в 4 раза к концу второго триместра, пик концентрации отмечается в 29-32 нед беременности. В ходе исследований было достоверно показано, что в случае беременности, осложненной ПЭ, уровень данного фактора значительно снижен по отношению к уровню для соответствующего гестационного возраста, и самое важное – снижение отмечается уже с первого триместра. Это позволяет использовать уровень данного фактора роста не только для выявления наличия ПЭ, но и в качестве прогностического маркера ранней ПЭ. Кроме того, исследования показали, что при наличии у плода трисомии 21 уровень PlGF значительно снижен.

Добавление оценки биохимических маркеров к данным относительно материнских факторов риска улучшает прогностическую модель с 36 до 60% для ранней ПЭ при 5% ЛПР и до 74% при 10% ЛПР. Эффективное использование принципа комплексной оценки риска наличия анеуплоидий (программы пренатального скрининга) послужило поводом для формирования программы расчета риска ПЭ. Сегодня Фонд медицины плода (Fetal Medicine Foundation – FMF) предлагает комплексную программу оценки риска развития ПЭ в первом триместре, включающую данные о беременной (вес, этническая принадлежность), наличие клинических факторов риска, УЗИ-признаков (индекса пульсации маточных артерий), данных о среднем уровне АД, уровень PLGF и PAPP-A, которые при высоком риске значительно снижены. Данный комплекс позволяет прогнозировать развитие ранней ПЭ в 93% случаев при уровне ЛПР 5% и должен быть проведен у всех беременных в первом триместре (оптимально в 11-13 недель). При выявлении высокого риска беременной рекомендуется назначение низких доз аспирина и тщательный мониторинг состояния здоровья ее и плода.

Заключение

Эффективный и достоверный прогноз развития ранней ПЭ может быть обеспечен уже в первом триместре с частотой выявления 95% при 10% ЛПР. Сегодня предлагается на сроках 11-13 нед у всех беременных вместе с оценкой риска возникновения анеуплоидий оценивать риски развития ПЭ для возможности профилактического назначения аспирина, что приведет к снижению развития ранней ПЭ.

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР

сінево
медична лабораторія

Понад 140 лабораторних центрів у 34 містах України



>15'000 ЛІКАРІВ ОБРАЛИ «СІНЕВО»





Міжнародний контроль якості



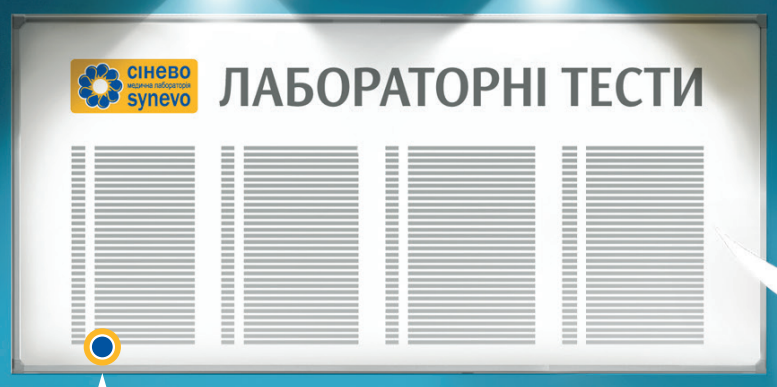
Найкраще світове обладнання







Автоматизований лабораторний процес



Більше ніж 1500 лабораторних тестів

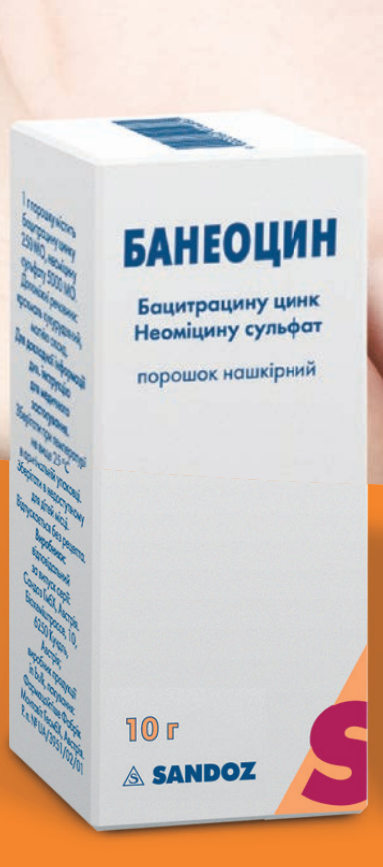
1256 **PRISCA I триместру,**
10 т + 0 дн – 13 т + 6 дн

1599 **Плацентарний фактор росту** (PLGF)

0 800 50 70 30
безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab





Безболісно та швидко загоює ранки![1,2]

- МАЄ ШИРОКИЙ СПЕКТР АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ[1]
- ВИСОКИЙ ПРОФІЛЬ БЕЗПЕКИ[2]
- ВИСОКА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ШВИДКІСТЬ ЛІКУВАННЯ[3]

1. Кунгуров Н.В. с соавт. Клиническая эффективность и алгоритмы применения препарата Банеоцин Клиническая дерматология 2005;4: 69–76.
2. Святенко Т.В. с соавт. Современные возможности и ближайшие перспективы в лечении бактериальных инфекций кожи. Український журнал дерматології, венерології, косметології 2010;2(37): 23-8.
3. Паршина В.Л. Профилактика и лечение гнойно-септических заболеваний кожи, подкожной клетчатки и пупочной ранки в практике неонатальной реанимации. Педиатрия, Consilium medicum 2007; 9(1): 3-7.

Інформація виключно для спеціалістів сфери охорони здоров`я.
Банеоцин порошок нашкірний, контейнер, 10г (Р.П. № UA/3951/02/01). Виробник: Сандоз ГмбХ, Австрія.

Препарат має побічні реакції, протипоказання та особливі застереження. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою або телефоном: вул. Амосова, 12, м. Київ, 03680; тел. +38(044) 495 288 66. www.sandoz.ua
КМ 4-13-БАН-ОТС-0415

SANDOZ
a Novartis company