



№ 1 (13)  
березень 2014 р.  
20 000 примірників  
Передплатний індекс 89326

Гінекологія

Акушерство

Репродуктологія



Член-корреспондент НАМН  
України  
**Владимир Чайка**

Актуальные вопросы детской  
маммологии

Читайте на сторінці 41



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Юлия Давыдова**

Современные подходы к  
проблеме анафилактического  
синдрома беременности  
(эмболия околоплодными  
водами)

Читайте на сторінці 26



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Ірина Вовк**

Аборт – предиктор порушень  
репродуктивного здоров'я  
жінки

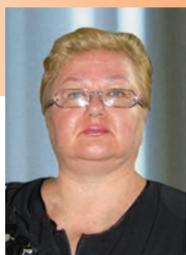
Читайте на сторінці 44



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Віра Пирогова**

Синдром втрати плода: від  
науки до практики

Читайте на сторінці 16



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Олена Носенко**

Патоморфогенез, діагностика  
та лікування комплексної  
неатипової гіперплазії  
ендометрія у пацієнок із  
безпліддям

Читайте на сторінці 48



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

Доказанная ефективність<sup>2-5</sup>

Безопасность

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

Удобство применения

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



Литература: 1. Карпенко Н., «Лечение железодефицитной анемии при беременности», «Здоровье Украины», Тематический номер: гинекология, акушерство, репродуктология, №4, 2012 г. 2. Tobli J.E., Bignoli R. Iron(III)-hydroxide Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 431-438. 3. Hajnaczký K., Deneter J., Székely P., Udvardi É. Our Experiences Gained in the Tolerability Study of Maltofer® Chewing Tablet in the Prevention and Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Magyar Néprorvosok Lapja 65. 1. 2002. 4. Geisser and Müller Drug Research 1987; 37: 100-104. 5. Oltz R., Tobli J.E., Romero J.D. et al. J. Matern Fetal Neonatal Med 2011; Epub ahead of print. 6. Jacobs P., Wood L. and Bird A.R. (2006) Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulfate in the treatment of anemia. Hematology, Vol. 5: 77-83. 7. Barchanovskiy N., Kozlov S., Frank F., Barchanovskiy N., Geisser P. Interactions between Iron(III)-hydroxide Polymaltose complex and Commonly Used Drugs. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 369-368. 8. Frank F., Barchanovskiy N., Geisser P. Interactions of Iron Salts and Complexes with Food-Subs and Medicaments. Drug Research 1999; Vol. 57(6A): 439-452. 9. Geisser P. In vitro Studies on Interactions of Iron Salts and Complexes with Food-Subs and Medicaments. Drug Research 1999; Vol. 57(6A): 439-452. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Maltofer® и Maltofer® FOL.

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 805. 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 (включая вегетарианцев и людей пожилого возраста). Фармакологические свойства. Фармакодинамика. Препарат содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III). Этот микрокристаллический комплекс стабилен и не выводит железо в виде свободных ионов в желудочно-кишечный тракт. Структура препарата сходна с природным соединением железа — ферритином. Благодаря такому составу железо (III) попадает на ионизацию в кровь путем активного всасывания. Железо, которое всосалось, связывается с ферритином и сохраняется в организме, преимущественно в печени. Попадая в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не обладает прооксидантными свойствами, прасущими простыми солями железа. Препарат железа имеет вид полимальтозного комплекса гидроксида Fe<sup>3+</sup>. Ионы многовалентные центры гидроксида Fe<sup>3+</sup> окружены множеством нековалентно связанных молекул полимальтозы, образуя комплекс с общей молекулярной массой 50 тысяч Дальтон, который является настолько большим, что его диффузия через мембраны слизистой оболочки кишечника приблизительно в 40 раз ниже, чем у гексагидрата Fe<sup>2+</sup>. Восприимчивость к окислению липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов низкой плотности снижается. Побочные реакции. Со стороны пищеварительного тракта. Очень редко (< 1/10000): боль в животе, тошнота, запор, метеоризм, диарея, боль в эпигастриальной области, диспепсия, рвота. Со стороны иммунной системы. Очень редко (< 1/10000): анафилактики, крапивница, сыпь, экзантема, зуд. Другие. На фоне лечения препаратом Maltofer® возможен темный цвет испражнений, обусловленный выделением железа, которое не всосалось. Это не имеет клинического значения. Категория отпуска. По рецепту. ФС, 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.

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





Завод во Франции,  
50 лет опыта  
в производстве  
пробиотиков

*Лучшее из Франции  
для наших женщин!*

PRE  
PROBIOTIC  
POST

ИННОВАЦИОННЫЙ ТРИБИОТИК  
**Лактожиналь®**

быстрое и стойкое восстановление  
микрофлоры влагалища за счет **3-х компонентов**



Лактожиналь, с/д №17, 09/09/2013, 12.08.2013.  
капсулы вагинальные, №14, каждая капсула содержит Lactobacillus casei r/ptosis Dordona. Lactobacillus casei  
восстановления микрофлоры влагалища. После антибиотикотерапии и противогрибковой терапии. Lactobacillus casei r/ptosis Dordona.  
\*Nivollet, A., Comares, O., Raquet-Gochint, M., Verme, S., Fostier, C., Weissare, P. Influence of manufacturing processes on  
in vitro properties of the probiotic strain Lactobacillus r/ptosis Lc35. Journal of Biotechnology, doi:10.1016/j.jbiotec.2013.03.001  
\*Microbiological data on the Lactobacillus strain contained in the proprietary mixture  
specidary / Complex 1, Salini M / 1997, Revue française de gynecologie et obstetrique, vol. 92, no. 2, pp. 183-187

питательные вещества,  
усиливающие активный  
рост пробиотических штаммов

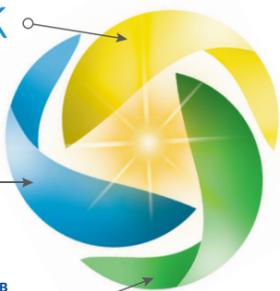
**ПРЕБИОТИК**

Уникальный штамм  
лактобактерий Lcr 35®

**ПРОБИОТИК**

метаболические компоненты  
жизнедеятельности микроорганизмов

**ПОСТБИОТИК**



**Вагинальные  
капсулы № 14**  
Лиофилизованные  
лактобактерии

**Лактожиналь® – инновационный трибиотик**

- Быстрый и выраженный эффект
- Подавление роста Gardnerella vag. и Candida albicans
- Резистентность к основным АБ и противогрибковым препаратам
- Ниже риск рецидивов БВ

**NEW**  
в Украине  
с апреля  
2014 года!

*Инновации для женского здоровья!*

**УТРОЖЕСТАН®**  
Когда беременность  
становится материнством...

**Прожестожель®**  
гель для лечения  
масталгии и мастопатии

**BESINS  
HEALTHCARE**  
Innovating for Well-being

## Інформація

ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології  
Національної академії медичних наук України»

## Уважаемые коллеги!

Имею честь пригласить вас на международную научно-практическую конференцию «Гармония гормонов – основа здоровья женщины», которая будет проведена 15-16 мая 2014 года в г. Киеве. Конференция состоится под эгидой Министерства здравоохранения Украины, Национальной Академии медицинских наук Украины, ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, а также Ассоциации гинекологов-эндокринологов Украины.

В работе конференции примут участие ведущие зарубежные и украинские эксперты в области акушерства и гинекологии, а также смежных отраслей медицины.

В ходе конференции будут подняты актуальные вопросы акушерско-гинекологической эндокринологии, планирования семьи и проблемы репродуктивного здоровья женщин Украины.

Приглашаем вас принять участие в качестве докладчиков и слушателей.

С уважением,  
директор ГУ «Інститут педіатрії,  
акушерства і гінекології НАМН України»,  
академик НАМН України

Ю.Г. Антипкин

## Зарубежные эксперты, подтвердившие свое участие в конференции:

**Йоханнес Битцер**, Президент Европейского общества контрацепции, глава Департамента акушерства и гинекологии госпиталя Университета г. Базель, директор Клиники женских болезней, директор Института психосоматической патологии госпиталя Университета г. Базель.

**Тина Пирс**, ведущий специалист в сфере контрацепции и женского здоровья Национальной службы здравоохранения Великобритании в графстве Суррей, член Ассоциации эстетической медицины Великобритании, член Научного общества сексуальной и репродуктивной медицины Королевского колледжа акушерства и гинекологии Великобритании.

**Томас Ромер** – профессор Кельнского университета, глава Департамента акушерства и гинекологии в университетской клинике Weyertal, член Немецкой ассоциации менопаузы, член Немецкого общества гинекологической эндоскопии (президент Общества в 2008-2009 гг.), основатель Европейской лиги эндометриоза.

**Амос Бер** – член правления Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью, член правления Общества по контрацепции и репродуктивному здоровью Израиля, член правления Общества менопаузы Израиля, профессор, ведущий специалист акушерства и гинекологии Центра здоровья Маккаби (Тель-Авив).

**Хуан М. Акуна** – директор отдела исследований здравоохранения и доказательной практики, профессор акушерства, гинекологии и эпидемиологии, генетики человека и молекулярной генетики, глава информационного и координационного центра Международного Университета Флориды (США), директор Центра по контролю и профилактике заболеваний материнства и детства США (2005-2008).

**Контактные телефоны:** 044 279 21 56, 044 272 10 72

По вопросам организации программы конференции, а также размещения докладов обращаться:

**Калугина Людмила Вадимовна** – 0974721928.

По вопросам регистрации, публикации:

**Исламова Анна Олеговна** – 0672667836;

**Шакало Ирина Николаевна** – 0674095285.

По вопросам проживания: **Плужник Елена Николаевна** – 0962629966.

Программа конференции, а также сведения о докладчиках будут размещены на сайте <http://femina-health.org>

## ПЕРЕДПЛАТА НА 2014 РІК!

Здоров'я України

## Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2014 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76.

**Медична газета «Здоров'я України».**

**Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»**

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати – 200,00 грн

## Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26000052613363 ФКВ «ПРИВАТБАНК», РОЗРАХУНКОВИЙ ЦЕНТР, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785;
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

**Наша адреса:** Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2

**Телефон відділу передплати** (044) 521-86-98,

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

Дата здійснення операції		Сума:		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя”		ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя”	
Платник:		Платник:		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Місце проживання:		Місце проживання:		Розрахунковий рахунок:		Розрахунковий рахунок:	
Отримувач:		Отримувач:		3 8 4 1 9 7 8 5		3 8 4 1 9 7 8 5	
Код ЄДРПОУ:		Код ЄДРПОУ:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3	
3 8 4 1 9 7 8 5		3 8 4 1 9 7 8 5		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3	
Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:		МФО банку:		МФО банку:	
Платник:		Платник:		3 2 0 6 4 9		3 2 0 6 4 9	
Дата здійснення операції		Дата здійснення операції		Контролер:		Контролер:	
Сума:		Сума:		Бухгалтер:		Бухгалтер:	
Платник:		Платник:		Касир:		Касир:	
Місце проживання:		Місце проживання:					
Отримувач:		Отримувач:					
Код ЄДРПОУ:		Код ЄДРПОУ:					
3 8 4 1 9 7 8 5		3 8 4 1 9 7 8 5					
Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:					
Платник:		Платник:					
Підприємство				Квитанція			

# Экспертный совет в Риме, посвященный проблемам акушерства и репродуктологии

Во время конгресса международной федерации гинекологов и акушеров (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) в Риме, прошедшего в октябре 2012 г., состоялось совещание экспертов, посвященное проблемам акушерства и репродуктологии, освещению последних данных и инновационных подходов и тактик лечения наиболее актуальных патологий. В экспертном совете приняли участие ведущие международные акушеры-гинекологи из разных стран мира (Великобритания, США, Италия, Бельгия). Их доклады были посвящены наиболее актуальным и непростым вопросам акушерства и гинекологии, а также новейшим направлениям в репродуктивных технологиях. Интересный и современный формат мероприятия в виде интерактивного тестирования, с одной стороны, поддерживал постоянный интерес, с другой – позволял ошутить себя причастным к мнению других коллег и обсудить наиболее насущные вопросы.

Директор Центра перинатальной и репродуктивной медицины университета г. Перуджи (Италия), почетный генеральный секретарь FIGO, профессор Gian Carlo Di Renzo открыл мероприятие, выступив с докладом «Факторы риска преждевременных родов: идентификация имеет принципиальное значение для профилактики».

Ежегодно умирают более одного миллиона недоношенных детей.



75% случаев перинатальной смертности и 50% случаев отдаленной заболеваемости связаны с преждевременными родами (ПР). Медицинские и экономические последствия ПР следующие: 33% составляют случаи слепоты у детей; примерно 50% случаев приходится на ДЦП; ведущая причина перинатальной смертности.

В настоящее время накапливаются данные, что недоношенность связана с развитием ряда заболеваний во взрослом возрасте, в том числе сердечно-сосудистых.

К акушерским факторам, предрасполагающим к ПР, относятся: ПР при предыдущей беременности или невынашивание плода во втором триместре; конизация шейки матки в анамнезе; короткий интервал между беременностями; беременность у многократно рожавших женщин; ПР в семейном анамнезе.

Риск ПР у матерей, рожденных недоношенными, выше по сравнению с рожденными в срок (отношение шансов 1,18). Национальная статистика Швеции показывает, что вероятность преждевременного рождения мальчиков выше, а доля новорожденных мужского пола в гестационном сроке 23-32 недели составляет 55-60%. Смертность в неонатальном периоде после родов в данном гестационном сроке также выше у мальчиков. В 1993 году средний годовой показатель смертности (для всех гестационных сроков) в Швеции достигал 5,4% для мальчиков и 4,1% для девочек. Различия младенческой смертности (на первом году жизни) наиболее выражены у глубоко недоношенных детей (роды в сроке 23-24 недели), составляя 62% у мальчиков и 38% у девочек. При этом выброс катехоламинов в родах – важная защитная реакция плода на гипоксию (Di Renzo, 2007).

Проведенное в Италии обследование с целью анализа факторов риска ПР показывает, что прежде неизвестным фактором риска оказалась кесарево сечение, которым завершилась предыдущая беременность; в этом случае отношение шансов преждевременного возникновения родовой деятельности составляет 2,9.

Аборты в анамнезе, работа, сопровождающаяся физической нагрузкой, и высокий индекс массы тела также повышают риск ПР. Фетальный фибронектин и мониторинг длины шейки матки – два наиболее прогностически значимых фактора ПР.

Ввиду того, что ПР – это событие, а не заболевание, в данном контексте может быть целесообразно заменить термин «диагностика» термином «выявление».

Развитие спонтанной родовой деятельности является признаком начавшихся ПР и требует выбора принципиальных тактических подходов к их ведению. Основополагающий и существенный момент – идентификация ПР. При подозрении на развитие спонтанной преждевременной родовой деятельности необходимо скрупулезно определить срок гестации, точность ожидаемой даты родов, поскольку эта оценка влияет на выбор тактики проводимых мероприятий.

ПР – синдром, степень которого зависит от временных сроков, а не характерного клинического фенотипа.

Прерывание беременности в сроке менее 20 недель, своевременные роды в сроке 37-38 недель и ПР в сроке 20-36 недель имеют ряд общих этиологических и прогностических факторов, ввиду чего подобное разграничение носит искусственный характер и должно быть подвергнуто пересмотру.

Основная потребность заключается в адекватной классификации ПР, отказе от традиционных концепций гестационных сроков и признании большей значимости зрелости плода по сравнению с гестационным возрастом.

Согласно последним международным данным, лечение прогестероном является одним из важнейших медицинских подходов, направленных на предотвращение ПР в популяциях с повышенным риском.

Сочетание иммуномодулирующего и токолитического эффекта прогестерона способствует продлению беременности. Иммуномодулирующий эффект прогестерона осуществляется посредством воздействия прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ), который способствует иммунологической толерантности к генетически несовместимому плоду и обеспечивают успешное сохранение беременности (рис. 1).

На фоне низкого уровня прогестерона синтезируется недостаточное количество ПИБФ и запускается цитотоксическая, воспалительная, проабортивная реакция с дальнейшим прерыванием беременности.

Прогестерон играет ключевую роль в эндокринной регуляции сократительной активности миометрия.

Активность прогестерона, препятствующая сокращению матки, противостоит действию ряда гормонов, включающих окситоцин, эстрадиол и простагландины, создавая регулируемое и сбалансированное состояние в период беременности.

Анализ последних данных позволил включить рекомендации по назначению вагинального микроиндуцированного прогестерона в Руководство Европейской ассоциации перинатальной медицины по ведению спонтанных ПР (2006).

Комбинированное применение препаратов прогестерона с токолитическими средствами вполне обосновано, поскольку он не только обладает собственной токолитической активностью, но и усиливает действие β-адреносимпатомиметиков (Di Renzo et al., 2005), что позволяет снизить их дозу во время токолитической терапии и повысить ее безопасность для матери и плода.

Выводы, которыми закончил свое выступление профессор:

- выявление пациенток в группе риска ПР имеет решающее значение;
- следует принимать во внимание новые факторы риска (возраст, пол плода, психосоциальный стресс, кесарево сечение в анамнезе и т.д.);
- фетальный фибронектин и измерение длины шейки матки с помощью УЗИ – наиболее точные тесты для выявления пациенток группы риска;
- профилактическое действие прогестерона в отношении ПР у пациенток с различными факторами высокого риска объясняется его физиологическими и фармакологическими эффектами.

(на сроке <37 недель). В 2003 году в одном из исследовательских центров Бразилии, в котором наблюдались пациентки со спонтанными ПР в анамнезе, доктор Фонсека использовал введение вагинального прогестерона (Утрожестан 100 мг на ночь с 24-й по 34-ю неделю беременности). Было получено снижение риска ПР в группе прогестерона в 2 раза после 37 нед (13,8 против 27,5%) и почти в 7 раз реже ПР были отмечены в более ранние сроки до 34 недели гестации (2,8 против 18,6%).

Примерно в то же время в США доктор Мейс и его коллеги изучали эффект инъекционной формы прогестерона.

Исследование группы пациенток с короткой шейкой матки выявило, что эта особенность матки и является наиболее серьезным показателем риска ПР. В 2007 году группа докторов с участием Фонсека и Николаудис занялась изучением этой проблемы. Ученые провели скрининг более 30 тыс. пациенток и отобрали 414 женщин с длиной шейки матки 15 мм и короче на сроке беременности от 22 до 24 недели. Рандомизированные пациентки получали по 200 мг натурального прогестерона (Утрожестан) на ночь вагинально с 24-й по 34-ю неделю беременности. Исследователями были получены результаты, свидетельствующие об уменьшении случаев ПР ранее 34-й недели беременности с 34 до 19%, что составляет снижение на 44% количества случаев ПР ранее 34-й недели беременности.

Докладчица отметила, что в 2011 году их исследовательская группа изучала подобную проблему, касающуюся вагинальной



Рис. 1. Иммуномодулирующее действие прогестерона

Вагинальное введение прогестерона снижает частоту ПР у женщин с короткой шейкой матки по данным УЗИ: мультицентровое, двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование

Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial  
S. S. HASSAN, I. R. ROMERO, I. S. D. VIDYADHARI, S. FUSEYI, J. K. BAXTER, M. KHANDELWAL, S. J. VIJAYARAGHAVAN, Y. TRIVEDI, P. SOMAPILAY, P. SAMBAREY, I. A. DAVAL, V. POTAPOV, J. O'BRIEN, S. ASTAKHOV, V. O. YUZKO, W. KINZLER, R. D. DATT, H. BEHDEV, L. MAZHEIKA, D. MANCHULENKO, T. GERVASI, L. SULLIVAN, A. CONDE-AGUILO, J. A. PHILLIPS, G. W. CRESAY, for the PREGNANT Trial

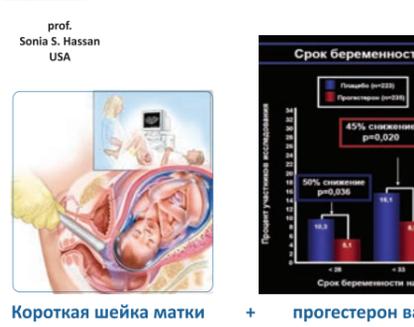


Рис. 2. Международное исследование: 44 центра во всем мире (37 университетских центров)

Профессор Sonia S. Hassan (факультет медицины университета Уэйна, женская клиника при университете Уэйна, Медицинский центр Детройта, США) в докладе «Не все прогестины одинаковы: биоэквивалентный прогестерон в сравнении с синтетическими прогестинами» были озвучены последние данные метаанализов с применением прогестерона для профилактики ПР.

Свое выступление профессор начала с истории открытия прогестерона, а также процитировала журнал Science от 1935 года, где приняли решение о том, что гормон желтого тела следует называть только прогестероном, так как до этого встречался ряд других названий. Кроме того, в 1939 году, за выделение прогестерона в чистой форме из желтого тела была получена Нобелевская премия. Биоидентичный прогестерон представлен в виде различных форм (капсулы, свечи, гель и другие формы для вагинального применения).

Далее докладчица изложила историю изучения прогестерона в профилактике ПР. В частности, в 1990-х годах доктор Марк Кирсе провел системный анализ средств по предотвращению ПР. Ученый обнаружил, что отмечалось уменьшение случаев ПР

формы прогестерона. В исследовании принимали участие пациентки на 19-23-й неделе беременности с длиной шейки матки 10-20 мм.

Исследование было проведено в 44 центрах по всему миру, а пациентки были стратифицированы как по наличию ПР в анамнезе, так и по исследовательским центрам (рис. 2).

После скрининга более 30 тыс. пациенток были отобраны и рандомизированы 465 пациенток, разделенных на группу приема прогестерона и приема плацебо.

Что касается главного ожидаемого результата: наблюдалось существенное снижение (на 45%) количества случаев ПР ранее 33-й недели среди женщин, получавших прогестерон вагинально. Среди пациенток с риском ПР до 35-й недели беременности было отмечено существенное снижение риска ПР (38% для беременности менее 35 недель). Для самого малого срока беременности (28 недель) наблюдалось существенное снижение риска ПР на 50% ранее 28 недель беременности.

Что касается неонатальных результатов, респираторный дистресс-синдром снизился на 61% в группе женщин, принимавших прогестерон, по сравнению с женщинами, которые его не принимали.

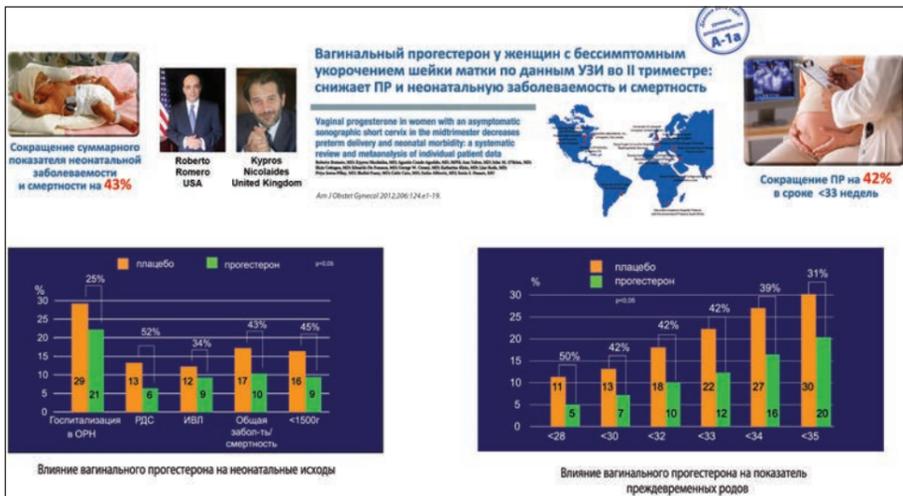


Рис. 3. Влияние вагинального прогестерона на показатель преждевременных родов

Кроме того, в группе, получавшей прогестерон, было меньше количество детей, родившихся с массой менее 1,5 кг, чем в группе пациенток, которые его не получали.

Интересен результат, свидетельствующий о 80% приверженности к лечению у пациенток. Кроме того, у прогестерона был тот же профиль нежелательных явлений, что и у плацебо, и не было отмечено ни одного случая опасности или нежелательных побочных эффектов при использовании прогестерона вагинально.

Однако после проведения исследования некоторые вопросы остались открытыми, а именно:

- Эффективен ли прогестерон для пациенток с ПР в анамнезе?
- Эффективен ли прогестерон для снижения неонатальной заболеваемости и смертности?
- Эффективен ли прогестерон при многоплодии?

Для этого была приглашена к сотрудничеству группа исследователей во главе с доктором Ромеро, которые провели метаанализ индивидуальных данных пациенток. Среди участников исследования были доктора Ромеро и Николаудис в качестве руководителей группы, а также несколько докторов из Европы и США. Ученые провели масштабное исследование, основанное на данных ряда центров по всему миру. Критерием включения исследования в метаанализ было то, что это должно быть рандомизированное клиническое исследование вагинального прогестерона в сравнении с плацебо, проводимое среди женщин с бессимптомным укорочением шейки матки (25 мм и менее) во втором триместре для одно- или многоплодной беременности.

Этот метаанализ включал пять клинических исследований. Все исследования характеризовались низким уровнем риска необъективности и вместе они охватывали 775 женщин и 827 плодов.

Главный ожидаемый результат исследования продемонстрировал снижение на 42% количества ПР на сроках менее 33-й недели беременности (рис. 3).

К тому же, важно отметить, что такие неонатальные результаты, как госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных, респираторный дистресс-синдром, механическая вентиляция, комплексная неонатальная заболеваемость и смертность, а также количество новорожденных с весом менее 1,5 кг было значительно ниже у женщин, принимавших прогестерон вагинально, и их детей.

При применении прогестерона вагинально наблюдалось:

- Значительное (на 45%) снижение риска ПР на сроке менее <33 недель:
  - эффективность в группах беременности низкого и высокого риска;
- Улучшение неонатальных исходов:
  - сокращение частоты респираторного дистресс-синдрома;
  - снижение рождения маловесных детей <1500 г;
  - снижение суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности;
  - не было выявлено никаких нежелательных побочных эффектов на фоне очень высокой приверженности пациенток к лечению.

Sonia S. Hassan представила результаты еще одного исследования: доктор Гробман с коллегами провели рандомизированное контролируемое исследование для нерожавших женщин с длиной шейки матки менее 30 мм.

Пациентки получали инъекционную форму синтетического прогестерона (17-гидроксипрогестерон) еженедельно. Был сделан вывод, что еженедельное внутримышечное введение синтетического 17-гидроксипрогестерона не уменьшает частоту ПР у нерожавших женщин с короткой шейкой матки (менее 30 мм) и не показано для использования у таких женщин.

Вопрос многоплодной беременности требует дальнейшего изучения, возможно, что применение прогестерона вагинально будет эффективным для женщин с многоплодной беременностью при короткой шейке матки.

Таким образом, если мы сравним использование прогестерона вагинально и применение других методов, практикуемых в акушерстве, например, с использованием сульфата магния для профилактики эклампсии у рожениц, то нужно пролечить 100 женщин, чтобы предотвратить один случай эклампсии. Если говорить о профилактике церебрального паралича с помощью магния, то нужно пролечить 52 женщины, чтобы предотвратить один случай церебрального паралича. При использовании антенатальных стероидов нужно пролечить 11 женщин для предотвращения одного случая респираторного дистресс-синдрома и 22 женщины, чтобы предотвратить один случай неонатальной смерти.

Если говорить об уменьшении количества случаев ПР на сроках ранее 33-й недели беременности, то нужно пролечить 14 женщин, чтобы предотвратить один случай ПР до 33-й недели беременности, и пролечить 22 женщины, чтобы предотвратить один случай респираторного дистресс-синдрома.

Значение результатов исследования непосредственно для системы здравоохранения США: если применять УЗИ-диагностику короткой шейки матки и назначения прогестерона для предотвращения ПР, можно говорить о существовании потенциальной возможности предотвращения 31 тыс. ПР ежегодно.

С точки зрения анализа «затраты/польза», что зачастую является мощным стимулом для страховых компаний, правительственных организаций и т.д., для введения такой стратегии были проведены два крупных исследования: одно доктором Каиллом и одно доктором Уорнером из Йельского университета (Британия). По их результатам сделаны выводы о том, что стратегия общего УЗИ шейки матки и назначения прогестерона вагинально является рентабельной процедурой, с экономией, оцененной в 19 млн долл. США, на каждых 100 тыс. женщин, прошедших ультразвуковой скрининг. С учетом того что в США происходит примерно 4 млн родов в год, то это экономия в 760 млн долл. в год.

Внедрение УЗИ-мониторинга шейки матки очень важно, и каждое назначение вагинального прогестерона в комбинации с УЗИ потребует обучения персонала. В США несколькими университетами была проведена просветительская кампания, в том числе Медицинским центром университета

Томаса Джефферсона (США), в ходе которой производилась подготовка как докторов, так и пациенток.

В США несколько страховых компаний приняли программу назначения прогестерона вагинально для предотвращения ПР. Эти компании не только заинтересованы в уменьшении детской смертности и заболеваемости, но и в той существенной экономии, которая связана с этим.

Губернатор штата Мичиган принял план мероприятий по снижению детской смертности и заболеваемости, который важен и для штата, и для США, так как использование прогестерона является одной из основных стратегий, которые будут внедряться как на уровне штата, так и в масштабах всей страны.

Таким образом, рутинное измерение длины шейки матки и назначение вагинального прогестерона значительно снижает риск ПР и улучшает неонатальные исходы.

В свою очередь доктор Кэмпбелл около полутора лет назад заявил: «Универсальный скрининг и назначение вагинального прогестерона предотвращает ранние ПР, сокращает неонатальную заболеваемость и смертность, приводит к сокращению затрат: мы более не можем не делать ничего для предотвращения ПР».

Вторая часть докладов была посвящена актуальным вопросам репродуктивной медицины, современным трендам и схемам.

По мере того как количество циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличивается, проблема выбора правильного протокола для поддержки лютеиновой фазы становится все более и более важной. При выборе способа поддержки лютеиновой фазы следует учитывать многочисленные факторы, начиная от безопасности плода и кончая психологическим комфортом пациентки.

С докладом «Выбор протокола поддержки лютеиновой фазы» выступил Peter Platteau из Центра репродуктивной медицины при Брюссельском университете (Бельгия).

По его словам, в настоящее время можно не сомневаться в недостаточности лютеиновой фазы в циклах ВРТ, польза поддержки лютеиновой фазы была продемонстрирована в многочисленных исследованиях.

Достоверные доказательства целесообразности применения других веществ, например эстрадиола валерата, аскорбиновой кислоты, преднизолона или аспирина для поддержки лютеиновой фазы у здоровых пациенток отсутствуют. Кроме того, применение этих веществ на ранних сроках беременности не изучено, и последствия их воздействия на плод неизвестны.

При выборе протокола поддержки лютеиновой фазы следует также учитывать способ введения прогестерона.

Внутримышечное введение прогестерона является болезненной процедурой, которая может привести к образованию абсцесса, аллергическим реакциям и острой эозинофильной пневмонии.



Влагалищный способ введения представляется наилучшим для прогестероновой поддержки, поскольку обеспечивает наилучший эффект первого прохождения в матку и приводит к более высокой концентрации прогестерона в эндометрии и его более физиологической трансформации.

Золотым стандартом в Бельгии является применение вагинального прогестерона (Утрожестан) в дозировке 200 мг 3 раза в день.

Сравнительное перекрестное исследование (Fatemi H.M. et al., 2007), в котором женщины с истощением яичников принимали поочередно дидрогестерон и микронизированный прогестерон Утрожестан вагинально, показало, что практически у всех женщин, принимавших Утрожестан, отмечалась синхронная трансформация эндометрия, в отличие от пероральной формы дидрогестерона. Синхронная трансформация эндометрия — один из факторов успеха прегравидарной подготовки у женщин с бесплодием как без репродуктивных технологий, так и в циклах ВРТ. Говоря о дозах, то для поддержки лютеиновой фазы обычно применяется доза вагинального прогестерона в 600 мг.

Peter Platteau также напомнил о проблеме, которая имела печальную историю в нашей медицинской практике, — талидомидной катастрофе, после которой родилось более 10 тысяч детей-инвалидов: «Я благодарен гинекологу, который не назначил моей маме этот препарат, как многим моим сверстникам, с которыми я учился. Поэтому очень важно с осторожностью подходить к выбору терапии во время беременности, помня, что на ранних этапах их влияние более высоко, чем на поздних.

При назначении микронизированного прогестерона или хорионического гонадотропина побочных явлений для плода не было выявлено».

Peter Platteau озвучил результаты международного опроса, который проводился в 82 странах и 408 клиниках на разных континентах (рис. 4). Результаты показали, что репродуктологи почти в 95% случаев для поддержки лютеиновой фазы используют прогестерон в вагинальной форме самостоятельно или в комбинации, а среди препаратов лидирующую позицию во всем мире занимает Утрожестан — микронизированная форма прогестерона для вагинального применения. При этом пероральные гестагены для поддержки лютеиновой фазы применяются менее чем в 1% циклов (284 600 циклов; результаты опроса 2012 года; www.ivf.worldwide.com).

Репродуктивная эндокринология, № 6, 2013 г.



Рис. 4. Результаты международного исследования по поддержке лютеиновой фазы (2012 г.)

# ТАНТУМ РОЗА<sup>®</sup>

бензидамина гидрохлорид

## Европейская концепция лечения вагинального воспаления<sup>1</sup>

- Быстрое устранение боли, зуда, жжения, выделений<sup>2</sup>
- Скорейшее заживление слизистой влагалища<sup>3</sup>
- Рекомендован при беременности и в послеродовом периоде<sup>4</sup>



Раствор вагинальный 0,1%  
во флаконе, 140 мл.  
P/c № UA/4012/0201

Гранулы для вагинального раствора,  
500 мг.  
P/c № UA/4012/01/01



04119, г. Киев, ул. Мельникова,  
83-Д, оф. 404  
тел.: (044) 538-0126,  
факс: (044) 538-0127



Краткая характеристика лекарственного средства Тантум Роза<sup>®</sup> вагинальный раствор 0,1% и гранулы Тантум<sup>®</sup> Роза по 500 мг для приготовления вагинального раствора. Тантум Роза – нестероидное противовоспалительное средство с анальгезирующим и противоотечным свойствами для вагинального введения. При местном применении имеет также антисептическую и местноанестезирующую активность. Применяется при вульвовагинитах разного происхождения, которые характеризуются незначительными выделениями из влагалища, зудом, раздражением, жжением, болью. А также для осуществления женской гигиены в послеродовом периоде. Как правило, Тантум Роза хорошо переносится. Побочное действие иногда может проявляться в виде местного раздражения, зуда, кожных высыпаний. Полный перечень возможных побочных эффектов указан в инструкции для медицинского применения препарата. Производитель лекарственного средства Тантум Роза: Азиенде Кимике Риуните Анжелини Франческо – А.К.Р.А.Ф. – С.п.А., Виа Веккио Дел Пиноккио, 22 – 60100 Анкона (АН), Италия.

Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

1. Market surveys: 'Tantum rosa poles' attitude and behaviors towards hygiene problems and towards the brand', Poland, n=1383; IMS Health, Data 2012 (Italy, Czech Republic)  
2. Mega M. et al. Clinical experience with a monodosis preparation for vaginal douche. Gynec. Clin. 1981; 2(2):119-24  
3. Баев О.Р. Профилактика инфекционных осложнений у родильниц. Здоровье Украины, №3, октябрь 2012 г.  
4. Інструкція для медичного застосування препарату Тантум Роза, P/П № UA/4012/02/01, Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 810 від 22.11.11.

## З М І С Т

### МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Национальная стратегия профилактики опухолевых заболеваний репродуктивной системы: проблемы и перспективы**  
И.Е. Седаков, В.В. Каминский, Н.Ф. Аникусько и др. .... 10-11

**Аборт – предиктор порушень репродуктивного здоров'я жінки**  
І.Б. Вовк, О.І. Тимченко, О.О. Ревенко та ін. .... 44-47

**Складні питання тривалого лікування серцево-судинних захворювань у вагітних**  
Н.Ю. Осовська ..... 56-57

### ГІНЕКОЛОГІЯ

**Экспертный совет в Риме, посвященный проблемам акушерства и репродуктологии**  
G.C. di Renzo, S.S. Hassan, P. Platteau ..... 4-5

**Актуальность применения повидон-йода в практике акушера-гинеколога**  
А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, К.С. Тускаев ..... 12-13

**Заместительная гормонотерапия симптомов менопаузы: эволюция взглядов** ..... 18-20

**Фитотерапия неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин как альтернатива антибиотикотерапии: результаты экспериментального исследования** ..... 24

**Мировой опыт в гормональной терапии невынашивания беременности**  
Б. Люненфельд, А.В. Зайченко, Т.Н. Демина ..... 30-32

**Аномальные маточные кровотечения: современный взгляд на проблему**  
О.А. Ефименко ..... 33-35

**Актуальные вопросы детской маммологии**  
В.К. Чайка, Э.Б. Яковлева, М.Ю. Сергиенко ..... 41-43

**Патоморфогенез, діагностика та лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія (КНГЕ) у пацієнок із безпліддям**  
О.М. Носенко, І.Г. Постолюк, В.Е. Дорошенко ..... 48-51

**Эндометриоз: хвороба, яка залишається загадкою**  
П. Асьен, І. Веласко ..... 52-55

**Сахарный диабет и беременность**  
Г.В. Бабина ..... 58-59

### АКУШЕРСТВО

**Роль дефицита магния в акушерстве и гинекологии: позиция экспертов** ..... 9

**Система нагляду за вродженими аномаліями в Канаді** ..... 14-15

**Синдром втрати плода: від науки до практики**  
В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк ..... 16-17

**Железо-индуцированная патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта: характерное наблюдение у пациентов, получающих пероральную терапию препаратами железа**  
П. Кайе, К. Абдулла, Дж. Вуд, П. Джеймс и др. .... 20-22

**Современные подходы к проблеме анафилактического синдрома беременности (эмболия околоплодными водами)**  
Ю.В. Давыдова, Р.А. Ткаченко ..... 26-27

**Витамины и минералы для беременных** ..... 27

### РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

**Теория и практика репродуктивной медицины**  
D. Miller, И.Я. Кононенко, В.В. Котлик ..... 28-29

**Вспомогательные репродуктивные технологии: ориентир на пациента**  
А.М. Юзько, Н.Г. Грищенко, П. Деврой и др. .... 36-39



**МАГНЕ-В<sub>6</sub> преміум**

**тепер**

**МАГНЕ-В<sub>6</sub> Антистрес**

Зміни до інструкції для медичного застосування лікарського засобу та реєстраційного посвідчення. Наказ МОЗ України № 836 від 27.09.13. Інструкція для медичного застосування препарату Магне-В<sub>6</sub> преміум, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ України № 1016 від 22.11.2010. Вкладка до реєстраційного посвідчення на лікарський засіб UA/4130/01/01 від 30.09.2013. Реклама лікарського засобу призначена для медичних установ та лікарів. Перед застосуванням препарату уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному для дітей місці. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua www.stressa-net.com.ua

UA.MGP.14.02.02



**НОВА  
упаковка**

## Секрет залізних нервів

**ДОРΟΣЛИМ:** 3–4 таблетки на добу,  
поділені на 2–3 прийоми<sup>1</sup>

**ДІТЯМ ВІД 6 РОКІВ:** 2–4 таблетки на добу,  
розподілені на 2–3 прийоми<sup>1</sup>

**SANOFI**

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

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»**35272**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»**89326**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ»**37638**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»**37635**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»**37633**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»**37639**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»**37631**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»**37632**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»**37634**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

Медицинская газета «Здоровье Украины».

Тематический номер «Акушерство, гинекология, репродуктология».

Редакционная коллегия

- Е.Н. Амосова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой внутренней медицины № 2 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- О.Я. Бабак**, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины и РАМН, директор ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины»
- Б.М. Венцовский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, ректор НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- С.И. Герасименко**, д.м.н., профессор, заместитель директора ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» по научно-лечебной работе
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- И.И. Горпинченко**, д.м.н., профессор, директор Украинского института сексологии и андрологии, главный сексопатолог МЗ Украины
- Ю.И. Губский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой паллиативной и хосписной медицины НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- Д.И. Заболотный**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Колосийченко НАМН Украины», главный отоларинголог МЗ Украины
- Д.Д. Иванов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- В.Н. Коваленко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- В.В. Корпачев**, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии и фармакотерапии эндокринных заболеваний ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»
- В.Г. Майданник**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- Б.Н. Маньковский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова МЗ Украины
- В.И. Паньків**, д.м.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины
- А.Н. Пархоменко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, научный руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- Н.В. Пасечникова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, директор ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины
- С.С. Страфун**, д.м.н., профессор, главный ортопед-травматолог МЗ Украины, заместитель директора Института травматологии и ортопедии НАМН Украины по научной работе
- И.М. Трахтенберг**, д.м.н., профессор, академик НАМН, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом токсикологии ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины»
- Н.Д. Тронько**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»
- Ю.И. Фещенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», главный пульмонолог и фтизиатр МЗ Украины
- П.Д. Фомин**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой хирургии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины, главный хирург МЗ Украины
- Н.В. Харченко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины, главный гастроэнтеролог МЗ Украины
- В.И. Цымбалюк**, д.м.н., профессор, академик, вице-президент НАМН Украины, заместитель директора ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины»
- В.П. Черных**, д.ф.н., д.х.н., профессор, член-корреспондент НАН Украины, ректор Национального фармацевтического университета МЗ Украины

Медицинская газета «Здоровье Украины».

Тематический номер «Акушерство, гинекология, репродуктология»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	<b>Людмила Жданова</b>	Свідоцтво КВ № 1764-6524Р від 04.04.2011р.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	<b>Володимир Савченко</b>	Передплатний індекс 89326
ШЕФ-РЕДАКТОР	<b>Анатолій Якименко</b>	
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	<b>Станіслава Шапошнікова</b>	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	<b>Олексій Терещенко</b>	Медицинская газета «Здоровье Украины». Тематический номер «Акушерство, гинекология, репродуктология» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	<b>Ольга Радучич</b>	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ	<b>Лідія Тралло</b>	
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	<b>Ірина Назаренко</b>	
	<b>Ірина Сандул</b>	
	<b>Аліна Пасльон</b>	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	<b>Інна Мартиненко</b>	
ДИЗАЙНЕРИ	<b>Олена Дудко</b>	
	<b>Максим Маліков</b>	
	<b>Юлія Нуртазіна</b>	
	<b>Тарас Безлюда</b>	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	<b>Наталія Семенова</b>	Контактні телефони:
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	<b>Юлія Башкірова</b>	Редакція ..... 521-86-98, 521-86-97
	<b>Інна Головка</b>	Відділ маркетингу..... 521-86-91, 521-86-86
	<b>Зоя Маймескул</b>	Відділ передплати та розповсюдження ..... 521-86-98
	<b>Андрій Присяжнюк</b>	
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	<b>Мирoslava Табачук</b>	Газета віддрукована у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	<b>Івалін Крайчев</b>	Підписано до друку 31.03.2014 р.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	<b>Сергій Бадеха</b>	Замовлення № ..... Наклад 20 000 прим.
		Юридично підтверджений наклад.

# Роль дефицита магния в акушерстве и гинекологии: позиция экспертов

**27 октября в г. Вене (Австрия) состоялся Международный экспертный совет «Дефицит магния в акушерстве и гинекологии», приуроченный к XVIII Всемирному конгрессу «Противоречивые вопросы в акушерстве, гинекологии и бесплодии» (18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility).**

**Участовать в работе Экспертного совета были приглашены ведущие акушеры-гинекологи, представители профессиональных сообществ Австрии и стран СНГ: В.Е. Балан (Россия), Л.Д. Белоцерковцева (Россия), В.О. Бицадзе (Россия), М.А. Геворкян (Россия), К. Дадак (Австрия), С.Ш. Исенова (Казахстан), А.Д. Макацария (Россия), Г.Г. Мустафина (Казахстан), В.Е. Радзинский (Россия), В.Н. Серов (Россия), А.Н. Стрижаков (Россия), Т.Ф. Татарчук (Украина). Сопредседателями Экспертного совета были профессор К. Дадак – руководитель отделения акушерства и гинекологии и отдела международного последипломного образования Венского медицинского университета, генеральный секретарь Австрийского общества перинатальной медицины (Австрия) и В.Н. Серов – академик РАМН, президент российского общества акушеров-гинекологов (Россия). После слов приветствия руководителей профессиональных сообществ Австрии, России, Украины и Казахстана были заслушаны выступления участников Экспертного совета.**

Основная часть времени экспертного совета была отведена дискуссии, в ходе которой ведущие эксперты всесторонне обсудили проблему дефицита магния и перспективы применения органических солей магния в акушерстве и гинекологии. Были критически оценены прозвучавшие доклады, сопоставлен опыт клинических исследований и практический клинический опыт экспертов из разных стран. В ходе обсуждения участники Экспертного совета разработали консенсусный документ, который может считаться совместной позицией экспертов Австрийского общества перинатальной медицины, Ассоциации гинекологов-эндокринологов Украины, Национальной ассоциации акушеров-гинекологов Казахстана, Российской ассоциации по менопаузе, а также экспертов Российского общества акушеров-гинекологов – Резолюцию «Дефицит магния в акушерстве и гинекологии». В заключение Экспертного совета Резолюция была принята всеми участниками заседания.

Полный текст данной Резолюции.

## Резолюция международного экспертного совета «Дефицит магния в акушерстве и гинекологии»

27 октября 2013 г., Вена, Австрия. Приняли участие: В.Е. Балан (Россия), Л.Д. Белоцерковцева (Россия), В.О. Бицадзе (Россия), М.А. Геворкян (Россия), К. Дадак (Австрия), С.Ш. Исенова (Казахстан), А.Д. Макацария (Россия), Г.Г. Мустафина (Казахстан), В.Н. Серов (Россия), А.Н. Стрижаков (Россия), Т.Ф. Татарчук (Украина).

Обсуждены темы:

– Проблема дефицита магния в акушерстве и гинекологии. Европейский взгляд (К. Дадак).

– Дефицит магния и доказательная база использования солей магния в акушерстве и гинекологии. Опыт России. (В.Н. Серов).

– Роль дефицита магния в развитии предменструального синдрома. Опыт применения препаратов магния в Украине (Т.Ф. Татарчук).

– Дефицит магния и опыт применения магния в акушерстве и гинекологии в Казахстане. Современные принципы лечения угрозы прерывания беременности (С.Ш. Исенова).

– Необходимость коррекции дефицита магния в климактерии (В.Е. Балан).

– Роль магния в ведении беременных высокого риска по развитию акушерских осложнений, связанных с тромбофилией (А.Д. Макацария).

– Проблемы и перспективы применения органических солей магния в акушерстве и гинекологии (дискуссия, все участники экспертного совета).

Дефицит магния и его последствия становятся актуальной проблемой современного общества. Несмотря на то что магний широко распространен в природе, в общей популяции нередко встречается его дефицит. Это связано с такими факторами, как нерациональное питание, частые и хронические стрессы, неправильный образ жизни, вредные привычки, высокая заболеваемость, прием эстрогенсодержащих гормональных препаратов. Популяционное исследование в Германии с участием около

16 тыс. человек указало на субоптимальный уровень потребления магния у 33,7% населения, соответствующие цифры для К и Са составили 29 и 23% (R. Rempis, 2001, H.F. Schimatschek, 2001). В России 30% россиян получают в день менее 70% суточной потребности железа и магния, при этом дефицит магния у женщин встречается значительно чаще, чем у мужчин (А.Н. Стрижаков, 2009). Первый крупномасштабный скрининг магниевой дефицита в России (исследование MgScreen) продемонстрировал высокую распространенность дефицита магния – низкий уровень магния (<0,8 ммоль/л в плазме крови) был обнаружен у 956 из 2000 пациентов (О.А. Громова, 2013).

У беременных потребность в магнии возрастает в 2-3 раза, что связано с ростом и развитием плода, увеличением общей массы крови, высоким уровнем эстрогенов, а также увеличением массы матки и появлением и ростом плаценты (матка и плацента относятся к органам с максимальной концентрацией магния) (О.А. Громова, 2006). В связи с этим дефицит магния у беременных встречается гораздо чаще, чем в популяции в целом. Это подтвердило масштабное исследование по изучению распространенности дефицита магния у беременных женщин, наблюдающихся в условиях амбулаторной практики MAGIC1, проводившееся в 2012 г. под эгидой Российского общества акушеров-гинекологов.

Исследование показало, что распространенность дефицита магния у беременных по общей оценке уровня магния в плазме крови и данным анкетирования составила 81,2% (А.Д. Макацария, 2012). Похожие данные были получены и в других странах. Так, в Казахстане и Украине распространенность дефицита магния в популяции беременных находится в пределах 76-95%.

В недавних исследованиях убедительно доказано, что нормы содержания магния в крови необходимо пересмотреть и в качестве нижней допустимой границы уровня магния в плазме крови целесообразно использовать значения в диапазоне 0,80-0,85 ммоль/л, так как значения уровня магния в плазме ниже 0,80 ммоль/л ассоциированы со статистически значимым повышением риска многочисленных патологий. И наоборот, значения Mg >0,8 ммоль/л соответствовали достоверному снижению нагрузки пациента коморбидными состояниями пациента (О.А. Громова, 2013). Это тем более актуально для беременных, для которых нормы содержания магния должны быть выше, чем для других категорий населения.

Многочисленные исследования показали, что дефицит магния у беременных связан с такими патологическими состояниями, как привычное невынашивание, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, преэклампсия, тромботические осложнения, плацентарная недостаточность, дисплазия соединительной ткани, судороги мышц (К. Дадак, 2013, И.С., Сидорова 2013, О.Н. Грачева, 2010, Young, 2007). В связи с этим своевременная диагностика и коррекция дефицита магния имеет особое значение в профилактике акушерских осложнений, что важно выполнять на этапе подготовки к беременности.

Существуют простые и доступные методы диагностики дефицита магния, в первую очередь это симптомы дефицита магния, на которых основываются стандартизированные опросники по выявлению дефицита магния (Slagle, 2008), а также исследование уровня магния в биологических субстратах, в частности в плазме крови и эритроцитах. Необходимо подчеркнуть, что снижение уровня магния в крови соответствует тяжелой магниевой недостаточности, так как поддержание этого уровня возможно определенное время за счет выхода из магния депо (О.А. Громова, 2013). Поэтому особенно важно обращать внимание на симптомы дефицита магния и вовремя проводить коррекцию, не доводя беременную до гипомagneмии.

Уже накоплены данные о снижении уровня магния при предменструальном синдроме (ПМС), климактерическом синдроме, приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) (К. Дадак 2013, А.Л. Унанян, 2013, Е.А. Межевятинова, 2007, В.П. Сметник, 2004). В связи с тем что уровень эстрогенов связан с уровнем магния в организме, в группу интереса по изучению магниевой недостаточности должны быть отнесены все женщины с гормонально зависимыми состояниями. В 2013 году под эгидой Российского общества акушеров-гинекологов инициировано наблюдательное исследование по изучению дефицита магния у женщин с гормонально зависимыми состояниями. Необходимо также провести систематический обзор публикаций по данной проблеме, особенно интересно изучение взаимосвязи дефицита магния с приемом заместительной гормонотерапии.

Необходимость коррекции дефицита магния органическими солями магния с целью предотвращения развития акушерско-гинекологической патологии доказана и не вызывает сомнений. Коррекция дефицита магния должна проводиться незамедлительно, но обоснованно, соблюдая принцип «необходимой и достаточной терапии». Для этого врач должен диагностировать дефицит магния (диагноз E61.2 по МКБ-10). В противном случае, без четкого понимания необходимости назначения препаратов магния нутритивная поддержка препаратами магния приносит в жертву идею полипрагмазии. Данная идея с пропагандой запрета нутритивной поддержки и декларированием «никчемности» препаратов магния может дорого стоить популяции в целом, ведь своевременное применение органических солей магния, например, до наступления беременности или до разворачивания клинической картины климактерического синдрома может способствовать предупреждению многих расстройств, обусловленных дефицитом магния. И тем самым, напротив, позволяет избежать полипрагмазии, обусловленной применением комплекса лекарственных препаратов с целью контроля развившихся симптомов и патологических состояний в акушерско-гинекологической практике. Ошибочное применение термина полипрагмазия (то есть, одновременное использование более 4 лекарственных средств) к нутритивной поддержке магнием, йодом, витаминами, омега-3-полиненасыщенными

жирными кислотами и другими микронутриентами может не только приводить к возрастанию пороков развития, но и стоить жизни матери и плода (В.Н. Серов, 2012).

Препараты магния должны отвечать определенным критериям. Данными критериями являются:

1) поколение соли магния (препаратами выбора являются органические соли магния – магния цитрат, магния пидолат и магния лактат, имеющие высокую усвояемость);

2) точность дозировки элементарного магния ( $Mg^{++}$ ), при назначении препарата магния практикующий специалист должен понимать, сколько в итоге магния получит пациент (50 или 100 мг магния);

3) наличие в препарате магниевых протекторов (веществ, способствующих лучшей усвояемости магния и его удержанию в клетке), оптимальным магниевым протектором является пиридоксин (витамин B<sub>6</sub>);

4) удобная форма применения, возможность выбора формы применения (таблетки или питьевой раствор) для улучшения compliance;

5) оригинальное качество, производство с соблюдением правил Надлежащей производственной практики (GMP – Good Manufacturing Practice);

6) наличие клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата в акушерстве и гинекологии.

**Принимая во внимание вышесказанное, Экспертный совет рекомендует:**

– В связи с распространенностью дефицита магния у женщин, особенно у беременных, а также учитывая серьезность последствий магниевой дефицита, необходимо оценивать магниевый статус любым доступным способом у пациенток (стандартизированные опросники, биохимический анализ содержания магния в сыворотке крови, другие методы), обращающихся за акушерско-гинекологической помощью и при постановке беременных на учет. Рекомендовать в качестве референтных значений нормального содержания магния в сыворотке крови использовать значения в диапазоне 0,80-0,85 ммоль/л.

– Поскольку своевременное восполнение дефицита магния способствует предупреждению развития акушерско-гинекологической патологии, своевременно и обоснованно проводить лечение дефицита магния комбинациями цитрата, пидолата, лактата магния с пиридоксин, отвечающими современным требованиям. В программу прегравидарной подготовки включать коррекцию нутритивной недостаточности, особенно магниевой.

– Необходимо проводить среди практикующих врачей образовательные и научно-просветительские программы о важности проблемы дефицита магния в различные периоды жизни женщины, его последствиях, способах диагностики и лечения магниевой дефицита с целью предотвращения развития акушерско-гинекологической патологии и улучшения качества жизни женщин.

– Принимать меры по информированию пациентов о симптомах магниевой дефицита, необходимости своевременного выявления и лечения дефицита магния, поддерживать социальные программы по данному вопросу.

– Продолжить исследования по мониторингу распространенности дефицита магния у женщин, изучению взаимосвязи дефицита магния с развитием акушерско-гинекологической патологии, а также систематизировать имеющиеся научные данные.

– Данные меры осуществлять при поддержке Экспертов австрийского общества по перинатальной медицине, Российского общества акушеров-гинекологов, Ассоциации гинекологов-эндокринологов Украины, Национальной ассоциации акушеров-гинекологов Казахстана, других общественных и профессиональных организаций.



ЗАГАЛЬНООСВІТНЯ ІНІЦІАТИВА  
**ОНКОДОЗОР**

## Национальная стратегия профилактики опухолевых заболеваний репродуктивной системы: проблемы и перспективы

**30 января 2014 года прошла Всеукраинская телеконференция на тему «Национальная стратегия профилактики опухолевых заболеваний репродуктивной системы», приуроченная Всемирному дню борьбы с раком, который во всем мире отмечают 4 февраля. В ее работе приняли участие врачи акушеры-гинекологи, онкологи, маммологи, урологи со всей Украины, которые обсудили основные вопросы диагностики, лечения и профилактики онкологических заболеваний репродуктивной системы. Предлагаем читателям ознакомиться с докладами конференции, которые касались гинекологической проблематики, а также с наиболее интересными вопросами и ответами на них, прозвучавшими в рамках научного форума.**

Конференцию открыл доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный онколог МЗ Украины И.Е. Седаков, сообщив о высоких показателях заболеваемости раком репродуктивных органов в нашей стране, где на первом плане по онкостатистике стоит заболеваемость раком грудной железы (РГЖ). Этой тематике во время конференции было уделено максимальное внимание как докладчиков, так и практикующих специалистов.

— РГЖ занимает первое место как в структуре заболеваемости, так и смертности среди женщин не только в Украине, но и в развитых странах мира. В Украине регистрируется около 16 тыс. новых случаев РГЖ и наблюдается неуклонная тенденция к росту заболеваемости, в 2011 г. составляя 66 на 100 тыс. женского населения, в 2012 г. — 67,1 на 100 тыс.

Благоприятность исхода лечения РГЖ зависит от раннего выявления заболевания, о чем свидетельствуют данные мировой статистики, указывающие на 5-10-летнюю выживаемость больных с РГЖ в 90% случаев, если заболевание обнаружено на первой стадии. Однако показатели выживаемости уменьшаются с прогрессированием стадии заболевания. Кроме того, раннее выявление РГЖ обеспечивает значительную экономию средств.

Маммография остается основным методом скрининговых мероприятий, обеспечивающим раннюю диагностику РГЖ. В Украине благодаря увеличению количества маммографических кабинетов (355) и общего количества исследований за последние 10 лет произошли определенные положительные изменения в плане ранней диагностики РГЖ. На I и II стадии болезни диагностируется 78% вновь выявленного РГЖ, 13% — на III стадии, 8% — на IV. Удельный вес запущенных форм РГЖ составляет не более 20%.

В значительной степени обеспечение ранней диагностики и качественной информационно-просветительской работы зависит от взаимодействия медицинской общественности и общественных организаций.

Следующим в рамках конференции выступил член-корреспондент Национальной академии медицинских наук, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный гинеколог МЗ Украины В.В. Каминский.

— В свое время для акушеров-гинекологов проблема рака грудной железы была забыта или переориентирована. В нынешних условиях эти задания в определенном смысле перекладываются на врачей общей практики — семейной медицины. Однако пока существуют сложности в реализации данной программы функции скрининга и первичного осмотра можно было бы переложить на акушеров-гинекологов. Именно они являются во многих случаях врачами первого контакта, в частности, в женских консультациях. В прошлом году в стране была 501 тысяча родов, и это — значительный резерв для выявления патологии. Если у каждой беременной при осмотре акушер-гинеколог проверит молочную железу, вероятно, диагностика заболевания повысится. А вторичное общение и консультирование уже проводится на базе специализированных клиник, которые имеют большой опыт и занимаются такими вопросами ежедневно.

Заведующий маммологическим отделением Киевского городского клинического онкологического центра, главный маммолог г. Киева, Н.Ф. Аникусько акцентировал внимание присутствующих на важности клинического скрининга РГЖ.

— Одной из главных причин роста заболеваемости РГЖ за последние 30 лет является резкое изменение социального и репродуктивного поведения современной женщины. Если сравнить женщин XVIII и XX века, то это женщины с разным репродуктивным профилем. Пристальное внимание к репродуктивной системе обусловлено тем, что грудная железа — это часть репродуктивной системы, а 80% РГЖ является гормонозависимым процессом.

Работу онколога и гинеколога координируют несколько документов, это — «Инструкция по формированию и диспансерному наблюдению групп повышенного риска по заболеванию злокачественными новообразованиями и больными предшествующими (предопухолевыми) заболеваниями», утвержденная приказом МЗ Украины № 192 от 07.04.1986 г., приказ МЗ Украины № 676, в котором персоналифицирована ответственность за первичную диагностику, приказ МЗ Украины № 208, в котором прописано положение о женском смотровом кабинете.

Данные приказы много внимания уделяют профилактической направленности медицинской помощи и диагностическому скринингу. Не умаляя значения современных методов скрининга, коими являются маммографический и генетический, не следует забывать о клиническом скрининге. Хорошо обученный специалист при обследовании может выявить опухоль от 4 мм, что попадает под категорию раннего рака. Приверженность к клиническому скринингу мы получаем в том случае если женщина и врач мотивированы одним правилом — «находит только тот, кто ищет».

Одним из вопросов, который был адресован Николаю Федоровичу — возможности онкопротектора Эпигалин с целью снижения побочных эффектов при применении таких препаратов, как торемифен, тамоксифен, у женщин, оперированных по поводу РГЖ. Отвечая на данный вопрос, маммолог отметил: «Не стоит применять препарат там, где его возможности до конца не изучены. Эпигалин имеет большие возможности применения у пациенток старше 25 лет с функциональными нарушениями цикла и мастодиниями как онкопротектор с антипролиферативной активностью. И именно здесь его применение целесообразно и патогенетически обосновано».

Заслуженный врач Украины, хирург-маммолог Киевского городского клинического эндокринологического центра И.С. Ковальчук остановился на важности самообследования и необходимости выработки критериев онкологического риска при проведении скрининга РГЖ.

— В системе профилактики РГЖ основное место принадлежит непосредственно женщине, поскольку в 95% случаев патологические образования обнаруживаются в результате самообследования. Это совершенно не затратный метод диагностики, требующий лишь правильного обучения. Все профилактические мероприятия должны проводиться с учетом возрастных групп, начиная 12-15-летнего возраста.

Врач должен понимать: молочная железа — это зеркало гормонов, то есть, гормонозависимый, гормонорегулируемый, гормонопродуцируемый орган. Чрезвычайно важными в ранней диагностике являются три аспекта: самообследование, консультация у специалиста-маммолога и инструментальная диагностика — маммография, УЗИ, термография. УЗИ-диагностика должна проводиться минимум раз в 2 года с молодого возраста. В 35 лет рекомендуется разово провести маммографию, в возрасте от 40 до 50 лет — раз в 2 года, и после 50 лет делать маммографию ежегодно. При наличии онкологической настороженности, независимо от возраста производится маммография. При диагностике необходимо выделять диффузные и узловые формы, и помнить, что в узловых формах при невыраженной пролиферации возникновение РГЖ составляет 0,3-2%, при умеренно выраженной пролиферации — около 5%, при выраженной пролиферации — 30-50%. Следовательно, акцент необходимо делать на диагностическом обследовании грудных желез.

В целом врачам, занимающимся диагностикой, необходимо систематизировать свои знания и определиться с факторами зоны риска. Размеры опухоли не могут быть единственным критерием диагностики. Распространенной ошибкой функциональной диагностики является увлечение анэхогенными и гипозоногенными структурами, что может быть причиной упущения других

образований, представляющих не меньшую опасность. Вопросы лечения доброкачественных образований в грудной железе были затронуты при обсуждении фитотерапии в лечении фиброзно-кистозных изменений в грудной железе, где Игорь Семенович поделился своим личным опытом применения фитокомплекса Тазалок™.

— Результаты просто поразительные. Тазалок™ оказывает комплексное воздействие на все основные патогенетические звенья патологического процесса и, в результате, снижается болевой синдром, нормализуется менструальный цикл и уменьшаются размеры кист. Так же препарат Тазалок™ прекрасно себя проявил при лечении фиброзно-кистозных процессов в грудной железе на фоне проблем щитовидной железы, аутоиммунного тиреоидита, заболеваний женской репродуктивной сферы. Следует помнить, что изменения в грудной железе не лечатся одним препаратом и одним курсом, поэтому Тазалок™ нужно комбинировать с другой терапией и назначать циклами в течение 3 месяцев с повтором после 3-месячного перерыва. Безусловно, определенный потенциал как маммопротектор имеет также Эпигалин, его антипролиферативные, противоопухолевые и проапоптотические эффекты в действительности незаменимы для женщин групп риска по РГЖ.

Несомненно, первоисточником неопластических процессов в репродуктивных органах женщины являются дисгормональные изменения. Именно эту тематику раскрыла в своем выступлении член-корреспондент НАМН Украины, заведующая отделением эндокринологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Т.Ф. Татарчук.

— В структуре онкологической заболеваемости органов репродуктивной системы преобладают гормонозависимые опухоли. Потенциальные возможности к малигнизации гормонозависимых неопластических процессов зависят от их локализации, морфологических особенностей, сопутствующих и фоновых заболеваний.

В 80% рак эндометрия (РЭ) ассоциирован с гиперплазией эндометрия, которая является гормонозависимой патологией. Следовательно, к гиперплазии эндометрия необходимо адекватно относиться и адекватно лечить. Ведь по данным Национального института рака США, при РЭ 5-летняя выживаемость составляет до 65%, что существенно ниже, чем при раке молочной железы. Потому профилактика и адекватное лечение гиперплазии не вызывает сомнений.

В контексте обсуждаемой проблемы отдельного внимания заслуживает эндометриоз — заболевание, часто ассоциированное с определенными неопластическими процессами репродуктивной системы женщины, о чем говорят результаты ряда исследований. Одно из них было проведено в Швеции, изучены истории болезни 20 тыс. женщин с эндометриозом. Его результаты показали, что для данной популяции женщин в целом частота встречаемости онкологической патологии на 37% выше, нежели в общей популяции.

Женщины с дисгормональными гиперпролиферативными заболеваниями репродуктивной системы относятся к группе риска, и профилактические мероприятия у них являются обязательными. Поэтому коррекция уровня эстрогенов и нарушения их обмена либо за счет питания, либо за счет биологически активных веществ — перспективное направление в профилактике гормонозависимых опухолей. Отвечая на вопрос об онкопротекции таких молекул, как индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат Татьяна Феофановна рассказала о существующих перспективах их применения, как с профилактической целью, так и в составе терапии сопровождения.

— Опыт назначения такого препарата как Эпигалин при эндометриозе у меня есть, и он весьма положительный. Пациентки чувствуют себя хорошо, болевой синдром практически не возвращается. Данные эффекты реализуются за счет влияния Эпигалина на патогенетические механизмы гиперплазии, прежде всего блокады гормон-зависимых и гормон-независимых путей пролиферации в эндометрии. Использование Эпигалина дает возможность реже возвращаться к таким сильнодействующим препаратам, как агонисты ГнРГ или диеногест, и применять их менее продолжительными курсами.

**Заведуюча кафедрою онкології з курсом лучевої діагностики і терапії Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор В.Г. Дубинина** розказала про ролі первичної профілактики онкологічних захворювань репродуктивної системи.

— В даному повідомленні йдеться про первичну профілактику онкологічних захворювань, якою повністю недостатньо ухвалюється уваги, що пов'язано з поширеним заблужденням про відсутність будь-якого впливу на даний вид профілактики.

Згідно стратегії XXI століття в первичній профілактиці виділяють два великих блоки. Перший блок — це зниження експозиції канцерогенних речовин, в якій існує два підвиди — хіміопротекторна і вакцинопротекторна (оба зменшують вплив канцерогенів на організм). Відношення FDA відносно хіміопротекторної вважається сдержаним, але все ж, на думку вчених, це напрямлення з часом займе гідне місце.

Важким напрямленням в структурі профілактики вважається зниження індивідуального ризику розвитку раку. Однак, якщо сьогодні питання скринінгу раку шийки матки (РШМ) вважається вирішеним, то, що стосується захворювань грудної залози, йдеться про вузлові форми, а також РЯ і раку яєчників (РЯ) — ці ризики вважаються неуправляючими. Тобто, на сьогодні не представляється можливим прогнозувати індивідуальні ризики розвитку раку у конкретної пацієнтки за наявними нозологіями.

К сожалению, сімейні лікарі, які приходять на первинну спеціалізацію, мають приблизне уявлення про критерії формування груп онкологічного ризику. В програмах підготовки сімейних лікарів відсутній системний розуміння о генетичних синдромах, які сьогодні можна виявити на прийомі навіть по клінічному анамнезу. Йдеться про синдром Лінча, який дуже тісно пов'язаний з розвитком онкопатології у жінок. В нашій університетській лабораторії проводиться генетичний аналіз осіб, які належать до груп ризику (синдром Лінча, поліпозний колоректальний рак) за аналізом двох груп генів — генів-супресорів (BRCA1, BRCA2) і онкогенів.

Для жінок, які входять до групи ризику, складається індивідуальна програма, за якою вони проходять щорічний скринінг: виявлення генетичних мутацій, щорічне ультразвукове обстеження, щорічна маммографія, поглиблений аналіз біохімічних маркерів.

**Заведуючий відділенням онкогінекології ГУ «Національний інститут раку», кандидат медичних наук А.В. Турчак** представив доповідь про проблему РЯ.

— Проблема збереження фертильності у жінок з онкологічними захворюваннями придатків безпосередньо залежить від своєчасної діагностики як доброякісних, так і злоякісних процесів. РЯ займає третє місце в структурі онкогінекологічних захворювань матки і придатків після РЯ і РШМ, однак відрізняється найвищою смертністю, досягаючи 25% в перший рік виявлення. По даним національного онкологічного реєстру в Україні фіксується до 4,5 тис. хворих РЯ, серед яких щорічно помирає близько 2,5 тис. жінок. Виявляється захворювання на I-II стадії становить лише 36%, четверта частина з цього контингенту виявляється на профосмотрі.

Причини виникнення РЯ залишаються під таємною завісою — найбільше значення надається гормональним і генетичним факторам. Діагностика захворювання ґрунтується на трьох основних методах — бимануальне дослідження, УЗД і визначення онкомаркерів, специфічність яких недостатня. Дані обставини визначають тактику ведення хворих з опухлими придатками — всі опухли придатки повинні бути видалені і морфологічно досліджені. Винятками вважаються функціональні освіти (ретенційні кисти). При цьому слід зауважити, що хірургічне лікування захворювань яєчника в гінекологічних відділеннях повинно проводитися в режимі онкопильності. В разі виникнення найменшого підозрювання на малигнізацію і відсутності досвіду проведення операцій з дотриманням правил хірургічного стадіювання пацієнток слід переводити в спеціалізовані заклади.

Вибір органозбережувальної тактики, що дозволяє зберегти придатки, допустимо при першій стадії РЯ, виживає пацієнток при якій досягає 90% і дає можливість збереження фертильності.

**Заведуючий відділенням хірургії з інвазивними методами діагностики і лікування ОНМедУ, кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства і гінекології № 1 ОНМедУ О.В. Лукьянчук** розказав про заходи, спрямовані на профілактику РШМ.

— РШМ — це одна з небагатьох злоякісних опухоль, розвиток якої можна попередити. Захворювання розвивається на фоні тривало існуючих предракових захворювань. Розрізняють два основних типи РШМ: плоскоклітинний рак і аденокарцинома. В 80-90% випадків опухоль шийки матки представляє плоскоклітинний рак. Щорічно в світі реєструється близько 600 тис. випадків РШМ, 80% хворих вважаються жінками репродуктивного віку. Незважаючи на всі успіхи в дослідженні даної нозології і наявності скринінгових методів виявлення, ризик захворювання РШМ зростає з року в рік.

Вопроси вакцинопрофілактики РШМ вважаються вирішеними. Однак це не дає права говорити про тотальну вакцинацію

всього населення України. Під категорію вакцинуємих повинні потрапляти дівчатка з початку статевих стосунків, які не мали контакту з вірусом папіломи людини. Якщо інфікування вірусом відбулося, ефективність вакцинації відсутня.

Важким моментом вважається розуміння того факта, що вакцинація не виключає, а, навпаки, вимагає підвищення активності в плані вторинної профілактики РШМ (цитологічний скринінг, розширена кольпоскопія). Правильне своєчасне виявлення фонових предракових захворювань шийки матки дозволить не тільки знизити, але і уникнути захворюваності на початкових стадіях.

Слід зауважити, що 5-річна виживаємих пацієнток з важкими формами дисплазії становить 100%, тоді як п'ятирічна виживаємих з РШМ I стадії менше 90%. Відповідно неможливо порівняти витрати на лікування дисплазії і предракових стійких РШМ, оскільки вже на першій стадії РШМ вдаються до великих операцій і лікувальному лікуванню. Тому всі зусилля повинні бути спрямовані на лікування предрака, а не його початкових стадій. Крім того, основним вважається представлення об'єктивної ролі ВПЧ, оскільки існує додаткове число факторів, які також впливають на захворюваність РШМ. В першу чергу йдеться про початок статевих стосунків до 16 років, часту зміну статевих партнерів, хронічні рецидивуючі запальні захворювання, куріння протягом понад 5 років по 10 сигарет і більше на день.

Відповідаючи на питання про те, коли варто консультироваться пацієнтку до онкогінеколога, Олег Валерійович відповів, що бажано при виявленні у пацієнтки дисплазії. Крім того, повинна проводитися біопсія шийки матки, причому в умовах спеціалізованого стаціонару, під загальною анестезією,

бажано з гістероскопією і обов'язковим діагностичним выскабливанням матки. В подальшому пацієнтці потрібно пройти курс неспецифічної противірусної терапії, що часто, на жаль, не виконується. І часто пацієнтці з важкою дисплазією шийки матки після выскабливання не проводиться ні цитологічний контроль, ні противірусна терапія, ні противоспальна, ні інтерферонотерапія.

Олег Валерійович нагадав про необхідність правильного і науково обґрунтованого підходу до лікування дисплазій шийки матки, особливо II і III ступеня. «Наприклад, поряд з інтерферонами і противірусними препаратами ми широко використовуємо Епігалін (індол-3-карбінол 200 мг в поєднанні з епігаллокатехін-3-галлатом 45 мг) в схемі лікування дисплазій. Епігалін також широко застосовується при проведенні органозбережувальних операцій при РШМ, що зменшує ризик рецидиву і продовжує безрецидивний період. Основа онкопротекторної функції препарату Епігалін забезпечується за рахунок нейтралізації діяльності факторів росту і індикації апоптозу, а також елімінації ВПЧ-інфікованих клітин» — резюмував доповідач.

Заключительним став доповідь **председателя Совета Украинской федерации борьбы против рака Татьяны Николаевны Леман**. Она рассказала о социальной инициативе «Онкодозор» и начала свое выступление с высказывания, которое напомнило аудитории, что профилактика является самым доступным видом лечения, и непосредственно гинеколог стоит «в дозоре» по выявлению и профилактике онкологических заболеваний женской репродуктивной системы.

Підготувала **Наталія Карпенко**

**Tazalok**  
Тазалок

ПРИРОДНИЙ АНТИЕСТРОГЕН КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ

Негормональна корекція дисгормональних порушень

НОВИЙ ВИРОБНИК — НІМЕЦЬЧИНА

• ФІБРОЗНО-КІСТОЗНА МАСТОПАТІЯ • ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІУ  
• ФІБРОМІОМА МАТКИ • ЕНДОМЕТРІОЗ • КІСТИ ЯЄЧНИКІВ

**епігалін**  
EPIGALIN

НАТУРАЛЬНИЙ ОНКОПРОТЕКТОР З АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЮ ДІЄЮ

індол-3-карбінол (ІЗС) — 200 мг  
епігаллокатехін-3-галлат (EGCG) — 45 мг

**PROPHARMA**

Тазалок™ — комбінований негормональний лікарський засіб. Виявляє селективну антиестрогенну активність, призводить до ритмічного вироблення і нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, сприяє зняттю рівня пролактину та підвищенню рівня прогестерону, усуває дисбаланс між естрадіолом і прогестероном, нормалізує другу фазу менструального циклу, а також чинить антипроліферативну, протизапальну, резорбтивну, седативну та загальнозмичуючу дію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності і годування груддю, дитячий вік. Р/н UA/8459/01/01. Виробник: Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, Germany (Штайнфельд 3, D-77736 Цель А.Х., Німеччина)

Epigalin™ здійснює гальмування патологічних гіпер- та диспластичних процесів в гормон-залежних органах і тканинах жіночої репродуктивної системи, зменшує розвиток папіломатозу та ступінь дисплазії шийки матки, викликаних вірусом папіломи людини. За рекомендацією лікаря призначається для патогенетичної профілактики передпухлинних та пухлинних захворювань при лейоміомі матки, мастопатії, гіперплазії ендометрію, ендометріозі (в т.ч. аденоміозі, ендометріодних кістах), дисплазії шийки матки, аногенітальних кондиломах. Протипоказання: індивідуальна нестерпимість, вагітність та період лактації. Не рекомендовано одночасно вживати з кислотознижуючими засобами. Не є лікарським засобом. Висновок № 05.03.02-03/8663 від 19.02.2013 року. Виробник: BHI - Biohealth Int. GmbH, Germany

\*О.В. Грищенко, Н.Г. Грищенко, В.В. Бобрицька. //Репродуктивна ендокринологія. - 2012 - №4(6) - С.33-37

Інформація призначена виключно для медичних фахівців. Повна інформація представлена в інструкції до застосування. ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», м. Київ, вул. М. Котельникова, 1, оф. 97, тел.: (044) 422-50-70

А.Л. Тихомиров, д.м.н., профессор, С.И. Сарсания, К.С. Тускаев, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

# Актуальность применения повидон-йода в практике акушера-гинеколога

**За последнее десятилетие инфекционно-воспалительные заболевания не утратили своей значимости в структуре гинекологических заболеваний. Со временем меняется только приоритет того или иного возбудителя, частота, значимость различных осложнений, появление и выделение новых штаммов и патогенных микроорганизмов в различных биоптатах. Частое и подчас избыточное, не всегда обоснованное использование антибиотиков привело к тому, что произошел целый ряд изменений как характеристик патогенных микроорганизмов, так и состава микрофлоры человека.**

В настоящее время обращает на себя внимание частота рецидивов вирусных заболеваний, специфических и неспецифических вульвовагинитов, бактериального вагиноза (БВ). Отмечено, что вагиниты относятся к заболеваниям, которые сами по себе не представляют прямой угрозы здоровью женщины, однако при данных состояниях в нижних отделах полового тракта накапливаются и постоянно сохраняются в высоких концентрациях условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся основными возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза. Доказана роль БВ как триггера воспалительных заболеваний органов малого таза. Остаются актуальными вопросы ранней и адекватной диагностики, профилактики распространения инфекционно-воспалительных заболеваний.

Проблема устойчивости и антибиотикорезистентности заставляет оптимизировать схемы лечения.

Следует признать, что в настоящее время существует информация о штаммах микроорганизмов, устойчивых к антисептическим средствам, но эти сообщения появляются значительно реже, чем сообщения о микроорганизмах, резистентных к антибиотикам. Некоторые исследователи демонстрируют результаты, в которых определенные штаммы микроорганизмов, в особенности госпитальные, становятся устойчивыми к таким антисептикам, как водный раствор хлоргексидина, раствор калия перманганата, фурацилин и др. В связи с этим активно ведется

поиск новых препаратов, надежно предупреждающих распространение госпитальной инфекции.

Все более широкое применение находят хорошо всем известные препараты йода, в особенности его различные комплексные соединения.

Йод как местный антисептик впервые был описан в 1839 г. В процессе поиска путей снижения недостатков йода идеальное решение нашли в разработке поливинилпирролоидонового комплекса. Поливинилпирролоидон (ПВП) является полимером с высоким молекулярным весом, который во время Второй мировой войны использовали как плазмозаменитель. ПВП с йодом образует водорастворимый комплекс. Первые сообщения о местном применении этого комплекса поступили от Shelanski и Vogash в 1956 г.

Биологически активное вещество повидон-йод представляет собой свободный комплекс элементарного йода с нейтральным, амфипатическим органическим соединением — ПВП, который служит в качестве резервуара с замедленным высвобождением йода. Повидон-йод — антисептик широкого спектра действия, обладающий бактерицидными, спороцидными и антивирусными свойствами (т.е. спектр действия распространяется на грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, вирусы, простейшие и даже прионы).

Повидон-йод (Бетадин) является антисептическим и дезинфицирующим препаратом, антимикробное действие которого обусловлено бактерицидностью. Бактерицидное действие йода объясняется его сильными окислительными свойствами. Йод повреждает клеточные стенки патогенных микроорганизмов за счет окисления аминокислот бактериальных белков, содержащих SH- и OH-группы. В основном это бактериальные ферменты и трансмембранные белки, не имеющие мембранной защиты. При окислении изменяется их четвертичная структура, и они теряют каталитическую и энзимную

активность. Интрацеллюлярно йод блокирует систему транспорта электронов в цитоплазматической мембране бактерий. Эффект развивается быстро, обычно в течение 15-60 с. Спектр действия Бетадина представлен в таблице 1.

Среднее время антимикробного воздействия на микроорганизмы: грам+/грам- — 15-30 с; вирусы — 15 с; грибы — 15-30 с; трихомонады — 30-60 с.

Бетадин — это комплексное соединение йода и ПВП, который является инертным синтетическим полимером и выполняет роль носителя, не обладающего токсичными и антигенными свойствами, способен обратимо присоединять другие вещества, такие как лекарственные токсины, препараты, гормоны. Все фармакологические свойства препарата связаны непосредственно с йодом, при этом теряется свойство вызывать жжение тканей при нанесении, но сохраняется высокая бактерицидная активность, что позволило расширить области его применения как антисептического средства. В ходе соприкосновения с кожей и слизистыми находящийся в комплексе с ПВП йод высвобождается постепенно и равномерно, что проявляется тонким окрашенным слоем, который сохраняется до тех пор, пока не освобождается все количество йода, действует более медленно и продолжительно (Никулин В.Н., Герасименко В.В., Свирская Е., 2008). Благодаря полимерной молекуле йод проникает глубоко в рану, в воспаленные ткани и под струп. Проникновение в ткани на глубину около 1 мм не препятствует нормальным процессам регенерации.

По сравнению с другими антисептиками у повидон-йода есть ряд существенных преимуществ:

- эффективнее других антисептиков подавляет размножение микроорганизмов даже в большом разведении (вплоть до 1/256);

- физико-химические условия в очаге воспаления, обусловленные рН, белком, кровью, ферментами, мало влияют на действие повидон-йода;

- обладает наиболее высокой специфической активностью в отношении большинства инфекций и более широким противовирусным спектром действия (энтеровирусы, вирусы полиомиелита, герпеса, аденовирусы, вирусы гриппа, а также HPV).

Доказана высокая эффективность повидон-йода в местной терапии герпетических поражений слизистых оболочек и высокая активность в профилактике передачи папилломавирусной инфекции половому партнеру. При этом отмечено, что папилломавирус не чувствителен к другим антисептикам. В некоторых исследованиях повидон-йод проявил себя как более эффективное средство в лечении и профилактике вирусных инфекций по сравнению со специфическими противовирусными средствами.

По данным S. Tsutomu, S. Junko (1996-1998), R. Kawana и соавт. (1998), E. Shanbrom (1996):

- противoinфекционные средства, содержащие повидон-йод, могут использоваться для борьбы с болезнями, вызванными ВИЧ, хламидиями, гонококками, трепонемой и вирусом простого герпеса (табл. 2);

- не описано ни одного факта развития резистентности микроорганизмов к повидон-йоду, несмотря на длительный период применения в хирургической практике;

- отсутствие системного эффекта за счет больших размеров комплекса (400-4000 kDa) повидон-йода;

- повидон-йод, в отличие от других антисептиков, нормализует кислотность вагинальной среды, чем создает условия для быстрого восстановления нормальной микрофлоры влагалища, что является важным фактором отсутствия рецидивов вагинальной инфекции после лечения.

На протяжении 10 лет нами применялись свечи Бетадин:

- для лечения банальных вагинитов;

- для профилактики в повседневной жизни (незащищенный половой акт при случайной связи, посещение сомнительного бассейна в сауне, изнасилование и т.д.);

- перед введением внутриматочной спирали;

- перед плановыми хирургическими гинекологическими вмешательствами и далее совместно с приемом антибиотиков в течение всего курса антибиотикотерапии;

- перед лечением миомы матки методом эмболизации маточных артерий;

- перед чрезвлагалищной микрокатетерной баллонной рентгеноконтрастной реканализацией маточных труб при лечении бесплодия;

- в комплексном лечении поражений шейки матки.

В отношении профилактики послеоперационных осложнений показательно одно из наших исследований. Перед проведением аборта или диагностического выскабливания 80 женщинам был назначен Бетадин в течение 7 дней по 1 свече на ночь, а непосредственно перед процедурой проведена ультразвуковая резонансная инстилляция цервикального канала 10% раствором Бетадина в течение 2 мин. В результате мы не зафиксировали ни одного случая воспалительных изменений ни в день выписки, ни через 10 дней. Из 80 женщин, которым не проводилась превентивная терапия Бетадином, 45% в послеоперационном периоде пришлось назначать современные антибиотики. Проведенное нами исследование свидетельствует о том, что около 45% больных в оперативной гинекологии имеют нарушения микроценоза влагалища, что может стать причиной развития инфекционных осложнений после хирургических вмешательств на органах

Бактериальные микроорганизмы	Небактериальные микроорганизмы
Грамотрицательные бактерии	Грибы
<i>Aerobacter aerogenes</i> <i>Bacteroides</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Edwardsiella</i> spp. <i>Haemophilus coli</i> <i>Herellea</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Mimeia polymorpha</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Serratia</i> spp. <i>Shigella</i> spp.	<i>Aspergillus</i> <i>Candida</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Microsporium audouinii</i> <i>Nocardia</i> <i>Penicillium</i> <i>Pityrosporum ovale</i> <i>Saccharomyces carlsbergensis</i> <i>Trichophyton</i>
Грамположительные бактерии	Вирусы
<i>Bacillus</i> <i>Clostridium</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Diphtheroides</i> <i>Micrococcus flavus</i> <i>Sarcina lutea</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Adenoviridae</i> <i>Paramyxovirus</i> <i>Rotavirus</i> <i>Papoviride</i> <i>Coxsackie virus</i> <i>Poliovirus</i> <i>Rhinovirus</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Rubivirus</i> <i>Influenza virus</i> , <i>HTLV III</i> , <i>H IV</i>
Кислоторезистентные бактерии	Простейшие
<i>Mycobacteria</i>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>
	Трепонемы
	<i>Treponema pallidum</i>

Показатель	Betadin	Chlorhexidin	Alcyldiamino-Ethylglycine hydrochloride	Benzalconium chloride	Benzetonium chloride
<i>Adenoviridae</i> (заболевание дыхательных путей, глаз)	+	-	-	-	-
<i>Paramyxovirus</i> (вирус эпидемического паротита, парагриппа, кори)	+	+	+	+	+
<i>Rotavirus</i> (острые энтериты)	+	-	-	+	+
<i>Papoviride</i> (вирусы папилломы и полиомы)	+	-	-	-	-
<i>Coxsackie virus</i> (энтеровирусы)	+	-	-	-	-
<i>Poliovirus</i> (вирус полиомиелита)	+	-	-	-	-
<i>Rhinovirus</i> (заболевания дыхательных путей)	+	-	-	-	-
<i>Herpesviridae</i> (simplex, labialis, genitalis, zoster, simie)	+	-	-	-	-
<i>Rubivirus</i> (краснуха)	+	+	+	+	+
<i>Influenza virus</i> (вирус гриппа)	+	-	-	-	-
<i>HIV</i> (вирус иммунодефицита человека)	+	+	+	+	+

малого таза. При этом не оправдано введение антибиотиков задолго до операции (не обеспечивают предоперационную деконтаминацию больной, существенно возрастает риск появления антибиотико-резистентных микроорганизмов).

Эффективности Бетадина посвящено большое количество исследований, тем не менее в них не уделяется должного внимания индивидуальной переносимости данного препарата женщинами. С этой целью нами было проведено еще одно наблюдение. В исследовании приняли участие 60 женщин. У 20 из них свечи Бетадин назначали перед инвазивными процедурами (аборт, раздельное диагностическое выскабливание, установка внутриматочной спирали), у 20 – параллельно приему антибиотиков 10 женщин использовали Бетадин с профилактической целью и 10 пациенткам Бетадином проводили лечение вагинита.

Схемы использования Бетадина в зависимости от причины, по которой его назначали, были следующие: перед плановыми инвазивными вмешательствами – за 7 дней до процедуры по 1 свече на ночь; параллельно приему антибиотиков – 1 свеча на ночь в течение всего курса антибиотикотерапии; с профилактической целью – 1 свеча сразу, затем по 1 свече на ночь в течение 6 дней; для лечения кольпита – по 1 свече на ночь в течение 14 дней. Всем женщинам, использовавшим Бетадин, было предложено заполнить анкету, которая включала вопросы, касающиеся его переносимости. Кроме этого, в рамках проведенного исследования оценивали эффективность Бетадина в тех ситуациях, при которых его назначали. В результате исследования было установлено, что основным неудобством при использовании Бетадина, которое отметили 52 (86,6%) женщины, является окрашивание белья, при этом 50 женщин оценили выраженность этого дискомфорта как незначительную. Жжение во влагалище и зуд отметили 8 (13,3%) женщин. На вопрос, как они оценивают эффективность Бетадина, 98% женщин ответили «эффективен», и только 2% пациенток особого эффекта от применения Бетадина не обнаружили. Все женщины, принявшие участие в исследовании, сочли приемлемым для себя использовать Бетадин с профилактической целью в повседневной жизни, 98% после беседы с врачом

высказали желание всегда иметь с собой Бетадин. При этом результаты микробиологических исследований показали, что во всех наблюдениях, когда перед инвазивными вмешательствами больной назначали Бетадин, воспалительные осложнения не развивались. У женщин, применявших Бетадин параллельно приему антибактериальных препаратов, не было отмечено развития кандидозного вульвовагинита (в этом случае действие Бетадина направлено не только на санацию очага, но и на предотвращение развития кандидозной инфекции). В группе женщин, которым Бетадин назначали с целью лечения кольпита, по окончании курса терапии у всех были отмечены нормализация флоры во влагалище и исчезновение признаков воспаления. Местное применение антисептических препаратов, эффективно деконтаминирующих слизистые, необходимо также при невозможности быстро верифицировать возбудителя воспалительного процесса.

**Широкий спектр действия Бетадина дает большие возможности его применения при таких заболеваниях, как:**

- вагиниты любой этиологии (бактериальной, грибковой, вирусной, трихомониаз);
- БВ;
- хламидийная, уреоплазменная и микоплазменная инфекция (в комплексе этиотропной терапии);
- генитальный герпес и остроконечные кондиломы (в качестве местного этиотропного препарата и для профилактики суперинфекции);
- вагиниты смешанной этиологии (до 30% всех вагинитов – смешанные!) – препарат выбора.

При применении Бетадина важно помнить: им можно начать лечение сразу после взятия мазка. Чем раньше начат использоваться препарат, тем реже возникает необходимость в антибиотиках. Длительное антибактериальное лечение хронических неспецифических вульвовагинитов изменяет эндогенную микрофлору, обуславливая увеличение числа устойчивых к действию антибактериальных препаратов штаммов. Именно поэтому большинство исследователей главную роль отводят местному лечению вульвовагинитов. Преимущества местного лечения заключаются в минимальном риске

побочных реакций, простоте и удобстве применения, в отсутствии противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата) и возможности применения при экстрагенитальной патологии.

Учитывая определенную чувствительность папилломавирусной инфекции и способность повидон-йода проникать под струп, мы использовали Бетадин при хирургических методах лечения патологии шейки матки в объеме эксцизий/конизаций. В первой группе (20 чел.) после хирургического лечения шейки матки назначали Бетадин по 1 свече на ночь в течение 10 дней, во второй (20 чел.) – перед деструктивным лечением в течение 3 дней и после лечения шейки матки в течение 7 дней Бетадин по 1 свече на ночь, в третьей (20 чел.) – после хирургического лечения шейки матки назначали свечи, содержащие декспантенол + хлоргексидина биглюконат. В первой и второй группе отмечена более быстрая эпидермизация шейки матки на  $5 \pm 3$  дня, причем существенной разницы в эпидермизации шейки матки в 1-й и 2-й группах (с применением Бетадина) не отмечено.

Бетадин имеет большое значение в прегравидарной деконтаминации женщин, может применяться с целью лечения БВ и смешанных вагинитов в I триместре беременности, когда нежелательно использовать антибактериальные препараты. Бетадин применяют для дезинфекции на этапах подготовки к родам или кесареву сечению, во время родов, для обработки кожи, пуповины и глазной щели у новорожденных. Клинический опыт показал, что обработка кожи новорожденных 0,1% раствором Бетадина полностью исключает возможность развития нозокомиальной инфекции. Важно отметить также, что раствор Бетадина более эффективен и менее токсичен, чем традиционные средства для профилактики конъюнктивита у новорожденных. Белорусские исследователи (Сафина М.Р., Солошкина Д.А., 2006) сообщают об убедительных результатах применения Бетадина для лечения смешанных вагинальных инфекций у беременных в I триместре. Оценка эффективности терапии проводилась через 7-8 сут. Критериями излеченности считались субъективная оценка пациентки, уменьшение влагалищных выделений и нормализация бактериоскопической картины при контрольном

исследовании мазка. В группе беременных, у которых применяли Бетадин, клиническая излеченность смешанных инфекций достигала 91%, что совпадает с данными литературы. Применение этого препарата в течение 7 дней на сроке 37-40 нед беременности является эффективным способом профилактики септических осложнений после родов через естественные родовые пути, а также после оперативного родоразрешения. Предродовая профилактика снижает частоту возникновения в родах травматического повреждения тканей родового канала и улучшает результаты заживления послеродовых травм.

Кроме профилактики воспалительных заболеваний при проведении инвазивных процедур, Бетадин незаменим в ситуациях незащищенного полового акта, изнашивания или разрыва презерватива, когда существует вероятность заражения от полового партнера. В этих случаях скорейшее введение Бетадина с последующим его использованием по 1 свече на ночь в течение 7 дней позволяет избежать развития воспалительного процесса.

Бетадин может заменить частые влагалищные души и спринцевания у женщин, склонных к мизофобии (боязнь заражения). Кроме этого, с профилактической целью Бетадин может применяться в предменструальный период у женщин с частыми рецидивами БВ, поскольку именно в этой фазе pH влагалища повышается, что может способствовать активации роста анаэробов.

**Таким образом, необходимо четко обозначить основные области применения препарата Бетадин. Во-первых, Бетадин является антисептиком, его задача – не лечение, а профилактика, хотя в отношении БВ Бетадин может рассматриваться с терапевтической точки зрения. Бетадин применяется для профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза при инвазивных вмешательствах и инфекционных осложнениях в акушерстве. Использование Бетадина в комбинации с антибиотиками позволяет снизить частоту развития кандидозного вульвовагинита. В повседневной жизни женщины Бетадин – это профилактика БВ и инфекций, передающихся половым путем.**

РМЖ Акушерство, гинекология,  
№ 1, 2014 г.

3

# Бетадин®

Повідон-йод

- ✓ **Ефективний відносно бактерій, вірусів, грибів, найпростіших\***
- ✓ **Резистентності до препарату немає та не очікується\***
- ✓ **Відпускається без рецепта\***

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.  
Побічні реакції. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, включаючи свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк та інші. При виникненні побічних реакцій слід припинити застосування препарату та звернутися до лікаря.

\*Інструкція для медичного застосування препарату Бетадин (вагінальні супозиторії, розчин для зовнішнього місцевого застосування). Виробник: ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина за ліцензією компанії МУНДФАРМА А.Т., Швейцарія. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Р.Л. N UA/6807/02/01 від 23.08.2012.

Представництво «ЕГІС Нюрт.» в Україні. 04119, Україна, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.  
Тел.: +38 044 496 05 39, факс: +38 044 496 05 38



R.B. Lowry, J.-A. Leon

## Система нагляду за вродженими аномаліями в Канаді

Це другий національний звіт спостереження за вродженими аномаліями Агентства охорони здоров'я Канадської перинатальної наглядової системи (КПНС). Місія КПНС спрямована на сприяння покращенню стану здоров'я вагітних жінок, матерів та немовлят у Канаді, при цьому використано статистичні дані за період з 1998 по 2009 рік. Перше повідомлення щодо вроджених аномалій оприлюднено після першої наукової конференції у Квебеку (2000), на якій було окреслено необхідність удосконалення спостереження та визначено шляхи нагляду за вродженими вадами в Канаді.

Облік аномалій розвитку здійснюється за шістьма важливими категоріями вроджених вад: синдром Дауна, дефекти нервової трубки (ДНТ), вроджені вади серця, орофасціальна ушелина, дефекти кінцівок і гастрошизис.

Система обліку репрезентує рівень народжуваності, поширеність даних і певних тенденцій, а також оцінку даних у провінціях та регіонах з можливістю міжнародного порівняння. «Вроджені аномалії» – термін, який використовується як синонім терміна «вроджені дефекти» і позначає порушення, що наявні при народженні, навіть у тому випадку, якщо такі не діагностуються до кількох місяців або років після народження. Вони, як правило, мають структурний характер і можуть бути наявними з моменту зачаття (синдром Дауна), але переважно виникають в ембріональному періоді (до кінця сьомого тижня вагітності, наприклад розщеплення хребта) або на початку фетального періоду (8-16-й тиждень). Іноді вони є результатом пізніших подій, таких як виникнення несприятливої екологічної ситуації в пізньому терміні вагітності або реалізація раніше існуючих передумов після пологів (наприклад, деякі форми кіст нирок).

У Канаді більшість вроджених вад виявляють приблизно у 3-5% новонароджених та у 8-10% випадків мертвонароджених. На їх частку припадає 23,2% дитячих смертей за період 2003-2007 рр., у тому числі 23,3% випадків смерті новонароджених (0-27 днів після народження).

Вроджені аномалії є другою провідною причиною дитячої смертності і формують загальний показник малюкової смертності 5,0 випадку на 1 тис. народжень у 2006-2007 рр. Всесвітня асамблея охорони здоров'я на своїй зустрічі 2010 року зробила низку заяв, висловлюючи глибоку стурбованість тим, що вроджені дефекти досі не визнані як пріоритети в галузі громадської охорони здоров'я, і прийняла резолюцію, яка закликає держави-члени до підвищення

поінформованості всіх відповідних зацікавлених сторін, включаючи урядовців, фахівців у галузі охорони здоров'я, громадянське суспільство та громадськість, про важливість вроджених дефектів як причини дитячої захворюваності та смертності. Підсумком роботи Другої міжнародної конференції «Вроджені

Також акцентувалася увага на необхідності налагодження системи спостереження за вродженими дефектами та систем моніторингу, які б сприяли дослідженню причин виникнення вроджених дефектів і генетичних захворювань, попередженню їх розвитку й роботі постійних заходів належного

забезпечують поширення їх застосування та корисність. У 2008 році уряд Канади оголосив про план дій щодо захисту здоров'я людини від забруднювачів навколишнього середовища, який передбачав проведення заходів з посилення нагляду на національному рівні. Дотепер тільки дві з десяти провінцій перебували під контролем системи нагляду за вродженими аномаліями та жоден із трьох регіонів. Планується, що національний нагляд, який у наш час здійснюється через Канадське агентство системи спостереження за вродженими аномаліями (CCASS), буде посилений як у провінціях, так і в регіонах.

Модель нагляду в Канаді працює у спеціальному міжнародному форматі для спостереження за вродженими дефектами у межах дослідження EUROCAT та американського NBDPN.

Що можна зробити для первинної профілактики вроджених аномалій? Окрім генних та хромосомно зумовлених вроджених дефектів, існують вроджені аномалії, розвиток яких значною мірою є багатфакторним, тобто вони викликані взаємодією генетичних та екологічних факторів ризику.

Значним поштовхом для впровадження стратегії первинної профілактики вроджених аномалій стало успішне додавання фолієвої кислоти, а саме фортифікація продуктів харчування, для зменшення частоти розвитку ДНТ в Канаді, США та Чилі. На наукове доведення цього відкриття було витрачено близько 30 років, перш ніж воно стало частиною медичної практики. Результати застосування фолієвої кислоти були узагальнені Rasmussen та іншими дослідниками.

Наступним кроком у профілактичних заходах щодо розвитку вроджених аномалій стала вакцинація від краснухи, що також було пов'язано з громадською ініціативою інституції з охорони здоров'я, спостереження та оцінки.

Якість інформації про фактори ризику має важливе значення для розробки стратегій первинної профілактики.

Достовірними чинниками, що впливають на розвиток вроджених аномалій, є соціально-економічний статус жінки та її сім'ї, ожиріння, контроль цукрового діабету, куріння, потенційні вигоди від прийому полівітамінів, до складу яких входить фолієва кислота.

Що стосується появи дедалі більшої кількості літературних джерел, у яких розглядається питання про наслідки



вади та інвалідність у країнах, що розвиваються», яка відбулася у вересні 2005 року, став Пекінський маніфест, який закликав керівників урядів та неурядових організацій, закладів сфери охорони здоров'я, надавачів послуг у країнах, що розвиваються, вжити відповідних заходів. Було наголошено, що допоки діяльність урядів не спрямована на запобігання народженню дітей із вадами розвитку, малюкова смертність залишатиметься неприйнятно високою.

технологічного рівня для профілактики і лікування вроджених вад.

Незважаючи на значні кроки, які були здійснені в Канаді в напрямі покращення національних показників, існує багато проблем, які необхідно вирішувати.

Корреа та Kirby обговорили стан сфери суспільної охорони здоров'я, у якій важливе місце належить даним спостереження за вродженими аномаліями, що сприяють, наприклад, виявленню диспаритету в питаннях здоров'я населення, визначенню схильності до ризику, дають змогу здійснювати аналіз тенденцій та оцінку результатів, і в тому числі проводити дослідження і профілактику.

Автори також припускають, що підвищена увага до проблеми, включаючи екологічні фактори ризику, класифікація множинних та ізольованих вад розвитку дозволяють встановити взаємозв'язок між наявними даними і

«Вроджені аномалії» – термін, який використовується як синонім терміна «вроджені дефекти» і позначає порушення, що наявні при народженні, навіть у тому випадку, якщо такі не діагностуються до кількох місяців або років після народження.

впливу екологічних факторів, таких як забруднення ґрунтів і повітря, електромагнітні поля, а також професійне опромінення, то наявні докази є суперечливими й не завжди переконливими, що не дозволяє використовувати їх для формування стратегії з первинної профілактики вроджених аномалій.

Ініціативи в галузі охорони здоров'я мають бути спрямовані на зменшення впливу добре відомих факторів ризику, таких як вживання алкоголю, проведення імунопрофілактики краснухи та вітряної віспи, а також уникнення прийому таких відомих тератогенних препаратів, як вальпроєва кислота, карбамазепін, талідомід, ізотретиноїн, інгібітори АПФ. Фармакогенетичні дослідження в майбутньому можуть допомогти виявити жінок з більш високим ризиком розвитку вроджених дефектів, індукованих застосуванням медикаментів.

Дедалі серйознішою проблемою стає ожиріння, про що свідчать статистичні дані Канади, США та країн, що розвиваються. Ожиріння до вагітності (індекс маси тіла, ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) як фактор ризику формування вроджених аномалій розглядали досить давно, однак тільки в минулому десятилітті з'явилися переконливі дані щодо асоціації ожиріння з ДНТ та певними формами вроджених серцевих хвороб.

Існують й інші категорії вроджених аномалій, пов'язані з материнським ожирінням: вовча паща, заяча губа, аноректальна атрезія, гідроцефалія та дефекти кінцівок. Встановлено зворотну залежність між ожирінням та гастрошизисом як пізнім наслідком низького ІМТ на фоні молодого віку матері. Carmichael et al. вважають, що факторами, які лежать в основі та можуть бути відповідальні за підвищений ризик вроджених аномалій у жінок з ожирінням і надмірною вагою (ІМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>), є харчування і контроль глікемії. Окрім того, материнське ожиріння також збільшує ризик перинатальних та післяпологових проблем, тому зниження ваги до вагітності може бути дієвим методом первинної профілактики.

Також доведено, що підвищений ризик вроджених аномалій спостерігається у матерів з погано контрольованим діабетом. Відмінності в показниках захворюваності та інших наслідках для здоров'я матері й дитини тісно пов'язані із соціально-економічним статусом (СЕС).

СЕС, як правило, оцінюється на підставі доходів батьків, освіти, фаху чи району проживання. Раса та національна приналежність також є впливовими чинниками, але отримання таких відомостей з Канадських баз даних є непростим завданням з огляду на брак цієї інформації.

Дитяча смертність і захворюваність вищі в сім'ях з більш низьким доходом, це стосується навіть таких країн, як Канада і Сполучене Королівство Великої Британії, де функціонує загальна система охорони здоров'я.

У сім'ях з більш низьким індексом СЕС часто наявні інші фактори ризику, такі як куріння, вживання алкоголю, погане харчування, ожиріння та відсутність прийому полівітамінних добавок. Carmichael і співавт. скоригували свої результати для більшості з цих факторів і додатково встановили зв'язок між низьким СЕС та підвищеним ризиком D-транспозиції магістральних артерій, а також ризиком тетради Фалло, тоді як ніякого зв'язку з ризиком виникнення орофасіальної ущелини не виявлено.

Yang і співавт., використовуючи дані дослідження NBDPN, показали взаємозв'язок низького рівня освіти матері з підвищеним ризиком аненцефалії і D-транспозиції магістральних артерій,

тоді як низький освітній рівень батьків асоціювався зі збільшенням частоти аненцефалії, вовчої пащі, тетради Фалло і D-транспозиції магістральних судин. Таким чином, абсолютно очевидно, що зменшення соціально-економічної нерівності сприятиме скороченню поширеності народження дітей із вродженими аномаліями. Однак це вимагає змін у суспільстві в цілому, які, наприклад, надавали б можливість доступу до повної зайнятості, допомоги в отриманні більш високого рівня освіти. Загалом вирішення національних проблем громадської охорони здоров'я вимагає співпраці в багатьох секторах і постійного моніторингу стану здоров'я населення.

## Висновки

Основним напрямом діяльності зі скорочення соціального тягаря вроджених аномалій є первинна профілактика, для реалізації якої необхідна якісна система нагляд з достовірними місцевими, територіальними та національними статистичними показниками. Фолієва кислота довела свою ефективність для профілактики ДНТ, і її застосування у складі полівітамінів може знизити ризик деяких вроджених аномалій. Поведінкові зміни населення будуть необхідними в рамках проведення профілактичних заходів, спрямованих на зменшення або навіть усунення наслідків для здоров'я, пов'язаних із курінням, вживанням алкоголю, надмірною вагою й ожирінням.

Стаття надрукована в скороченні.  
Public Health Agency of Canada. Congenital Anomalies in Canada 2013:  
A Perinatal Health Surveillance Report. Ottawa, 2013.

Переклала **Наталія Карпенко**



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

елевіт  
ПРЕНАТАЛЬ

КОМПЛЕКС ВІТАМІНІВ, МІНЕРАЛІВ ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ДЛЯ ЖІНОК ДО ЗАЧАТТЯ, ЩО ПЛАКУЄТЬСЯ, У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ І ПІСЛЯ ЗАЧАТТЯ, ЩО РОЗВИВАЄТЬСЯ

100 таблеток, вертикаль навісочкою обернена

елевіт  
ПРЕНАТАЛЬ

КОМПЛЕКС ВІТАМІНІВ, МІНЕРАЛІВ ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ДЛЯ ЖІНОК ДО ЗАЧАТТЯ, ЩО ПЛАКУЄТЬСЯ, У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ І ПІСЛЯ ЗАЧАТТЯ, ЩО РОЗВИВАЄТЬСЯ

100 таблеток, вертикаль навісочкою обернена

BAYER

\*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. Відпускається без рецепта. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9996/01/01 від 25.08.2009. Для розміщення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

В.І. Пирогова, д.м.н., професор, С.О. Шурпак, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

# Синдром втрати плода: Від науки до практики

*Спершу старайся досліджувати речі, що знаходяться поблизу тебе, потім ті, які віддалені від твого зору.*

Піфагор Самоський



В.І. Пирогова

**Завдання збереження репродуктивного здоров'я, зменшення материнських та перинатальних втрат в умовах кризової демографічної ситуації в Україні виходять далеко за межі медичної галузі і є загальнодержавною міждисциплінарною проблемою [3, 4, 13]. Одним із важливих показників стану репродуктивного здоров'я є рівень невиношування вагітності.**

Невиношування вагітності як складова синдрому втрати плода (СВП) було й залишається однією з найсерйозніших проблем в акушерстві та гінекології [6, 8, 17]. Поняття «синдром втрати плода» включає  $\geq 1$  самовільного викидня в терміні 10 тижнів вагітності і більше (включаючи вагітність, що не розвивається); неонатальну смерть унаслідок передчасних пологів або плацентарної недостатності; три або більше самовільних викиднів на преємбріональній або ранній ембріональній стадії, коли виключені анатомічні, генетичні й гормональні причини невиношування; мертвородження [7, 10, 12].

З огляду на складові СВП необхідно зазначити, що особливістю перинатальної смертності в останні роки є те, що на тлі сталого показника питомої ваги мертворожденості випереджаючими темпами зростає питома вага антенатальної загибелі плода, що досягла в Україні у 2008 році 83,8% від числа мертвороджених і 5,4% у структурі перинатальної смертності, при цьому 46,87% випадків антенатальної загибелі плода припадали на терміни вагітності від 22 до 30 тижнів [1]. На думку більшості дослідників, збільшення питомої ваги антенатальної загибелі плода у структурі мертворожденості в ці терміни відображає не тільки прогресуюче погіршення репродуктивного здоров'я жінок, а й формування первинної плацентарної недостатності з ранніх термінів вагітності [11, 19, 21, 23, 24].

Проблему СВП неможливо вирішити тільки в період вагітності — необхідно на прекоцепційному етапі врахувати етіологічні чинники й розуміти патогенез порушень, які зумовлюють репродуктивні втрати [2, 5, 9]. За даними ВООЗ, загроза переривання ускладнює перебіг вагітності майже у 40% жінок, частота самовільних викиднів становить 10-25%, а передчасних пологів — від 2 до 12% залежно від соціально-економічного рівня країн [22, 27, 30]. Якщо прийняти загальну кількість пренатальних втрат за 100%, то в перші 8-12 тижнів внутрішньоутробного розвитку гине від 45 до 85% зародків, показник загибелі бластоцист до або незабаром після імплантації становить 30-40%. Найбільшу частоту самовільного переривання вагітності реєструють у першому триместрі — 75-80%, на другий триместр припадає 9-12% репродуктивних втрат, на третій — 4-8% [10, 12, 15, 18, 22, 27, 30]. Щороку близько 13 млн дітей у всьому світі народжуються передчасно [7, 14, 20]. В Україні прямі репродуктивні втрати, зумовлені невиношуванням вагітності, щорічно становлять 36-40 тис. ненароджених бажаних дітей [4].

Зростання в останні роки частоти аутоімунної патології, захворювань, що передаються статевим шляхом, хронічної соматичної патології у жінок репродуктивного віку, запальних процесів статевих органів, які безпосередньо або опосередковано впливають на показники репродуктивних втрат, свідчить про те, що забезпечення фізіологічного перебігу вагітності, охорону здоров'я плода та новонародженого слід починати задовго до зачаття [1, 6, 7, 29, 31].

Численні дослідження в цій галузі хоча й демонструють еволюційну зміну домінуючих чинників у генезі невиношування вагітності, водночас свідчать, що з-поміж факторів ризику втрати вагітності, які не пов'язані з генетичними аномаліями плода, найбільш вагомими вважаються гормональні та інфекційні чинники, серед яких найважливішими є лютеїнова недостатність, запальні й дисбіотичні процеси нижніх відділів генітального тракту [25, 26, 28, 31]. У більшості випадків репродуктивні втрати викликані не однією, а комбінацією декількох причин, які можуть діяти одночасно або послідовно [6, 22, 26]. В епідеміологічних дослідженнях доведено, що невиношування вагітності найчастіше зумовлено поєднанням медичних і соціальних факторів, соматичної патології, а також залежить від наслідків попередніх вагітностей [22, 30].

Саме це визначає необхідність ретельного аналізу репродуктивної функції жінок, які мали попередні втрати вагітностей, для оцінки якості й ефективності прекоцепційної підготовки та антенатального спостереження, які здійснюються на всіх етапах медичної допомоги щодо цієї категорії пацієнток, а також з метою пошуку найбільш оптимальних шляхів попередження перинатальних втрат.

Ретроспективному аналізу було піддано 9923 пологів за матеріалами Львівського обласного клінічного перинатального центру; усього оброблено 9923 історії пологів та обмінні карти вагітних.

У рамках аналізу за спеціально розробленою анкетною, що включала визначені на підставі даних опрацьованої літератури ймовірні фактори ризику формування СВП, оцінювалися вік, зріст, вага, індекс маси тіла, шкідливі звички пацієнтки (куріння, вживання наркотичних середників), наявність екстрагенітальної патології (анемія, бронхіальна астма, серцево-судинна патологія, хронічна артеріальна гіпертензія, захворювання сечовидільної системи), перенесені оперативні втручання на матці до цієї вагітності, задокументована гінекологічна патологія, паритет, репродуктивний анамнез (аборти, викидні, передчасні пологи, нормальні пологи), ускладнення, акушерські й перинатальні наслідки попередніх вагітностей (істміко-цервікальна недостатність та її корекція, оперативне розродження, перинатальна захворюваність і смертність), повнота обстеження до та під час цієї вагітності, перебіг і наслідки вагітності до її завершення.

У масиві аналізованих пологів частка уперше вагітних жінок становила 49,1%, повторно вагітних — 50,9%. Зареєстровано 11,6% передчасних пологів, з них у вперше вагітних пацієнток — 11,4%, у повторно вагітних — 11,7%. За віком, антропометричними показниками групи жінок із першими й повторними пологами не відрізнялися між собою. У 5056 (50,9%) повторно вагітних жінок 24,5% це були перші пологи, і пацієнтки мали попередні втрати вагітностей. Частота передчасних пологів у повторно вагітних жінок, які народжували вперше, становила 21,5%, а у повторно вагітних жінок із повторними пологами — 8,5% ( $p < 0,05$ ).

Частота СВП (пацієнтки з одним і більше самовільними викиднями або вагітностями, що не розвиваються, в терміні 10 і більше тижнів в анамнезі; мертвородженням; неонатальною смертю; трьома і більше самовільними викиднями до 8 тижнів ембріонального розвитку) становила серед усього масиву проаналізованих випадків 13,98%, тоді як у повторно вагітних і жінок, які народжували вперше, — 66,7%, а серед повторно вагітних і з повторними пологами — 14,7%.

Вік пацієнток із СВП варіював у межах від 18 до 39 років (у середньому  $31,6 \pm 5,6$  року), при цьому частка жінок пізнього репродуктивного віку (35-39 років) становила 27,9%, тоді як пацієнток віком 18-20 років — тільки 1,2%.

Результати проведеного аналізу свідчать, що у структурі СВП у повторно вагітних жінок, що народжували вперше, які доносили вагітність до терміну 37-40 тижнів, переважали втрати однієї вагітності до 10 тижнів, втрати двох вагітностей від 11-го до 21-го тижня гестації (табл. 1). У повторно вагітних жінок з першими пологами, які народили передчасно, частіше реєстрували втрату однієї вагітності в термін від 11-го до 21-го тижня, пізній самовільний викидні, самовільну втрату трьох вагітностей у термін до 8 тижнів, при цьому частота звичного невиношування досягала 51,3% (табл. 1).

У повторно вагітних жінок, які народжували повторно, частота передчасних пологів становила 8,5%, передчасними пологами попередня вагітність у цієї категорії пацієнток завершилася у 21,5% випадків, а втрати від однієї до двох вагітностей у різні терміни після перших пологів спостерігалися у 20,3% жінок (табл. 2).

Під час аналізу анамнестичних даних звертали увагу на перенесені захворювання, які можуть мати безпосередній і опосередкований вплив на становлення та функціонування репродуктивної системи.

Для жінок із СВП була характерною більша частота перенесених у дитинстві інфекцій порівняно з жінками без обтяженого акушерського анамнезу, наявність вогнищ хронічної інфекції (хронічний тонзиліт, хронічне обструктивне захворювання легень, пієлонефрит, ревматизм) та аутоімунних процесів (аутоімунний тиреоїдит у поєднанні з дифузною гіперплазією щитоподібної залози), гіпертонічної хвороби й ожиріння. Тяжкої екстрагенітальної патології, при якій виношування вагітності протипоказано, серед аналізованих випадків СВП не зареєстровано.

Як ендокринний чинник СВП слід розглядати значну частоту порушень менструальної функції в аналізованій

Таблиця 1. Наслідки попередніх вагітностей у повторно вагітних жінок, які народжували вперше

Наслідки вагітностей до перших пологів	Повторно вагітні жінки, які народжували вперше (n=1063)	
	Термінові пологи (n=829), %	Передчасні пологи (n=234), %
Артифіційний аборт	14,6	12,0
Завмерла вагітність	19,1	18,8
Втрата однієї вагітності в термін до 10 тижнів	26,1	9,4
Втрата однієї вагітності в термін від 11-го до 21-го тижня	14,2	20,5
Втрата двох вагітностей у термін від 11-го до 21-го тижня	27,7	30,8
Втрата трьох вагітностей у термін до 8 тижнів	12,9	20,5
Звичне невиношування	40,7	51,3

Таблиця 2. Наслідки попередніх вагітностей у жінок, які народжували повторно

Наслідки вагітностей	Повторно вагітні жінки, які народжували повторно (n=3819)		
	На момент аналізованого випадку		
	Термінові пологи (n=3494), %	Передчасні пологи (n=325), %	
Термінові пологи при першій вагітності	94,7	78,5	
Передчасні пологи при першій вагітності	15,3	21,5	
Мертвородження при першій вагітності	0,8	5,2	
Рання неонатальна смерть при першій вагітності	1,1	2,1	
Багатоплідна перша вагітність (двійня)	3,1	2,8	
Артифіційний аборт до перших пологів	4,4	4,6	
Між пологами	Артифіційний аборт	15,3	37,1
	Самовільний викидень у термін до 10 тижнів	8,3	3,4
	Пізній самовільний викидень	4,5	18,7
	Завмерла вагітність	6,6	7,3
СВП	12,97	33,5	

когорти пацієнток. Пізні менархе, олігоменорея, вторинна аменорея, які спостерігалися майже в половині жінок (46,2%) із репродуктивними втратами, могли несприятливо впливати на перебіг вагітностей унаслідок недостатності лютеїнової фази, що розвивається при дисфункції яєчників.

З огляду на те, що наявність в анамнезі навіть однієї вагітності, яка завершилася негативними наслідками, слід розцінювати як свідчення прихованих або явних порушень у репродуктивній системі, було проаналізовано дані щодо вказівок на гормонозалежну гінекологічну патологію, наявність аномалій розвитку статевих органів та перенесені запальні захворювання геніталій: найчастіше реєстрували лейоміому матки (13,6%), генітальний ендометріоз (10,4%), кісти яєчників різного генезу (19,8%), синдром полікістозних яєчників – СПКЯ (9,0%), безпліддя (24,4%), тоді як аномалії розвитку матки і статевих органів – тільки в 4,8% випадків.

Здійснити аналіз наявності шкідливих звичок виявилось неможливим, оскільки дані щодо вживання наркотичних і психотропних препаратів, алкоголю, куріння як в обмінних картах вагітних, так і в історіях пологів були відсутні.

Серед факторів ризику і ймовірних причин несприятливих наслідків вагітності беззаперечно значення мають запальні захворювання геніталій. Однак ретроспективно встановити дійсну частоту і спектр запалень статевих органів, перенесених до попередніх і цієї вагітності, за даними анамнезу не вдалося.

Доступними для аналізу були тільки результати серологічних обстежень на перинатальні інфекції, що дозволило зареєструвати наявність серологічного сліду перенесеного уrogenітального хламідіозу (діагностичний титр протихламідійних IgG) у 8,9% жінок із СВП та визначити серопозитивність до деяких перинатальних патогенів: серопозитивними до цитомегаловірусу були 35,6%, до вірусу простого герпесу II типу – 51,8% пацієнток із СВП.

Дані щодо проведення інших обстежень, у тому числі медико-генетичного консультування з метою верифікації причин невиношування вагітності, в аналізованій медичній документації в більшості випадків були відсутніми.

Вагітність унаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій в аналізованому масиві пологів задокументовано у 3,6% повторно вагітних пацієнток, які народжували вперше, та в 1,8% жінок, які народжували повторно.

Результати аналізу перебігу вагітності у пацієнток із СВП, які народжували вперше, свідчать про розвиток значної кількості серйозних ускладнень упродовж вагітності та під час пологів, зокрема загрози самовільного викидня в I і II триместрах вагітності (25,7%), синдрому затримки росту плода (11,4%), передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (14,6%), дуже ранніх передчасних пологів (13,2%), передчасного розриву плодових оболонок (26,1%), а також про високу частоту оперативного розродження (28,5%).

Привертає увагу той факт, що у жінок із СВП в анамнезі, який був наявний до перших пологів, достовірно частіше вагітність завершується передчасними пологами (25,7%), ніж у жінок, які народжують уперше (11,4%) ( $p < 0,05$ ), при цьому частка дуже ранніх і ранніх передчасних пологів у пацієнток із СВП у 5,3 раза більша, ніж у вперше вагітних жінок. Синдром затримки розвитку плода (11,4%), дистрес плода в пологах (27,0%) виникають у цієї категорії вагітних удвічі частіше. Водночас таке серйозне ускладнення вагітності, як передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (14,6%), ускладнює перебіг вагітності й пологів у жінок із СВП у 5 разів частіше. Відповідно, показники мертвонародження і ранньої неонатальної смертності у пацієнток із репродуктивними втратами в анамнезі, незважаючи на високу частоту розродження оперативним шляхом (28,5%), у 2,1 раза перевищують перинатальні втрати у вперше вагітних жінок.

Узагальнюючи дані ретроспективного аналізу репродуктивної функції пацієнток із СВП, необхідно наголосити на моментах, про які має пам'ятати кожен практичний лікар, який на етапі планування жінкою вагітності з метою сприяння безпечному перебігу вагітності і народженню здорової дитини надає їй акушерсько-гінекологічну допомогу, щоб скласти адекватний план ведення пацієнтки.

Отже, звичне невиношування вагітності у жінок із СМП зустрічається з частотою 42,8%, а у 21,5% пацієнток із першими передчасними пологами наступна вагітність також завершується передчасними пологами.

Дані ретроспективного аналізу свідчать, що як фактори ризику формування СВП слід розглядати вік (35-39 років), порушення менструального циклу, безпліддя в анамнезі, наявність доброякісних проліферативних

захворювань статевих органів (міома матки, генітальний ендометріоз), СПКЯ, оперативні втручання на органах репродуктивної системи, аутоімунний тиреоїдит, гіпертонічну хворобу й ожиріння, вагітність унаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Детальний анамнез попередніх репродуктивних втрат кожної конкретної пацієнтки мав би слугувати для лікаря «дорожньою картою» для попередження наступних втрат вагітностей. Однак, незважаючи на велику кількість публікацій щодо подолання проблеми СВП, наявність вітчизняних клінічних протоколів, доступність рекомендацій закордонних дослідників, проведення семінарів і конференцій, на яких висвітлюються світові досягнення з питання невиношування вагітності, на етапі амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги адекватність профілактично-лікувальних заходів далека від ідеалу.

З огляду на обмеженість можливостей ретроспективного аналізу нами проведено додаткове дослідження шляхом анкетування і вивчення медичної документації 100 пацієнток із СВП (два і більше самовільних викиднів у терміні 10 тижнів вагітності і більше, включаючи вагітність, що не розвивається, а також за відсутності пологів в анамнезі), які втратили і цю вагітність, та 50 жінок із повторними передчасними пологами в терміні 22-28 тижнів.

Адекватність ведення пацієнток оцінювали за спеціальною анкетною, що дало змогу визначити адекватність обстежень після втрати першої вагітності, наявність та повноту прегравідарної підготовки, якість антенатального спостереження.

Отримані результати ще раз підтвердили, що вирішення проблеми невиношування і СВП слід розглядати не тільки у площині оприлюднення наукових розробок, результатів клінічних досліджень, а й з позиції адекватного впровадження напрацювань у клінічну практику.

Серед усіх 150 пацієнток після першого епізоду СВП на момент виписки з лікарняного закладу отримали рекомендації щодо необхідних обстежень 42,7% жінок, рекомендації стосовно бажаного інтервалу до наступної вагітності, застосування методів контрацепції в цей період – тільки 29,3%. При цьому слід зазначити, що не мало значення, в установі якого рівня надання допомоги перебувала пацієнтка, – ЦРЛ, міський чи обласний акушерсько-гінекологічний заклад.

До настання наступної втраченої вагітності серологічні обстеження на перинатальні патогени проведено 77% жінок з викиднями і 46% пацієнток з передчасними пологами в анамнезі. Однак тільки у третині жінок ці обстеження були виконані згідно з існуючими нормативами (дослідження парних сироваток, визначення авідності антитіл), а дослідження стану біоценозу піхви й наявності генітальних інфекцій проведені до наступної вагітності лише у 52,7% випадків. Медико-генетичні консультації після втрати першої вагітності надано тільки третині пацієнток із самовільними викиднями в анамнезі.

Особливо несприятливим є той факт, що навіть у разі виявлення можливих факторів ризику виникнення СВП прекоцепційну підготовку, яка б включала їх усунення, проведено тільки у 30% випадків. Відповідно, планованою наступна вагітність була лише у 12% жінок із самовільними викиднями в анамнезі, 60% пацієнток завагітніли менше ніж через 4-5 місяців після втрати попередньої вагітності.

Безперечно, ми враховуємо той факт, що аналіз адекватності допомоги здійснювали тільки у жінок, які і при цій вагітності мали незадовільний результат, однак виявлення причин повторних втрат вагітності саме в цієї когорти пацієнток може дати змогу напрацювати комплекс організаційно-методичних заходів для зменшення показників невиношування вагітності. Вочевидь, це насамперед має стосуватися контролю виконання існуючих рекомендацій та клінічних протоколів з боку організаторів акушерсько-гінекологічної служби всіх рівнів (у першу чергу – завідувачів жіночих консультацій, гінекологічних та акушерських відділень) із проведенням хоча б один раз на місяць обговорення в колективах реального стану справ і визначенням шляхів покращення надання допомоги пацієнткам із СВП.

Незадоволеність жінок наданою їм консультативно-лікувальною допомогою виявляється в тому, що кожна друга пацієнтка з втратою двох і більше вагітностей в анамнезі за власною ініціативою чи за порадою знайомих або родичів консультувалася більше ніж у трьох різних фахівців із проходженням повторних обстежень у різних лабораторіях і отриманням рекомендацій щодо лікування, що включають, як правило, застосування не менше п'яти медикаментозних засобів.

Заслуговує на увагу і той факт, що при зверненні до лікаря з приводу вагітності всім пацієнткам незалежно від встановлення причини невиношування було призначено

терапію, що передбачала використання прогестагенів, спазмолітиків, кровоспинних засобів, седативних препаратів з моменту візиту.

Серед пацієнток з передчасними пологами в анамнезі з метою взяття на облік з приводу вагітності в терміні 8-12 тижнів гестації звернулися 76% жінок, при цьому половині з них одразу було рекомендовано застосування прогестагенів перорально. Тільки 24% пацієнток були оглянуті в термін 14-15 тижнів вагітності для виключення істміко-цервікальної недостатності, яку було діагностовано у 25% з них з наступним проведенням хірургічної корекції (накладання шва на шийку матки) у стаціонарі.

Ультрасонографічне вагінальне обстеження з метою визначення безсимптомного вкорочення шийки матки в терміні 18-20 тижнів було виконано тільки у 10% вагітних, а за його результатами половині з них призначено мікронізований прогестерон вагінально.

Дослідження стану біоценозу піхви, обстеження на бактеріальний вагіноз проведено у 44% пацієнток з передчасними пологами в анамнезі, однак тільки у разі появи симптомів загрози переривання вагітності у другому триместрі.

Таким чином, отримані результати навіть на такому обмеженому контингенті вагітних свідчать про достатність резервів для подолання проблеми звичного невиношування та ранніх передчасних пологів, а забезпечення можливості народження бажаної дитини в більшості випадків залежить від якості надання допомоги кожній конкретній пацієнтці на всіх етапах її ведення.

## Література

- Вдовиченко Ю.П. Прогнозування перинатальних втрат на сучасному етапі / Ю.П. Вдовиченко, Н.І. Генік // Одеський мед. журнал. – 2004. – № 5. – С. 32-36.
- Веніківський Б.М. Особливості патогенезу невиношування вагітності в терміні 22-28 тижнів / Б.М. Веніківський, Л.А. Жабіцька // Вісник наук. досліджень. – 2006. – № 2. – С. 41-44.
- Лук'янова О.М. Безпечне материнство – важливий профілактичний напрямок в охороні здоров'я матері і дитини / О.М. Лук'янова // Здоров'я жінчини. – 2003. – № 1 (13). – С. 4-9.
- Моїсенко Р.О. Актуальні питання охорони материнства і дитинства в Україні / Р.О. Моїсенко // Здоров'я жінчини. – 2008. – № 4 (36). – С. 64-70.
- Новые аспекты генеза ранних репродуктивных потерь / О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева, С.Ю. Марченко // Журнал акушерства и гинекология-инфо. – 2011. – № 4. – С. 11-16.
- Новые перинатальные факторы риска и их оценка / Н.В. Кузьмина, А.А. Оразмуратов, С.А. Князев и др. // Вестн. РУДН, серия «Медицина». – М., 2008. – № 5. – С. 14-17.
- Перинатальные потери резервы снижения / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Т.М. Бутко // М.: Литтера, 2008. – 199 с.
- Радзинский В.Е. Преждевременные роды / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 16-19.
- Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Дмитрова, И.Ю. Майскова. – М.: Геотар-Медиа, 2009. – 196 с.
- Сидорова И.С. Течение и ведение беременности по триместрам / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: ООО МИА, 2007. – 304 с.
- Современный взгляд на плацентарную дисфункцию у пациенток, страдающих преждевременным прерыванием беременности / Н.П. Веропотвелян, П.Н. Веропотвелян, Н.В. Воленко и др. // Здоров'я жінчини. – 2012. – 31 (67). – С. 68-74.
- Тетрашвили Н.К. Клинико-анамнестический анализ и структура причин привычных ранних потерь беременности / Н.К. Тетрашвили // Врач. – 2008. – № 7. – С. 67-69.
- Щербаков В.И. Преждевременные роды и новые стратегии их коррекции / В.И. Щербаков, Л.И. Еремеева // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 3 (131). – С. 38-44.
- A novel method to identify women at risk for impending preterm birth / O. Turan, E. Funai [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 109. – P. 855-862.
- Black M. Obstetric outcomes subsequent to intrauterine death in the first pregnancy / M. Black, A. Shetty, S. Bhattacharya // BJOG. – 2008. – V. 115(2). – P. 269-724.
- Di Renzo G.C. Safety and efficacy of new drugs in preterm labour / G.C. Di Renzo // Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 2, № 1. – P. 19-24.
- Duckitt K. Recurrent miscarriage / K. Duckitt, A. Qureshi // Clinical Evidence. – 2011. – Vol. 02. – P. 1409-1412.
- Early pregnancy / Editor by R.G. Farquharson, M.D. Stephenson // Cambridge University Press, 2010. – 295 p.
- Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams [et al.] // Lancet. – 2008. – V. 5 (9606). – P. 75-84.
- Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage / E. Jauniaux, R.G. Farquharson, O.B. Christiansen [et al.] // Hum. Reprod. – 2006. – V. 21. – P. 2216-2222.
- Hollier L. Preventing preterm birth: what works, what doesn't / L. Hollier // Obstet. Gynecol. Surv. – 2005. – Vol. 60, № 2. – P. 124-131.
- Holly B.F. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy / B.F. Holly, J.S. Danny // Rev. Obstet. Gynecol. – 2009. – V. 2 (2). – P. 76-83.
- Lawn J. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data / J. Lawn, M. Gravett, T. Nunes // BMC Pregnancy Childbirth. – 2010. – V. 10 (S1).
- Morgan M. Obstetrician-Gynecologists' Screening and Management of Preterm Birth / M. Morgan, R. Goldenberg, J. Schulkin // Obstet. Gynecol. – 2008. – № 112. – P. 35-41.
- Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix / E. B. Fonseca, E. Celik, M. Parra, K. Nicolaides [et al.] // N. Eng. J. Med. – 2007. – Vol. 357 (5). – P. 462-469.
- Progesterone for preventing miscarriage / R. M. Oates-Whitehead [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2007. – Issue 4.
- Recurrent miscarriage / D.W. Branch [et al.] // N. Eng. J. Med. – 2010. – V. 363. – P. 1740-1747.
- Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment / B. Toth, U. Jeschke, N. Roggenhofer [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2010. – V. 2 (2). – P. 76-81.
- Spong C.Y. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth / C.Y. Spong // Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 110 (2 Pt 1). – P. 405-415.
- Steer P. The epidemiology of preterm labour / P. Steer // BJOG. – 2005. – V. 112. – P. 1-3.
- Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage / C. Ticconi, E. Giuliani, M. Veglia [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2011. – V. 66. – P. 452-459.

# Заместительная гормонотерапия симптомов менопаузы: эволюция взглядов

**К настоящему времени накоплено много сведений о том, что дефицит эстрогенов, наступающий в связи с возрастным угасанием функции яичников, не только приводит к появлению у большей части женщин приливов, повышенной ночной потливости и развитию урогенитальной атрофии, снижающих качество жизни, но и к развитию остеопороза, артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, которые представляют собой непосредственную угрозу для жизни. Доказательством связи этих состояний с дефицитом женских половых гормонов служит прежде всего снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (КВЗ) у женщин, применяющих заместительную гормональную терапию (ЗГТ), что установлено в целом ряде эпидемиологических исследований, а также изменение липидного профиля (увеличение атерогенных фракций) у женщин в постменопаузе (по сравнению с пременопаузальным периодом) и обратное его изменение на фоне ЗГТ.**

В 1992 г. Американская коллегия врачей опубликовала руководство, в котором указывалось, что постменопаузальные женщины, перенесшие гистерэктомию и/или имеющие повышенный риск КВЗ, с большой вероятностью получают пользу от профилактической ЗГТ. В последующие годы наблюдался рост назначения ЗГТ не только в США, но и во всем мире. В конце 1990-х гг. долгосрочное применение гормонотерапии в постменопаузе как глобальной стратегии снижения сердечно-сосудистого риска поддерживалась специалистами здравоохранения и СМИ. Такое положительное отношение к ЗГТ сохранялось до июля 2002 г., когда были опубликованы основные результаты первых рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в рамках проекта масштабного проекта WHI (Women's Health Initiative).

В гормональных исследованиях WHI изучали влияние применения эстрогенов в монотерапии (WHI E-alone) и в комбинации с прогестинами (WHI E+P) на риск КВЗ (первичная конечная точка). Дополнительно оценивались эффекты ЗГТ на другие органы и системы (молочную железу, кости), а также на риск тромботических событий. В период 1993-1998 гг. в 40 клинических центрах США в исследование WHI E+P было включено более 16 тыс. женщин в возрасте 50-79 лет (в среднем 63 года). Следует отметить, что это именно та возрастная группа, которая в то время рассматривалась как целевая для назначения ЗГТ. После наблюдения, которое длилось в среднем 5,2 года, в июле 2002 г. Комитет по мониторингу данных и безопасности рекомендовал остановить исследование E+P из-за опасений, что глобальные риски ЗГТ могут перевешивать ее пользу для здоровья. На момент начала исследования повышение риска рака молочной железы (РМЖ) и тромбоемболических событий, связанных с ЗГТ, было ожидаемым, однако предполагалось, что польза в отношении снижения частота КВЗ и, возможно, инсульта полностью оправдывает этот риск. Как и ожидалось, частота инвазивного РМЖ и венозного тромбоза на протяжении исследования WHI E+P была выше у женщин, принимавших ЗГТ, по сравнению с таковой у пациенток, которые принимали плацебо. Приятной находкой стало снижение частоты рака толстой кишки и переломов, но желаемой кардиопротекции, связанной с ЗГТ, исследователи не увидели. Повышение риска инсульта, венозного тромбоза и тромбоемболии легочной артерии склонило чашу весов в сторону «глобального вреда» гормонотерапии, и авторы заключили, что соотношение пользы и риска, наблюдавшееся в исследовании, не поддерживает целесообразность применения комбинированной (эстроген + прогестин)

гормонотерапии для первичной профилактики КВЗ.

В исследовании WHI E-alone 10 тыс. женщин, перенесших гистерэктомию, рандомизировали для получения монотерапии эстрогеном или плацебо. Первичные и вторичные конечные точки были такими же, как и в исследовании WHI E+P. Согласно полученным результатам, повышенный риск инсульта и тромбоемболии перевешивал наблюдавшееся снижение риска переломов. Риск РМЖ при использовании эстрогенов в монотерапии не повышался, однако кардиопротекторные эффекты также не проявлялись, и Национальный институт здоровья США (NIH) в феврале 2004 г. рекомендовал досрочно остановить исследование E-alone на основании «отсутствия суммарной пользы для здоровья, связанной с применением эстрогенов».

## Ограничения исследования WHI

**Выборка пациенток.** Несмотря на то что дизайн исследования разрабатывали эксперты в области статистики, эпидемиологии и клинических исследований, критериям отбора пациенток не было уделено должного внимания. В результате выборка не была в достаточной степени репрезентативной и не соответствовала тому контингенту женщин, для которых обычно рассматривается целесообразность назначения ЗГТ. Так, авторы WHI сообщают, что в исследование включали «здоровых женщин в постменопаузе». Однако при включении в исследование не учитывались такие показатели, как наличие тяжелой АГ (артериальное давление >200/105 мм рт. ст.), переломы в анамнезе, связанные с остеопорозом, РМЖ в анамнезе, включая локализованные и инвазивные формы или маммограммы с отклонениями от нормы, а также проявления КВЗ ранее чем за 6 мес до начала исследования. Возраст пациенток варьировал от 50 до 79 лет (в среднем 63,3 года; 33% — в возрасте 50-59 лет, 45% — в возрасте 60-69 лет, 21% — в возрасте 70-79 лет). Таким образом, 66% участниц были старше 60 лет и 21% — старше 70 лет. При этом 2/3 из них гормональная терапия была назначена впервые. Очевидно, что такой сдвиг в сторону пожилых женщин, впервые принимающих препараты половых гормонов, послужил причиной искажения результатов и занижения положительных эффектов ЗГТ в связи с увеличением частоты возрастных сердечно-сосудистых, тромбоемболических и онкологических патологий. В отношении большой популяции женщин такого возрастного состава наиболее вероятен атеросклероз. Данные исследования подтверждают это предположение. Действительно, инфаркт миокарда отмечен в анамнезе у 1,7%, инсульт — у 0,8%, тромбоемболические

явления — у 0,9%, аортокоронарное шунтирование и чрескожная реваскуляризация — у 1,3%, транзиторные ишемические атаки — у 2,8%, сахарный диабет — у 4,4%, АГ — у 36%, гиперхолестеринемия — у 12,7% участниц.

Комментируя эти данные, главный редактор журнала *Gynecological Endocrinology*, экс-президент Всемирного общества по менопаузе, профессор А. Genazzani отметил следующее: «Несмотря на то что рандомизированное контролируемое исследование является золотым стандартом, сам контингент участниц исследования WHI не был идеальным для получения результатов, которые могли бы дать дополнительную информацию практическим врачам, а миллионам женщин помочь сориентироваться при принятии важных решений относительно сохранения собственного здоровья с возрастом. Результаты исследования WHI в отношении повышения риска РМЖ и КВЗ в таком виде, в каком они были поданы в непрофессиональных СМИ, не могли не испугать женщин».

**Статистические методы.** Помимо выборки пациенток, имеются вопросы и непосредственно к статистической части исследования WHI. Так, в группе ЗГТ исследование в значительной степени не было слепым, главным образом, по причине возобновления кровотечений. При этом разница между группами была существенной. В группе ЗГТ пациенткам было известно, что именно они принимают, в 40,5% случаев, в то время как в группе плацебо — только в 6,8% случаев. Такая разница может постепенно свести на нет все преимущества исследования, первоначально планируемого как рандомизированное двойное слепое, превращая его в неконтролируемое наблюдательное исследование. Невозможность сохранения тайны приводит к искажению результатов, связанных с лишней информированностью, которая сама по себе может объяснить большинство, если не все, значимых результатов исследования. К сожалению, авторам не удалось «очистить» полученные ими результаты от влияния фактора нарушения принципа «слепого» метода, а также эффекта высокой частоты выбывания из исследования и других искажающих факторов.

Хотя при многократном сравнении родственных результатов не требуется проведения корректировки на повторные испытания, такая корректировка необходима, если речь идет о несвязанных между собой результатах, например по РМЖ и ишемической болезни сердца. Непроведение корректировки на повторные испытания по теории вероятности ведет к получению в среднем одного ложноположительного результата на каждые 20 опытов при 5% уровне значимости. В исследовании WHI

определяли семь несвязанных между собой результатов не менее 10 раз каждые 6 месяцев, т.е. было проведено по меньшей мере 70 сравнений. После поправки на повторные испытания количество «значимых» результатов резко сократилось, а показатель повышения риска РМЖ в группе ЗГТ опустился ниже уровня значимости. Выбор авторами одностороннего критерия для оценки гипотезы о неблагоприятном влиянии ЗГТ на сердечно-сосудистый риск становится понятным только в том случае, если допустить, что они определились с методикой статистического анализа позже, уже после того, как стали известны результаты.

**В целом, по словам профессора А. Genazzani, «результаты исследования WHI абсолютно неубедительны, поэтому невозможно дать окончательных рекомендаций, основываясь на данных исследования, участницы которого по своим показателям не имеют ничего общего с контингентом женщин, проходящих лечение в условиях реальной клинической практики».**

## Как изменились подходы к ЗГТ после публикации основных результатов WHI?

**Доза эстрогена.** Связанные с ЗГТ риски для здоровья, выявленные в исследовании WHI, стали стимулом для изучения эффективности и безопасности низкодозированных схем гормонотерапии (схем на основе конъюгированного конского эстрогена или эстрадиола ± прогестин). В итоге было установлено, что применение эстрогенов в дозах, составляющих 1/2-1/4 от доз, использовавшихся в исследовании WHI, ассоциируется с меньшим риском тромбоемболических событий и при этом значительно уменьшает частоту и тяжесть приливов по сравнению с плацебо.

**Прогестинный компонент.** У постменопаузальных женщин, не перенесших гистерэктомию, применение эстрогенов в монотерапии, без прогестерона, ассоциируется с повышением риска гиперплазии и рака эндометрия. На этом основании комбинированная гормонотерапия (т.е. включающая эстроген и гестаген) в настоящее время считается стандартным подходом к ЗГТ у женщин с интактной маткой. В исследовании WHI E+P постоянный прием прогестина в сочетании с эстрогеном нивелировал повышение риска рака эндометрия, однако наблюдалось парадоксальное повышение риска инвазивного РМЖ. Интересно, что количество новых случаев РМЖ в группе монотерапии эстрогеном (WHI E-alone) было даже ниже, чем в группе плацебо. В целом эти данные позволяют предположить, что причинная патофизиологическая роль в развитии ЗГТ-ассоциированного РМЖ принадлежит метилксепрогестерона ацетату (МПА) — прогестину, который использовался в исследовании WHI E+P.

Исследования на приматах показали, что МПА может ослабить защитное антиатерогенное действие эстрогенов и их благоприятный эффект на вазодилатацию. Частично это может объясняться глюкокортикоидным эффектом МПА, в результате которого активируются рецепторы тромбина в стенках

артерий. В отличие от МПА натуральный прогестерон обладает слабой антиминералокортикоидной активностью. В исследовании REPI отмечено увеличение АД у женщин, получавших конъюгированный эстроген в сочетании с МПА уже в течение первого года применения, в то время как у пациенток, получавших эстроген в сочетании с натуральным прогестероном, повышение АД не отмечалось. Другой гестаген, который не повышает АД, — дидрогестерон, являющийся D-изомером прогестерона и не обладающий эстрогенными и андрогенными свойствами. Дидрогестерон является метаболически нейтральным гестагеном, другими словами, не влияет на обменные процессы и сердечно-сосудистую систему. Более того, показано благоприятное влияние дидрогестерона на все компоненты метаболического синдрома — ожирение, АГ, дислипидемию и нарушения углеводного обмена. Несмотря на сходство с эндогенным прогестероном по молекулярной структуре и фармакологическим свойствам, дидрогестерон эффективен в более низких дозах при пероральном применении по сравнению с прогестероном.

Таким образом, натуральный прогестерон и дидрогестерон нейтральны и, соответственно, наиболее безопасны в отношении развития РМЖ при ЗГТ в постменопаузе. Более того, в исследовании E3N показано снижение заболеваемости РМЖ на фоне применения препарата комбинированного препарата, содержащего эстрадиол и дидрогестерон.

Другие гестагены с андрогенным (норэтистерона ацетат, МПА) и антиандрогенным эффектом (ципротерона ацетат) ассоциировались с увеличением относительного риска РМЖ в пределах 1,48-2,57. Использование чистых эстрогенов также увеличивало этот показатель до 1,32.

Схема ЗГТ. Учитывая более высокую частоту аменореи, непрерывная комбинированная схема ЗГТ, применявшаяся в исследовании WHI E+P, на первый взгляд, казалась более предпочтительной по сравнению с циклическими схемами, для которых более вероятно прорывное кровотечение. Тем не менее повышение риска РМЖ в исследовании WHI E+P послужило поводом для более глубокого изучения данной проблемы. На сегодня считается, что непрерывный прием прогестагена в составе ЗГТ является нефизиологичным, и следует применять циклический режим у женщин в возрасте до 50 лет и отсутствием менструации более 6 месяцев. Непрерывный прием прогестагена в составе ЗГТ применяется у женщин с отсутствием менструации более 1 года (стойкая менопауза).

#### Уроки исследования WHI: эволюция взглядов на ЗГТ

В первые 5 лет после публикации первых результатов WHI информация о ЗГТ, размещаемая в СМИ, в том числе в таких авторитетных журналах, как JAMA и The Lancet, носила преимущественно негативный характер, и сложилось общее мнение, что дни постменопаузальной гормонотерапии сочтены. Неудивительно, что существенно сократилось количество женщин, которым назначалась ЗГТ, и многие пациентки, находившиеся на гормонотерапии, отказались от нее.

Такая ситуация сохранялась до апреля 2007 г., когда в JAMA были опубликованы результаты очередного анализа

WHI, посвященного влиянию ЗГТ на сердечно-сосудистый риск. Выяснилось, что у женщин, начавших получать ЗГТ в первые 10 лет менопаузы, риск ишемической болезни сердца в действительности снижился (относительный риск 0,76). При этом у пациенток, которым ЗГТ была назначена спустя 10-19 и >20 лет после менопаузы, отмечалось небольшое повышение риска (ОР 1,10 и 1,28 соответственно). Также было установлено, что у женщин в возрасте 50-59 лет, получавших ЗГТ, общая смертность была на 30% ниже по сравнению с их сверстницами, принимавшими плацебо. На основании этих результатов была выдвинута концепция «окна возможностей». Эксперты Международного общества менопаузы (IMS) сделали заявление о том,

что первичные результаты исследования WHI были ошибочно экстраполированы на всю популяцию постменопаузальных женщин. Даже некоторые исследователи WHI согласились с тем, что изначальная интерпретация результатов неоправданно внушила страх перед ЗГТ целому поколению женщин.

Тем не менее в 2011 г. применение ЗГТ среди женщин в возрасте 40-59 лет сократилось до 8% по сравнению с 30% в 2000 г. При этом основной (но не единственной) причиной отказа от начала или продолжения ЗГТ называлась пресса. Согласно опросам, женщины все еще переживали относительно рисков ЗГТ и склонялись к использованию альтернативных методов с недоказанной эффективностью

и безопасностью (витаминовой, фитопрепаратов) или переживали симптомы менопаузы без какого-либо лечения. Большинство женщин считали, что риски ЗГТ (прежде всего РМЖ) преобладают над ее полезными эффектами.

Чтобы изменить ситуацию, в ноябре 2012 г. Международное общество менопаузы (IMS) организовало совещание с участием представителей Американского общества по репродуктивной медицине, Азиатско-Тихоокеанской Федерации по менопаузе, Эндокринологического общества (The Endocrine Society), Европейского общества по менопаузе и андропаузе (The European

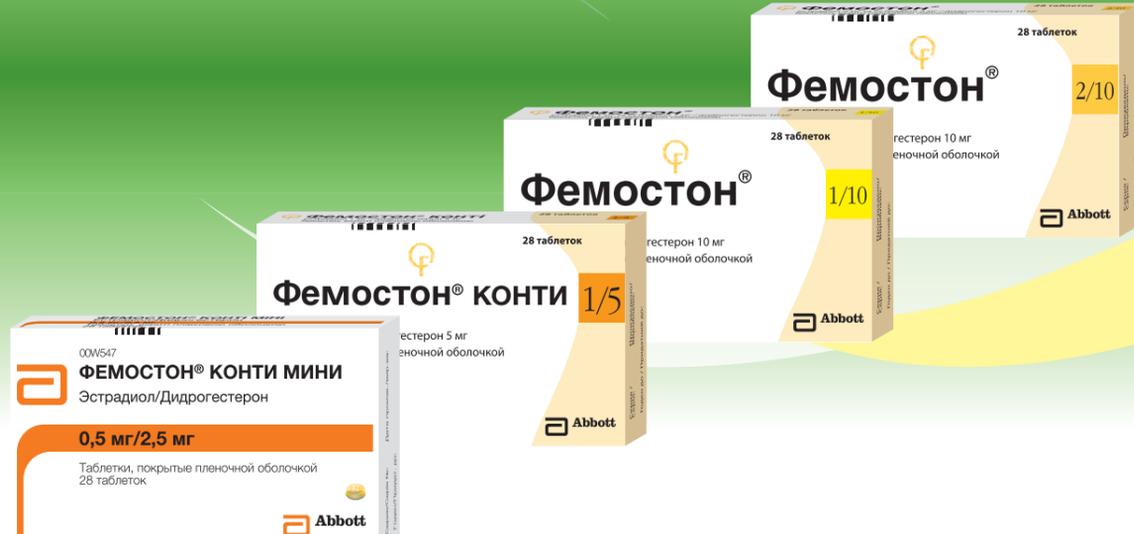
Продолжение на стр. 20.



# Фемостон®

Эстрадиол/Дидрогестерон

- Устраняет симптомы менопаузы у женщин<sup>1</sup>
- Снижает частоту всех переломов костей<sup>2, 3</sup>
- Улучшает качество жизни<sup>4</sup>



**Краткая информация о препаратах ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ**

**ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ.** Регистрационные удостоверения. № UA/4836/01/01, № UA/4836/01/02, UA/4837/01/01 от 13.07.11. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Регистрационное удостоверение. № UA/13464/01/01 от 13.02.14. **ФЕМОСТОН®.** Состав. Таблетка эстрадиола: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг; таблетка эстрадиола/дидрогестерона: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг, дидрогестерона 10 мг. **ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Состав. 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 0,5 мг, дидрогестерона 5 или 2,5 мг. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. **Комбинированные препараты, содержащие гестагены и эстрогены для последовательного применения.** Код АТС G03F B08. **Показания.** **ФЕМОСТОН®.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, у женщин в постменопаузальный период не ранее, чем через 6 месяцев с момента последней менструации. **Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза.** **ФЕМОСТОН® КОНТИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. **Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных средств для профилактики остеопороза.** **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. **Противопоказания.** Диагностированный в прошлом или подозреваемый рак молочных желез; диагностированные в прошлом или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например рак эндометрия); установленные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования; вагинальные кровотечения неясного генеза; нелеченная гиперплазия эндометрия; имеющаяся венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий) или венозная тромбоэмболия в прошлом; известные тромфилические расстройства (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина); активные или недавние тромботические заболевания артерий (например, стенокардия, инфаркт миокарда); острые заболевания печени, а также наличие заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; известная гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата; порфирия. **Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. Эстроген принимают постоянно. Прогестаген добавляют последовательно в течение последних 14 дней 28-дневного цикла. Лечение начинается с приема одной таблетки, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола, 1 раз в сутки, ежедневно в течение первых 14-ти дней 28-дневного цикла; после чего в течение следующих 14 дней принимают по 1 таблетке, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, 1 раз в сутки, как указано на 28-дневной календарной упаковке. После окончания 28-дневного цикла следует сразу же начинать новый цикл. **ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** следует принимать без перерывов между упаковками. Для начала и продолжения лечения постменопаузальных симптомов необходимо назначать минимальные эффективные дозы в течение минимального периода времени. **Побочные реакции.** В клинических исследованиях и в постмаркетинговый период сообщалось о побочных эффектах терапии со следующей частотой: чаще >1/100, <1/10, нечасто >1/1000, <1/100, редко >1/10000, <1/1000, очень редко <1/10000, в том числе отдельные сообщения. Частые: головная боль, мигрень, тошнота, боль в животе, метеоризм, судороги в нижних конечностях, боль/чувствительность молочных желез, метроррагия и кровянистые выделения в постменопаузе, боль в области таза, астеня, уменьшение или увеличение веса тела. Особенности применения. Для лечения симптомов, связанных с постменопаузой, ЗГТ следует начинать только при наличии таких симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо проводить тщательный анализ рисков и пользы, как минимум, ежегодно, и ЗГТ целесообразно продолжать, только если польза превышает риск. **Доказательства относительно рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, ограничены.** Однако, благодаря низкому уровню абсолютного риска соотношение преимуществ и рисков у женщин молодого возраста может быть более благоприятным, чем у старших женщин. Причины для немедленного прекращения терапии. Терапию необходимо прекратить в случае выявления противопоказаний, а также в следующих ситуациях: появление желтухи или нарушения функции печени; значительное повышение артериального давления; появление впервые мигреноподобной головной боли; беременность. **ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** не относятся к средствам контрацепции. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Сообщить в «Абботт Лабораториз ГмбХ» о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество препарата Вы можете по телефону (круглосуточно): в Украине (и странах СНГ) +380 44 498 6080; в Республике Беларусь +375 17 256 7920, в Республике Узбекистан +998 71 129 0550.

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.  
2. Адаптировано: В.П. Сметник. Остеопороз и остеопатии//Медицинский научно-практический журнал. 1998. № 2.  
3. Адаптировано: Г.Т. Суиш, В.П. Сметник. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе//Изд-во «Литера», г. Ярославль, с. 42.  
4. Адаптировано: Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health//Climacteric 2013;16:316-337.

За дополнительную информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жиланская, 110. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.



**Abbott**  
A Promise for Life

PR-UA-FEM-06(04/14)

# Заместительная гормональная терапия симптомов менопаузы: эволюция взглядов

Продолжение. Начало на стр. 18.

Menopause and Andropause Society), Международного фонда по остеопорозу (The International Osteoporosis Foundation) и Североамериканского общества по менопаузе (The North American Menopause Society) и других заинтересованных медицинских ассоциаций с целью достижения глобального консенсуса по использованию ЗГТ. В результате этого совещания было разработано Глобальное консенсусное заявление (Global Consensus Statement), поддержанное всеми вышеупомянутыми организациями. Ниже представлены некоторые положения данного документа.

• Назначение ЗГТ должно быть частью глобальной стратегии, включающей рекомендации в отношении образа жизни, диеты, физических нагрузок, потребления безопасных уровней алкоголя и отказа от курения для поддержания здоровья женщин в перименопаузе и в постменопаузе.

• ЗГТ должна быть индивидуализованной и подбираться с учетом имеющихся симптомов и потребности в профилактике, данных персонального и семейного анамнеза, результатов обследования, предпочтений и ожиданий пациентки.

• Выбор менопаузальной гормональной терапии – индивидуальное решение с точки зрения качества жизни и приоритетов здоровья в целом, учитывающее также персональные факторы риска, такие как возраст, длительность менопаузы и риск венозной тромбозной болезни, инсульта, ишемической болезни сердца и РМЖ.

• ЗГТ назначается при наличии четких менопаузальных признаков или симптомов эстрогенного дефицита.

• Эстрогены в качестве системной монотерапии могут применяться только у женщин, перенесших гистерэктомию; в ином случае требуется добавление дидрогестерона или иного прогестагена для защиты эндометрия.

• Нет никаких причин для произвольного ограничения продолжительности ЗГТ. Данные, полученные в ходе WHI и других исследований, в основном свидетельствуют в поддержку безопасного использования терапии по крайней мере в течение 5 лет у здоровых женщин, начавших ее до 60 лет. Длительное использование терапии свыше этого 5-летнего окна приемлемо и должно основываться на индивидуальном профиле пользы и риска конкретной женщины.

• ЗГТ остается наиболее эффективной терапией умеренных и тяжелых менопаузальных симптомов и обладает наибольшими преимуществами у женщин моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы. Другие связанные с менопаузой симптомы (артралгии, мышечные боли, депрессия, нарушение сна, вагинальная атрофия) также могут улучшаться при использовании ЗГТ.

• Данные рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований представляют убедительные доказательства, что терапия эстрогенами в стандартной дозе снижает риск ишемической болезни сердца и общую смертность у женщин моложе 60 лет и в течение 10 лет постменопаузы.

• ЗГТ обеспечивает эффективную профилактику связанных с остеопорозом переломов у женщин с повышенным риском в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы.

• Здоровые женщины моложе 60 лет не должны быть чрезмерно обеспокоены профилем безопасности ЗГТ, если есть показания для ее использования. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что для большинства женщин потенциальная польза перевешивает потенциальные риски при условии, что есть показания и терапия начата в ранней постменопаузе.

• Результаты крупного европейского наблюдательного исследования показали, что дидрогестерон, используемый в комбинации с эстрадиолом, может быть связан с лучшим профилем безопасности в отношении РМЖ по сравнению с применением других прогестинов. Выполненное в Финляндии исследование также не выявило увеличения риска при использовании ЗГТ, включающей дидрогестерон, по крайней мере в течение 5 лет использования по сравнению с другими прогестагенами, которые ассоциировались с повышением риска.

## Заключение

Исследования, проведенные за последнее десятилетие, оказали значительное влияние на стратегии ЗГТ у женщин в постменопаузе. После публикации первичных результатов исследования WHI было проведено множество дополнительных анализов, которые позволили лучше понять благоприятные эффекты и риски, связанные с гормонотерапией. Несмотря на определенные разногласия, ведущие мировые эксперты сегодня сходятся в трех основных вопросах, касающихся ЗГТ в постменопаузе: *кому показана ЗГТ* – здоровым и относительно молодым (до 60 лет) женщинам в перименопаузе, женщинам с ранней менопаузой; *когда начинать ЗГТ* – в первые 10 лет менопаузы и *что назначать для ЗГТ* – низкодозированные эстроген-гестагенные препараты в циклическом режиме, при этом в качестве эстрогенного компонента следует применять эстрадиол или эстриол (вместо конъюгированного конского эстрогена), а гестагенный компонент должен быть представлен безопасным прогестином, таким как дидрогестерон. Выбор стратегии ведения проявлений постменопаузы должен основываться на тяжести симптомов, индивидуальном профиле риска женщины с учетом сопутствующих заболеваний, персонального и семейного анамнеза, а также на предпочтениях самой пациентки. Доказанные положительные эффекты ЗГТ включают позитивное влияние на урогенитальные нарушения и атрофические процессы всех эстрогензависимых слизистых оболочек; благоприятное влияние на соединительную и мышечную ткань, кожу; снижение частоты переломов и повышение качества жизни.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Алина Кобаева**



# Железо-индуцированная характерное наблюдение

Пероральные препараты сульфата железа широко используют в лечении железодефицитной анемии (ЖДА), при этом чаще всего назначают сульфат железа в таблетках. Несмотря на то что отравление солями железа в случае передозировки, сопровождающееся некрозом слизистой и структурной деформацией, хорошо описано в литературе, такие случаи возникают редко. Менее выраженное поражение слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне приема препаратов железа в стандартных дозах не является широко признанным. Между тем многие пациенты на фоне приема пероральных препаратов железа жалуются на диспепсию и тошноту, которые они связывают с приемом таблеток. Такие симптомы могут снизить приверженность к лечению. За последние годы патологи стали уделять более пристальное внимание наличию железа в биопсийных образцах слизистой из верхних отделов ЖКТ, о чем свидетельствует анализ большого числа случаев, представленный Abraham et al. в 1999 г., и описание еще двух менее крупных серий наблюдений в 2006 г. В этих сериях характер отложения железа варьировал от сопутствующего гемохроматоза до заболевания печени на фоне приема препарата сульфата железа в таблетках.

За последние несколько лет при анализе биопсийных образцов все чаще выявляют случаи отложения железа в слизистой оболочке ЖКТ. Наша основная цель состоит в том, чтобы определить частоту железоассоциированной патологии у пациентов, проходящих обследование по поводу ЖДА, большинство из которых принимает пероральные препараты сульфата железа. Кроме того, поставлена цель документально подтвердить случаи железо-ассоциированной патологии верхних отделов ЖКТ, диагностированной в нашем госпитале за период с 1999 по 2006 год, связать их с клиническими наблюдениями и указаниями на предшествующую терапию железом, а также описать морфологию железо-индуцированной патологии. Данная работа представляет собой крупнейшую серию наблюдений, среди опубликованных на сегодняшний день, в которых проводили анализ железоиндуцированной патологии верхних отделов ЖКТ.

## Популяция пациентов и методы

В проспективное исследование неизбирательно включали пациентов с ЖДА, которым проводили эндоскопию верхних отделов ЖКТ в рамках планового обследования в периоде с ноября 2005 по июль 2006 года. У этих больных также были взяты биопсийные образцы слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в рамках планового обследования. В нашей практике обязательно проводится биопсия участков с видимой патологией. В ретроспективной части приводятся заключения патологов из Медицинского центра Квинс в Ноттингеме с целью выявления случаев возможного отложения железа за период с 1999 по 2006 год.

Срезы для каждого случая повторно просматривали два патолога с целью определения локализации и характера отложения железа и описания сопутствующей патологии. Был классифицирован характер отложения железа на четыре типа (табл. 1). Гистологическая картина каждого из этих типов показана на рисунке.

А. Язва пищевода с признаками кристаллического железа, покрывающего поверхность (тип А), и гемосидерина в грануляционной ткани (тип В) (окраска гематоксилином и эозином, ГЭ)

В. Биопсийный образец слизистой желудка с поверхностным отложением железа (тип А) и фоновым реактивным гастритом (окраска ГЭ)

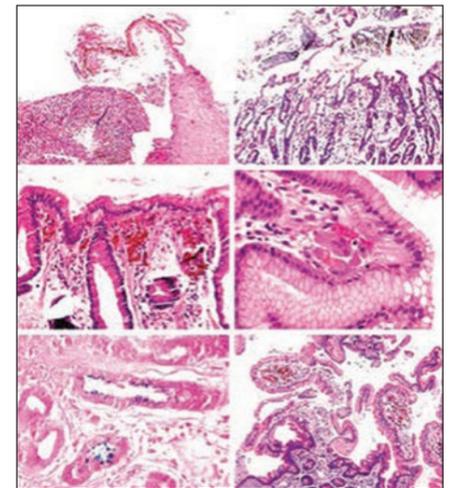


Рис. Типы отложения железа

С. Биопсийный образец слизистой желудка с гемосидерином в собственной пластинке слизистой (тип В) (окраска ГЭ)

Д. Биопсийный образец слизистой желудка с более слабо выраженным очаговым отложением железа, окруженным гигантскими клетками инородных тел (окраска ГЭ)

Е. Окраска прусским синим по Перлсу, выявляющая железо (синий цвет) в железистом эпителии (тип С)

Ф. Биопсийный образец слизистой ДПК с наличием гемосидерина в гистиоцитах в кончиках ворсинок эпителия (тип D) (окраска ГЭ).

Таблица 1. Типы отложения железа		
Тип	Название	Описание
A	В просвете	Железо откладывается в кристаллической форме, часто в виде полоски, над интактным или эрозированным эпителием
B	В собственной пластинке слизистой (lamina propria)	Гранулярное железо находится, обычно в больших количествах, внутри собственной пластинки слизистой оболочки и/или грануляционной ткани, в сочетании с выше расположенным интактным или изъязвленным эпителием
C	В эпителии	Железо в железистых или поверхностных эпителиальных клетках
D	В ретикуло-эндотелиальной ткани	Железо в гистиоцитах внутри

П. Кайе, К. Абдулла, Дж. Вуд, П. Джеймс, С. Фолей, К. Рагунат, Дж. Атертон, Великобритания

# патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта: у пациентов, получающих пероральную терапию препаратами железа

Все случаи были первоначально выявлены при окрашивании ткани ГЭ и затем были подтверждены при окрашивании прусским синим по Перлсу.

При анализе медицинской документации пациентов была извлечена подробная информация о лечении, гистологических показателях, связанных с заболеванием, а также уточнены результаты эндоскопии.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS 14 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Достоверность различий устанавливали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и критерия t для возрастного распределения.

## Результаты

### Проспективная серия наблюдений

В исследование было включено 160 случайно отобранных пациентов (средний возраст 71 год, межквартильный диапазон (МКД) 56-80 лет, 38% — лица мужского пола), прошедших эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ в период с ноября 2005 по июль 2006 года. У 15 больных в биопсийных образцах из верхних отделов ЖКТ было выявлено железо на срезах, окрашенных ГЭ.

Эти пациенты входили в группу из 93 человек с документально подтвержденной пероральной терапией препаратами сульфата железа на момент проведения эндоскопии. Таким образом, отложения железа, видимые при окраске по ГЭ, отмечались у 16% участников, которые, по данным документации, получали пероральные препараты железа. Ни у одного из пациентов, которым, насколько нам было известно, не были назначены препараты железа, признаков отложения железа в слизистой ЖКТ выявлено не было.

Из 15 больных с отложением железа у 6 человек при эндоскопическом исследовании наблюдались эрозии слизистой. Их частота была выше, чем у пациентов без отложения железа (у 14 больных из 141) ( $p < 0,01$ ).

Группы пациентов с отложением железа и без него достоверно не отличались по возрасту, полу, приему аспирина

и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или степени воспаления или атрофии. Тем не менее частота применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) была достоверно выше у участников с отложением железа (8 из 13 человек, по сравнению с 40 из 123 больных без отложений железа,  $p = 0,037$ ).

### Пациенты, выявленные при анализе заключений патолога

На основании анализа заключений патолога ретроспективно было выявлено еще 44 больных. Просмотрели заключения биопсийных исследований пищевода, желудка и ДПК, проведенных за период с 1999 по 2006 год, в которых встречался код пигментации или гемосидероза. Кроме того, в базе данных, позволяющей проводить поиск по словам, за период с 1999 по 2002 год также выбрали все случаи с заключениями, указывающими на наличие гемосидерина, железа, гемосидероза или пигмента. В результате такого поиска всего было выявлено 59 участников (средний возраст 72 года, МКД 60-82, 69% женщин), у которых в сумме имелось 64 участка отложения железа. Так как это характерно для пожилых, у данных пациентов отмечалась высокая частота сопутствующих заболеваний (табл. 2). В течение периода исследования наблюдалось увеличение частоты установления диагноза отложения железа, возможно в связи с более пристальным вниманием к данной нозологии среди патологов в нашем отделении.

### Клинические показания, лечение препаратом сульфата железа и прием аспирина/НПВП

При ретроспективном анализе в группе из 44 больных у 28 человек основным показанием для проведения эндоскопии ЖКТ была анемия, у 5 — желудочно-кишечное кровотечение, у 3 — дисфагия, у остальных — различные другие показания. В проспективной серии у всех 15 пациентов первичным показанием для исследования служила анемия, поскольку она была определяющим критерием для отбора этих больных в исследование.

Анализ медицинской документации показал, что 98% пациентов (58/59) перед проведением эндоскопического исследования принимали пероральный препарат сульфата железа. У одного больного точные данные о назначениях не были доступными, однако у него уровень гемоглобина составлял 7,7 г/дл, и ему проводили переливания крови, в связи с чем он, вероятно, также получал препарат железа.

В подгруппе из 52 пациентов с подтвержденным приемом препарата железа 51 человеку назначали препарат сульфата железа в разных дозах. Как и следовало ожидать, у большинства больных отмечалась анемия (54/59, 91,5%). Тем не менее из 38 пациентов с измеренным уровнем ферритина у 8 имелись очень высокие уровни ферритина, часто в сочетании с нормальным или высоким средним объемом эритроцита, и еще

у 11 уровень ферритина был в норме ( $> 50$  мкг/л). Из 59 больных с отложением железа 29 человек (49%) принимали НПВП или аспирин. Тем не менее в данной популяции прием этих препаратов не был связан с язвой или эрозией. В подгруппе из 31 пациента с гистологически подтвержденной язвой/эрозией в верхних отделах ЖКТ 18 больных (58%) принимали аспирин/НПВП, что по частоте достоверно не отличалось от группы пациентов без эрозий (41%) (11 из 27 участников).

### Результаты эндоскопии

Заключения эндоскопии были получены для всех пациентов: у 11 больных патологии выявлено не было, у 29 имелись указания на наличие эрозий или язв. Из них 26 соответствовали гистологическим эрозиям/язвам и 3 случая эрозий не были подтверждены при гистологическом исследовании.

В 5 случаях были описаны мелкие полипозные области, совпадающие с участком отложения железа в слизистой желудка. В 8 случаях имелось заключение о генерализованном гастрите и 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».

### Результаты гистологического исследования

Все случаи были выявлены при рутинном окрашивании ГЭ. В подгруппе из 15 пациентов проспективной серии у 7 человек отложение железа было обнаружено в антральном отделе, у 7 — в теле желудка и еще у 1 человека в ДПК, отложенный в пищеводе ни у кого выявлено не было.

Во всех случаях при биопсии желудка и пищевода было обнаружено кристаллическое железо на поверхности слизистой оболочки (тип А) и/или гранулярное отложение в собственной пластинке слизистой или грануляционная ткань (тип В). Железо в этой локализации легко обнаруживали с помощью окраски ГЭ, если патологи знали о значении данного признака. Хотя во многих случаях также отмечалось отложение железа в эпителии (тип С), оно редко привлекало внимание при окраске ГЭ, его проще было выявить с помощью окрашивания по Перлсу. Характер отложения железа в биопсийных образцах ДПК был совершенно другим. При этом железо обычно обнаруживалось в составе скоплений окрашенных в коричневый цвет гистиоцитов в контактах ворсинок (тип D), как в сочетании с окрашиванием эпителия, так и без него. 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 высоко достоверное различие по показаниям к проведению эндоскопии в случаях с отложением железа в пищеводе, по сравнению с остальной группой. Анемия была первичным показанием в 43 из 52 случаев анализа слизистой антрального отдела, тела желудка и ДПК и ни в одном из 7 случаев анализа слизистой пищевода ( $p < 0,001$ ), для которых показание было обычно связано 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 участка. Во всех случаях анализа в 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.

### Обсуждение

Токсичное действие железа на слизистую ЖКТ было признано много лет назад, в основном на основании изучения случаев передозировки препаратами сульфата железа. Механизм повреждения, вероятно, опосредуется выработкой свободных радикалов кислорода, которые приводят к цитопатическому эффекту и тканевому некрозу, если концентрации железа локально превосходят нормальный энергозависимый механизм абсорбции. В связи с этим вызывает удивление тот факт, что токсическое действие железа в терапевтических дозах слишком долго не принималось во внимание, если не считать отдельных сообщений о патологии, вызванной приемом таблеток препаратов сульфата железа.

Тем не менее патология верхних отделов ЖКТ, связанная с приемом таблеток сульфата железа, все чаще признается патологами — за последние 10 лет были опубликованы анализы четырех серий наблюдений. Вместе с тем гастроэнтерологи обычно не придают должного значения терапии препаратами железа как потенциальной причине развития

Продолжение на стр. 22.

Заболевание	Количество случаев
Ишемическая болезнь сердца / Заболевание периферических артерий	20
Заболевание соединительной ткани (коллагеноз)	11
Хроническая обструктивная болезнь легких	3
Хроническая почечная недостаточность	3
Заболевание печени	3
Воспалительное заболевание кишечника	2
Рак	6
Целиакия (глутеновая энтеропатия)	1
Сахарный диабет	6
Нет	10

П. Кайе, К. Абдулла, Дж. Вуд, П. Джеймс, С. Фолей, К. Рагунат, Дж. Атертон, Великобритания

## Железо-индуцированная патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта: характерное наблюдение у пациентов, получающих пероральную терапию препаратами железа

Продолжение. Начало на стр. 20.

патологии верхних отделов ЖКТ. Все это становится еще более важным, если учесть способность пероральных препаратов сульфата железа вызывать поражение верхних отделов ЖКТ у значительного числа пациентов.

Был разработан альтернативный, менее токсичный препарат железа — железа (III) гидроксид полимальтозат, первый европейский препарат, частота побочных эффектов которого заметно снижена по сравнению с препаратами сульфата железа.

Хотя проблема железо-индуцированной патологии верхних отделов ЖКТ получает все большее признание, проспективных данных очень мало. В одном из исследований 14 здоровых добровольцев принимали сульфат железа в таблетках в течение двух недель. У 2 пациентов были обнаружены эрозии в антральном отделе, однако положительных гистологических признаков выявлено не было. Эти добровольцы были молодыми, не имели сопутствующих заболеваний и не принимали одновременно других препаратов. В одном из проспективных исследований при анализе 500 эндоскопий было выявлено 18 случаев поражения слизистой ЖКТ (3,6%), из которых 6 возникли на фоне приема перорального препарата сульфата железа и еще в 3 случаях имелось распространенное отложение железа в железистом слое (тип С в настоящем исследовании).

В отличие от других серий, авторы выявляли случаи поражения слизистой ЖКТ сульфатом железа путем окрашивания всех биопсийных образцов желудка с помощью прусского синего по методу Перлса. Они специально обратили внимание на то, что в большинстве случаев железо было сложно обнаружить при окраске только ГЭ, в связи с чем установлено, что в ряде этих случаев имелся другой феномен, чем тот, который наблюдался в нашем и других исследованиях. Это может объяснять слабую зависимость, которую они обнаружили в связи с предшествующим приемом препаратов сульфата железа в таблетках.

В исследовании Abrahams et al. была добавлена проспективная часть, позволившая выявить 12 случаев отложения железа из общего числа 1300 эндоскопий верхнего отдела ЖКТ (0,9%) за период 6 месяцев. В отличие от этого, нами была ограничена проспективная оценка пациентами, которые обследовались в связи с железодефицитной анемией, и наше исследование является первым в соответствующей популяции больных, в котором проводился анализ распространенности отложений железа и сопутствующей патологии, обнаруживаемой с помощью рутинного гистологического исследования. В группе наших пациентов, обследованных в связи с ЖДА, в биопсийных образцах из верхних отделов ЖКТ отложение железа с помощью рутинного исследования с окраской по ГЭ удалось выявить у 9,3% больных. Все пациенты с отложением железа в слизистой принимали внутрь препараты железа, а среди лиц,

получавших препараты железа, отложения были выявлены в 16% случаев. Таким образом, очевидно, что в этой группе пациентов отложение железа весьма распространено.

Наша ретроспективная серия наблюдений является крупнейшим опубликованным исследованием железо-индуцированной патологии верхних отделов ЖКТ. Первый анализ серии наблюдений был опубликован Ecksteen и Symons в 1996 г. При этом было описано 9 больных с отложением железа в пищеводе и желудке. Наша серия случаев, возможно, наиболее сопоставима с серией наблюдений Abraham et al., в которой было ретроспективно изучено 36 пациентов и, как и в нашем исследовании, описано частое сочетание приема препарата сульфата железа с наличием язвы или эрозии.

В нашем исследовании процент случаев сочетания приема препарата железа с эрозией был меньше, чем в указанной работе (52 и 83% соответственно). Интересно то, что в нашей серии отмечалось выраженное различие по частоте железо-индуцированной патологии в разных участках верхних отделов ЖКТ. Так, при анализах слизистой пищевода отложения железа практически всегда ассоциировались с язвой, при анализах слизистой желудка такая патология отмечалась в 63% случаев, однако при анализах ДПК подобных нарушений выявлено не было. Представляет интерес характер отложения гемосидерина в ДПК в макрофагах на кончиках ворсинок слизистой (тип D). Только у 1 из 8 этих пациентов имелся низкий уровень ферритина, у 5 из 8 человек он был высоким.

У ряда участников наблюдались другие заболевания, такие как ревматоидный артрит и почечная недостаточность, которые могли внести вклад в развитие анемии. Вероятно, что у многих таких пациентов в действительности скорее имелась перегрузка железом, чем дефицит железа, и у них не было показаний к применению таблеток препаратов сульфата железа. Этот паттерн поражения сродни псевдомеланозу ДПК, термину для эндоскопически видимой, пятнистой пигментации ДПК. В предыдущих описаниях случаев и очень малых сериях наблюдений его связывали с гипертензией, приемом лекарств и системным заболеванием. Однако в крупнейшем и наиболее убедительном анализе 9 случаев он был связан с больными хронической почечной недостаточностью, получающими пероральные препараты сульфата железа. Это подтверждает несоответствие наших результатов, что может указывать на неоправданную терапию пероральным препаратом сульфата железа у пациентов с анемией, связанной с хроническим заболеванием.

Патологические изменения были классифицированы на 4 типа, и описана сопутствующая патология, в частности в слизистой желудка. В ряде предыдущих серий были предприняты попытки подобных классификаций. В работе Haig и Dgiman утверждалось, что случаи с эрозиями в сочетании с поверхностным

кристаллическим железом обусловлены повреждением в результате непосредственного воздействия таблеток сульфата железа, тогда как отложение железа в собственной пластинке и кишечных железах является случайной находкой и/или маркером перегрузки железом. Более вероятно, что, помимо редких случаев сидероза желудка в связи с гемохроматозом, основное различие между этими двумя типами связано с наблюдением за одним и тем же патологическим процессом, но на разных фазах.

В начальной стадии лечения железом покрывает поверхность слизистой оболочки, иногда вызывая эрозии или язвы (тип А). По мере того как слизистая заживает и эпителий регенерирует, гемосидерин будет оставаться под собственной пластинкой и иногда захватываться окружающими железами (тип В). Данный признак вовсе не указывает на системную перегрузку железом. Ситуация в ДПК может быть другой, острые эрозии в этой области, очевидно, возникают реже. Здесь скопления загруженных гемосидерином гистиоцитов в кончиках ворсинок (тип D) могут четко указывать на системную перегрузку, однако такой характер поражения выражено отличается от более хаотичного и фокального отложения железа в собственной пластинке в биопсийных образцах слизистой желудка.

В нескольких сериях наблюдений была описана сопутствующая патология в слизистой желудка. В работе Abraham et al. у 51% пациентов имелась сопутствующая патология, в том числе нарушения моторики, такие как замедленное опорожнение желудка, прием лекарств и гистологические признаки, в частности гастрит, вызванный *Helicobacter*, химический гастрит или цитомегаловирусная инфекция, которые могли внести вклад в повреждение слизистой оболочки. В нашей серии наблюдений реактивный гастрит очень часто выявлялся в биопсийных образцах слизистой желудка. Кроме того, у некоторых пациентов имелся атрофический гастрит и инфекция *Helicobacter*.

Маловероятно, что эти состояния способствовали отложению железа. Скорее всего, отложение железа могло вызвать реактивный гастрит как ответ на химическое раздражение. В то же время многие наши пациенты были в пожилом возрасте и имели сопутствующие заболевания, получали множество препаратов, в связи с чем эти факторы могли нарушить моторную функцию ЖКТ, делая больных более подверженными местным эффектам железа и других раздражителей. Вопрос о том, является ли железо-ассоциированная патология действительно первичным событием или всего лишь отражает включение железа в существующие повреждения, окончательно не решен. Хотя последнее, очевидно, может быть верным в ряде случаев, особенно в крупных доброкачественных или злокачественных язвах. Во многих случаях гистологические проявления с кристаллическим железом, покрывающим только поверхностные эрозии, и реактивными изменениями в эпителии

являются весомым аргументом в пользу отложения железа как первичного события.

Хотя многие пациенты в нашей серии наблюдений принимали НПВП и аспирин, не было выявлено значимого различия по частоте железо-ассоциированных эрозий и язв между этими больными и теми, кто не принимал данные препараты, что делает применение этих средств маловероятным объяснением большинства эрозий в указанных условиях.

Более того, в нашей проспективной серии эрозии при эндоскопии достоверно чаще выявлялись у пациентов с анемией и отложением железа, чем у участников без отложения железа. И это различие нельзя объяснить разной частотой приема других препаратов или влиянием других изучавшихся клинических, демографических или патологических факторов.

Интересно, что обнаружена достоверная положительная корреляция между приемом ИПП и отложением железа. Это может быть обусловлено более высокой частотой назначений ИПП в данной группе в связи с симптомами, вызванными железоиндуцированными эрозиями. Другое объяснение может заключаться в том, что отложение железа в желудке усиливается в щелочных условиях.

Эндоскопическая картина железоиндуцированной патологии может варьировать от поверхностных эрозий до выраженных язв, в некоторых случаях наблюдаются мелкие регенеративные полипы, которые по гистологическим признакам не имели полиповидной структуры, а скорее представляли собой реактивный гастрит с вкраплениями железа. Врачи-эндоскописты, не знающие об этой нозологии, могут подозревать ее на основании желто-коричневого окрашивания слизистой, но в нашей проспективной серии они указали на этот признак только в 2 случаях отложения железа.

Клиническое значение выявления железо-индуцированной патологии ЖКТ имеет несколько аспектов. Во-первых, оно предоставляет рациональное патофизиологическое объяснение симптомам, часто возникающим у пациентов, которые принимают пероральные препараты сульфата железа. Эта потенциальная связь с симптомами требует дальнейшего обследования больного. Следует рассмотреть возможность назначения альтернативных препаратов железа, таких как железа (III) гидроксид-полимальтозат, который лучше переносится и реже вызывает местные побочные эффекты, чем препараты сульфата железа, а также позволяет назначить меньшие дозы железа.

Во-вторых, врачи-эндоскописты, обследующие пациента в связи с железодефицитной анемией, должны быть более внимательными, приписывая ей большое значение в возникновении эрозий в верхних отделах ЖКТ, которые они могут увидеть при эндоскопии у больных, получающих препараты сульфата железа. В данной ситуации причина повреждений, скорее всего, заключается в воздействии препаратов сульфата железа, а не в самой анемии, и не зависит от того, получает ли пациент НПВП либо аспирин или нет. Наконец, у больных с распределением железа в ДПК по типу D диагноз дефицита железа (если он установлен) должен быть критически пересмотрен.

Histopathology, 2008.





ЧИМ ДОВШЕ НЕМАЄ МОЛОЧНИЦІ,  
ТИМ ДОВШЕ У ВАС КВІТУЧИЙ НАСТРІЙ

# ДИФЛЮКАН®

Радість замість молочниці.

WUKDFL0214008

Дифлюкан® (флуконазол), капсули 150 мг; 1 капсула в упаковці.  
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

**Показання:** Гострий вагінальний кандидоз, коли місцева терапія не є доречною, кандидозний баланіт, коли місцева терапія не є доречною. **Протипоказання:** Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище, одночасне застосування з препаратами, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою 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. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозиумах, конференціях з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5970/02/03 от 25.01.2012.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні, 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizont Park»  
Тел. (044) 291-60-50.»

# Фитотерапия неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин как альтернатива антибиотикотерапии: результаты экспериментального исследования

61-й Международный конгресс и ежегодное совещание общества по лекарственным растениям и исследованиям природных продуктов (GA), 1-5 сентября 2013 г., г. Мюнстер, Германия

Несмотря на повышение уровня антибиотикорезистентности и увеличение частоты побочных реакций на лекарственные средства, в лечении неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей (ИНМП) традиционно используются антибактериальные средства.

Целью данного интервенционного исследования была оценка безопасности и эффективности альтернативной антибиотикам терапии с применением стандартизованного растительного препарата Канефрон<sup>®</sup> Н. Данный препарат содержит растительные компоненты: траву золототысячника, корень любистка и листья розмарина, которые обуславливают его антибактериальное, противовоспалительное, спазмолитическое, мочегонное и нефропротекторное действие.

## Материалы и методы

Это открытое нерандомизированное интервенционное исследование было проведено на базе 9 украинских центров. В нем участвовали 125 женщин в возрасте от 20 до 65 лет с ИНМП в остром периоде с суммарной тяжестью 3 симптомов заболевания (дизурии, учащенного мочеиспускания, императивных позывов) по меньшей мере 6 баллов. Тяжесть каждого из симптомов оценивалась от 0 до 4 баллов. Все пациенты получали Канефрон<sup>®</sup> Н по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 7 дней начиная с 0-го дня. Оценка динамики тяжести симптомов выполнялась исследователями во время визитов в 0-й, на 7-й и 37-й день, а также самими пациентами ежедневно (рис. 1). Исследование было проведено и задокументировано в соответствии с критериями GCP.

## Первичная конечная точка

Частота нежелательных реакций во время лечения.

## Вторичные конечные точки:

- клинический ответ пациенток на лечение (полная ликвидация симптомов) или уменьшение тяжести симптомов на 7-й и 37-й день);
- доля пациенток, не требующих лечения антибиотиками до 7-го дня (тяжесть каждого из 3 симптомов не более 1 балла);
- продолжительность симптомов ИНМП;
- доля пациенток с рецидивами симптомов ИНМП на 37-й день.

## Результаты

### Первичная конечная точка

Ни у одной из 125 пациенток не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с приемом Канефрона Н.

## Вторичные конечные точки

К концу курса терапии (на 7-й день) **71,2% пациенток ответили на лечение (они отмечали полное исчезновение симптомов)**. Через 37 дней симптомы полностью исчезли у 85,6% пациенток. Средняя сумма баллов тяжести всех симптомов уменьшилась с 7,3 в начале лечения (в 0-й день) до 1,9 на 7-й день и 0,7 на 37-й день соответственно (рис. 2). Средние значения тяжести дизурии в 0-й день составили 2,5; на 7-й день – 0,5; на 37-й день – 0,2; частоты позывов – 2,7 (в 0-й день); 0,9 (на 7-й день); 0,4 (на 37-й день); ургентности – 2,1 (в 0-й день); 0,5 (на 7-й день); 0,2 (на 37-й день) ( $p < 0,001$ ; рис. 2). Назначение антибиотиков между 0-м и 7-м днем потребовалось только 3 (2,4%) из 125 пациенток. В среднем время для разрешения симптомов составило: для дизурии – 3,5 дня; для учащения

мочеиспускания – 5,1 дня; для императивных позывов – 2,9 дня. У 97,6% пациенток не потребовалось лечение антибиотиками до 7-го дня. Ни у одной из ответивших на лечение пациенток не зафиксировано рецидивов на 37-й день.

## Выводы

Лечение препаратом Канефрон<sup>®</sup> Н позволило достичь быстрого разрешения симптомов ИНМП, которое продолжалось 4 нед после окончания терапии. Эти результаты дали возможность обосновать гипотезу, что Канефрон<sup>®</sup> Н является эффективным и хорошо переносимым альтернативным препаратом для лечения ИНМП, который уменьшает потребность в антибиотиках. Рекомендуется дальнейшее проведение соответствующих контролируемых клинических исследований.

## Информация

Источник: Naber K., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women – a pilot study. *Planta Med* 2013.

Перевод: Михаил Фирстов

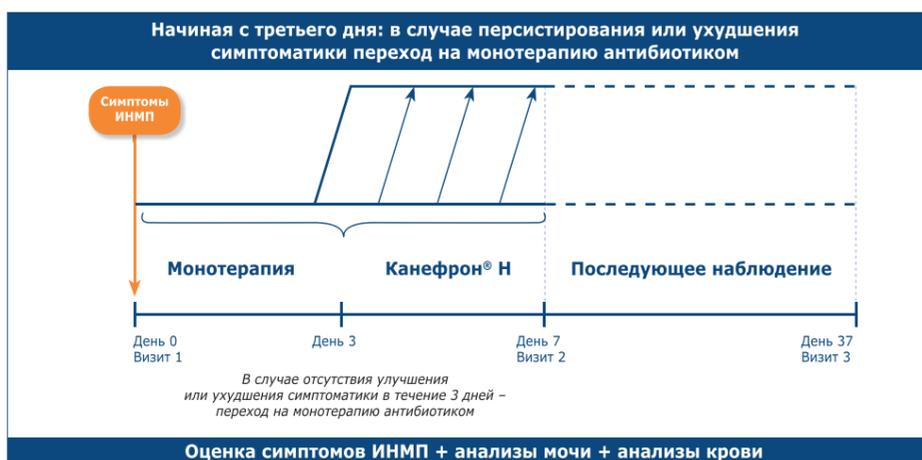


Рис. 1. Дизайн исследования

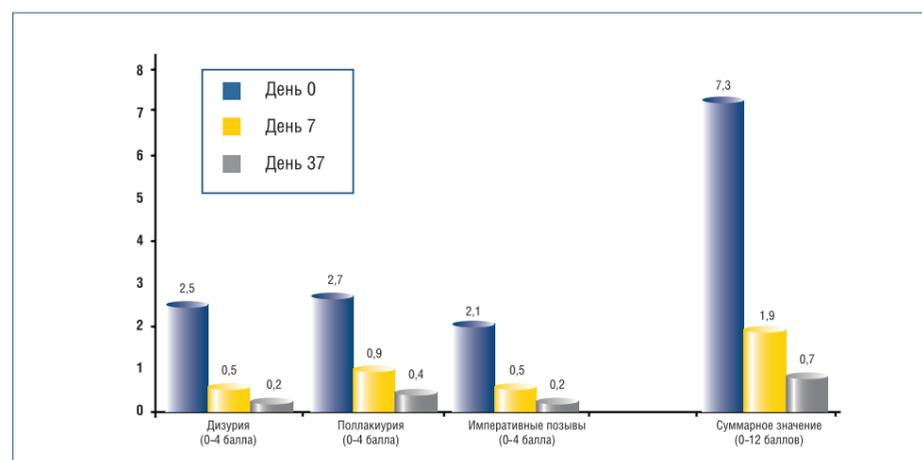


Рис. 2. Динамика тяжести (в баллах) основных симптомов заболевания (от 0 до 4) и отдельно суммарного значения баллов (от 0 до 12)

## “ Антибиотикорезистентность как следствие и реальность

Согласно рекомендациям по лечению воспалительных заболеваний нижних отделов мочевыводящих путей Европейской ассоциации урологов 2013 г., для эмпирической терапии острого неосложненного цистита у женщин препаратами выбора являются фосфомицин, мециллин и нитрофурантоин. По мнению группы ученых, фторхинолоны должны использоваться только при тяжелых заболеваниях, желательно после определения чувствительности к данной группе антибиотиков. Подобное решение связано с повышением резистентности патогенных микроорганизмов к этим средствам.

В сентябре 2003 г. было начато многоцентровое клиническое испытание

ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis – Эпидемиологическое исследование резистентности микроорганизмов к противомикробным препаратам, используемым в лечении цистита), целью которого было оценить чувствительность патогенных возбудителей к основным антибактериальным препаратам.

В данном исследовании участвовали 4264 пациента с инфекционными заболеваниями нижних отделов мочевыводящих путей из 10 стран (Австрии, Франции, Германии, Венгрии, Италии, Нидерландов, Польши, России, Бразилии и Испании). При проведении бактериологических исследований было выявлено, что в большинстве случаев

возбудителем острого неосложненного цистита является кишечная палочка (76,7%). Выделенные штаммы кишечной палочки были высокочувствительны к фосфомицину, мециллину, нитрофурантоину и ципрофлоксацину; относительно чувствительны к амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму и налидиксовой кислоте и практически резистентны к ампициллину и триметоприму/сульфаметоксазолу.

К сожалению, в других странах мира резистентность основных возбудителей инфекций мочевыводящих путей еще выше. Так, согласно данным исследования S.J. Lee и соавт. (2008), проведенного в Корее, резистентность штаммов кишечной палочки к ципрофлоксацину

составляет 20-38%, ампициллину – 53-73%, триметоприму/сульфаметоксазолу – 20-40%. Уровни резистентности E. coli к антибиотикам в Индии и Пакистане превышают указанные данные.

Проблема возрастания резистентности патогенных микроорганизмов к основным антибактериальным препаратам, которая возникла перед научным сообществом, требует поиска альтернативных решений в лечении распространенных инфекционных заболеваний.

Курт Г. Набер

Подготовила **Наталья Карпенко**

Медицинская газета

«Здоровье Украины XXI век», № 20, 2013 г.



Bionorica®

Запалення нирок? Сечового міхура?

# Канефрон® Н



- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів<sup>1-3</sup>
- потенціювання протизапальної терапії<sup>4</sup>

Розкриваючи силу рослин



ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2012

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

#### Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг.

Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

**Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту.

Р.П. № U A/4708/01 /01; UA/4708/02/01.

**Джерело:** 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф. 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Современ. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

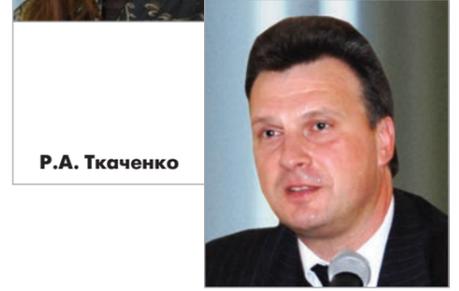
**Виробник:** ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.  
Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: office@bionorica.com

Ю.В. Давыдова, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»,  
Р.А. Ткаченко, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Современные подходы к проблеме анафилактоидного синдрома беременности (эмболия околоплодными водами)



Ю.В. Давыдова



Р.А. Ткаченко

**Анафилактоидный синдром беременности (АСБ, эмболия околоплодными водами) – редкое и опасное для жизни и здоровья состояние, характеризующееся внезапным падением деятельности сердечно-сосудистой системы, изменением ментального состояния, развитием синдрома внутрисосудистой коагуляции.**

## История вопроса

Впервые наличие составных частей околоплодных вод в кровеносных сосудах матери описан J.R. Meyer в 1926 г., но вплоть до 1941 года не было доказано, что смерть женщины в родах или раннем послеродовом периоде вследствие острого коллапса происходит в результате АСБ. Вклад в этиологию и патогенез данного состояния тогда сделали P.E. Steiner и C.C. Lushbaugh, описав 8 случаев АСБ. В 1979 г. M. Morgan сделал обзор 272 случаев АСБ, а в 1990 г. S.L. Clark описал бифазную модель АСБ.

## Эпидемиология

Именно P.E. Steiner и C.C. Lushbaugh в 1941 г. описали три случая фатального АСБ на 24 200 родов в родовспомогательном учреждении Чикаго. По их данным, расчетный показатель АСБ составил 1 на 8 тыс. родов (риск материнской смертности при этом составил 12,4 на 100 тыс. родов). Однако при анализе следующих 26 тыс. родов скорректированный показатель риска материнской смертности составил 6 смертей на 100 тыс. родов. Впоследствии проведено более сорока исследований по частоте материнской и перинатальной смертности от АСБ в мире. В недавнем популяционном исследовании частота АСБ, включая фатальные и нефатальные случаи, в США составила 1 на 12 953 родов, в Великобритании – 1 на 53 800 родов, в странах ЕС – 1 на 48 800-59 900 родов. При этом практически все авторы сходятся во мнении, что имеются объективные трудности в постановке диагноза, так как АСБ является диагнозом исключения, кроме того, возможно искажение статистики при нефатальных исходах. Также есть необходимость в продолжении исследований, так как АСБ, являясь во многих странах непредотвратимой причиной смерти матери, может быть избыточно диагностирован из-за медико-юридических причин. Кроме того, на сегодня нет убедительных объяснений, почему в США частота АСБ втрое выше, чем в Европе. Вместе с тем за последние двадцать лет АСБ считается причиной 5-15% случаев смерти матерей в развитых странах (Великобритания – 5,3%, Канада – 10,9%, Австралия – 13,1%, США – 13,7%), занимая первое ранговое место в структуре материнской смертности

в Австралии, второе – в США, третье – во Франции и Польше, второе место от прямых причин – в Великобритании. В Китайской Народной Республике АСБ является второй причиной материнской смертности.

Если в 1979 г. при анализе 272 случаев АСБ в англоязычной литературе расчетный уровень смертности (летальности) составил 86%, то уже при анализе случаев за 1988-1994 гг. этот показатель составил 61%. В недавнем популяционном исследовании этот показатель составил 13,3% для Канады, 21,6% – для США, 24,0% – для Великобритании, 44,0% – для Швеции), поэтому в данных странах произошла переоценка АСБ как абсолютно летального состояния, чему способствовали достижения терапии, четкость и обоснованность формулировки диагноза, данные конфиденциальных аудитов.

## Факторы риска

В предыдущие годы понимание факторов риска происходило после оценки клинических случаев, данных аутопсий, кумулятивных обзоров, в которых не было контрольной группы, что не давало возможности проводить сравнение. Принципиально новый подход по изучению АСБ осуществлен в 2009 году.

В проведенном обзоре по данной проблеме оценивались результаты двух популяционных ретроспективных когортных исследований, в каждое включалось 3 млн родов в родовспомогательном учреждении, что позволило выделить следующие факторы риска развития АСБ:

- возраст матери более 35 лет;
- абдоминальное родоразрешение;
- применение акушерских щипцов;
- вакуум-экстракция плода;
- любые акушерские манипуляции при родоразрешении через естественные родовые пути;
- предлежание плаценты;
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- дистресс плода;
- разрывы шейки матки (канадское исследование);
- многоводие (канадское исследование);
- разрыв матки (канадское исследование);

- афроамериканская расовая принадлежность (американское исследование);
- принадлежность к этническим меньшинствам (американское исследование).

Таким образом, становится очевидным, что ряд акушерских осложнений требует применения оперативных вмешательств, то есть они могут и сами по себе стать причиной АСБ, и потенцировать кумулятивный риск. Кроме того, в канадском исследовании был доказан вдвое больший риск АСБ при индукции родов, чем при спонтанных родах (отношение шансов – ОШ – 1,8; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,3-2,7), в то же время в американском исследовании не было значительной связи индукции родов с АСБ (ОШ 1,5; 95% ДИ 0,9-2,3). В американском исследовании также доказана значимость преэклампсии как фактора риска АСБ, а в канадском – нет.

## Патогенез

Несмотря на значительные достижения в исследовании АСБ, патогенез этого состояния до конца не понятен (рис. 1). Основными противоречивыми вопросами являются путь и механизм поступления амниотической жидкости (АЖ) в системное кровообращение матери. Будучи триггером клинических проявлений данного состояния, влияние АЖ остается не до конца понятным. Попаданию АЖ из матки в материнский кровоток способствует градиент давления, что было подтверждено обнаружением больших количеств альбумина, меченого <sup>125</sup>I, при интраамниотическом введении гипертонического раствора. Данный механизм объясняет повышенный риск АСБ у женщин с предлежанием плаценты, отслойкой плаценты, абдоминальным родоразрешением, разрывом матки и шейки матки, многоводии. Впоследствии он был дополнен данными о том, что возможна поздняя реализация АСБ, то есть АЖ и частички жизнедеятельности плода попадают в маточные вены во время родов, но поступали в кровоток матери во время инволюции матки.

Традиционно развитие АСБ не представляется без наличия так называемого моста в барьерах между материнским и фетальным

отсеками, в основном на уровне вен эндометрия, участков травматизации матки, плацентарной площадки (рис. 2).

Необходимо принять во внимание, что ранее существовавшая теория о том, что попадание АЖ в материнский кровоток приводит к закупорке легочных капилляров эмболами и падению сердечно-сосудистой деятельности, не нашла подтверждения.

Исследователи объяснили это отсутствием физического проявления обструкции легочных сосудов, высокой вариабельностью клинического течения, невозможностью воспроизвести основные механизмы АСБ на животных моделях. Механическая обструкция легочных капилляров примесями вод (чешуйки, пушковые волосы, муцин и др.) невозможна даже теоретически, что объясняется объемом околоплодных вод, которые необходимо профильтровать легким. Исходя из того что 1 мл АЖ содержит 500-600 клеток, он должен составить около 7 литров.

Ряд авторов предложили иммунологическую теорию патогенеза АСБ: роль комплемента и активации гранулоцитов, каскада эндогенных иммуномедиаторов анафилактической реакции (гистамина, брадикинина, эндотелина, лейкотриенов, метаболитов арахидоновой кислоты).

Большинство исследователей рассматривают развивающийся патологический процесс как результат аллергической реакции материнского организма на антигены АЖ, что и стало причиной принятия в 2003 г. современного термина «анафилактоидный синдром беременных» (рис. 3).

## Теория двухфазной сердечной недостаточности (S.L. Clark, 1990)

Наиболее современной теорией АСБ является та, что включает двухфазный ответ сердечно-сосудистой системы на воздействие триггеров АЖ, попавших в кровоток матери. 1 фаза – кратковременная, описывается падением функции правого желудочка, развитие сердечной недостаточности и начальной острой легочной гипертензии. Острая



Рис. 1. Развитие патофизиологического механизма при эмболии околоплодными водами

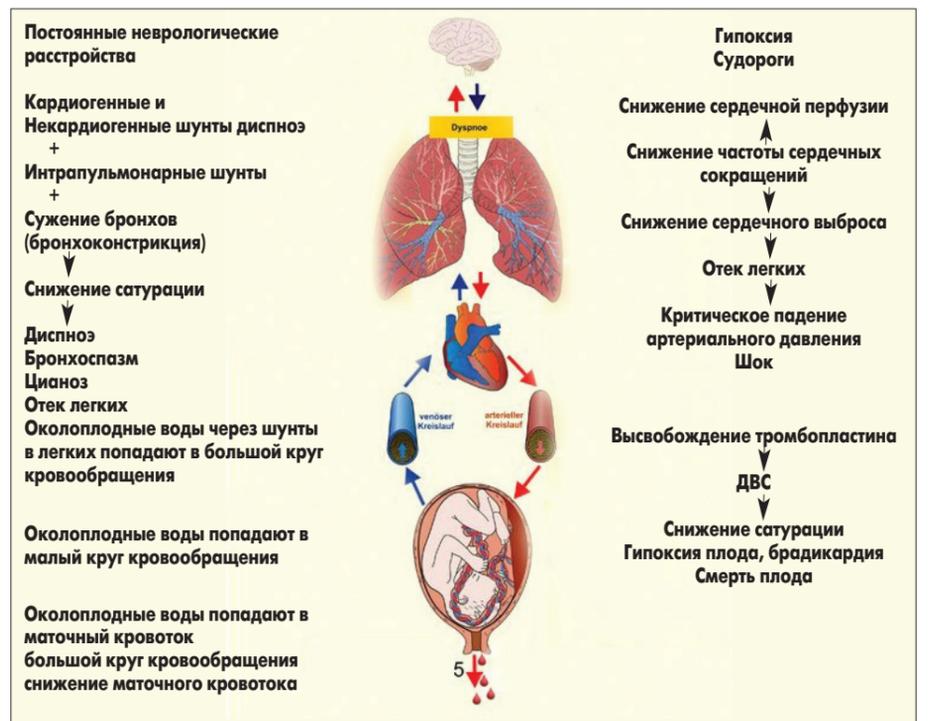


Рис. 2. Патогенез и клиническая симптоматика АСБ



Рис. 3. Этиопатогенез АСБ

правожелудочковая недостаточность и гипоксия служат причиной 50% всех материнских смертей в течение первого часа после родов.

Вторые 50% происходят уже во второй, более длительной фазе АСБ, когда развивается левожелудочковая недостаточность вследствие снижения наполнения левого желудочка и последующей системной гипотензии (рис. 4). Развитие острой левожелудочковой недостаточности закономерно приводит к развитию гипертензии в малом круге кровообращения, что проявляется увеличением давления в легочных капиллярах, в легочной артерии, в правом желудочке и повышением центрального венозного давления.

**Стратификация риска летального исхода при АСБ**

В 2013 г. японскими авторами (Oi H., Naruse K., Koike N.) предложена стратификация риска летального исхода при АСБ:

- диспноэ;
- остановка сердца;
- потеря сознания;
- сывороточный сиалил-Тп >47 Ед/мл;
- сывороточный интерлейкин-8 >100 пг/мл;
- роды через естественные родовые пути;
- многоплодная беременность;
- роды в срок.

Расчеты проведены в группе из 130 пациенток за период с 1992 по 2006 год, квартильные показатели достоверны (p<0,01), сопоставлены с группой женщин (28 человек) в 2007 году, прогностическая ценность оценена как высокая.

В популяционном исследовании канадских авторов (база данных 8571 209 родов, 276 случаев АСБ) представлены следующие показатели, которые могут быть использованы в стратификации риска АСБ (летальность 22,9%, 62 случая): индукция родов – ОШ 1,7 (95% ДИ 1,2-2,5), кесарево сечение – ОШ 15,0 (95% ДИ 9,4-23,9), операции при родах через естественные родовые пути – (ОШ 6,6; 95% ДИ 4,0-11,1), травма шейки/тела матки – ОШ 7,4 (95% ДИ 3,6-14,9). Стратификация риска эмболии легочной артерии при АСБ представлена в таблице 1.

**Диагностика**

Основные и возможные симптомы АСБ представлены в таблице 2.

Симптомы падения сердечной деятельности и начинающегося дистресс-синдрома, возникающие во время родов следующие.

- Рентгенография грудной клетки может показать отек легких, острый респираторный дистресс-синдром, расширение правого предсердия, видимый рельеф легочной артерии.
- ЭКГ и газы артериальной крови не полезны.



Рис. 4. Двухфазная модель АСБ (Cotton D., 1996)

**Таблица 1. Стратификация риска эмболии легочной артерии при АСБ**

Риск ранней смертности при эмболии легочной артерии	Факторы риска			Потенциальная тактика лечения
	Клинические (шок, гипотензия)	Дисфункция правого желудочка	Повреждения миокарда	
Высокий (>15%)	+	+	+	Тромболизис/эмболэктомия
Средний 3-15%	-	+	+	Длительная госпитализация
Низкий (<1%)	-	-	-	Ранняя выписка/лечение на дому

**Таблица 2. Клиническая симптоматика**

Основные симптомы	Возможные симптомы
Геморрагический диатез (37-54%)	Тахипноэ
Респираторный дистресс синдром и цианоз (25-50%)	Периферический цианоз
Гипотензия (13-27%)	Бронхоспазм
Судороги (10-30%)	Боли за грудиной

• Посмертный анализ указывает на клетки плоского эпителия плода и волосы (лануго) в материнском малом круге кровообращения

• Новые показатели: измерение комплемента, антиген сиалил-Тп (измеряется серологически или иммуногистохимически в ткани легких).

**Клиническое ведение:** при малейшем подозрении на АСБ женщина должна быть переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии.

**Лечение**

1. Лечение гипоксии:
  - 100% O<sub>2</sub>;
  - искусственная вентиляция легких (при необходимости).
2. Лечение гипотензии:
  - инфузия кристаллоидов + вазопрессоры.
3. Лечение левожелудочковой недостаточности:
  - инфузия растворов + инотропные препараты.
4. Лечение ДВС и коагулопатии:
  - свежемороженая плазма;
  - криопреципитат (1 доза на 10 кг массы пациентки) при уровне фибриногена менее 1 г/л;
  - транексмовая кислота 15-20 мг/кг;
  - факторы свертывания (концентрат протромбинового комплекса, гVHa).
5. Лечение геморрагии: трансфузия эритроцитарной массы + тромбоциты, если их уровень менее 20x10<sup>9</sup>/л.

• **Инициировать сердечно-легочную реанимацию при остановке сердца. Если нет эффекта от реанимации, выполнить кесарево сечение perimortem. В рекомендациях по оказанию помощи при неотложных состояниях и травмах в акушерстве (МОЕТ, Великобритания) указывается:**

1. Если срок беременности ≥26 недель, то необходимо принимать решение в течение 4 мин, поскольку выживаемость плода максимальна при выполнении операции perimortem кесарева сечения в течение 5 мин от смерти матери.
2. Perimortem кесарево сечение проводится там же, где и реанимация, перемещение женщины нецелесообразно.
3. Хирург использует разрез, который обеспечивает максимально быстрый доступ.
4. Если данная операция выполняется после 15 минут от смерти матери – выживаемость плода менее 15%.
5. Родоразрешение во многих случаях способствует улучшению результатов реанимации матери. Поэтому необходимо уделить максимальное внимание контролю гемостаза, антибактериальной терапии и профилактике другой травмы матери.
6. Непрерывный мониторинг состояния плода.

**Последовательность реанимационных/мероприятий**

1. Кислород подается в больших количествах с одновременным началом сердечно-легочных реанимационных мероприятий (в случае синкопе).
2. Оптимизация сердечной преднагрузки достигается путем быстрой кристаллоидной инфузии с последующим введением допамина (2-20 мг/кг/мин), если гипотензия сохраняется.
3. Учитывая патогенетические механизмы эмболии околоплодными водами, схожие

с патогенезом анафилактических состояний, при анафилактоидном синдроме беременности патогенетически оправдано введение до 500-1000 мг глюкокортикоидов (пульс-терапия).

Пульс-терапия глюкокортикоидами при появлении первых симптомов ЭОВ или при подозрении на ЭОВ рекомендуется:

- болюсно 420-480 мг преднизолона в/в;
- через 20 мин после введения первой дозы – 180-240 мг преднизолона в/в;
- на следующие сутки – 30 мг преднизолона 4 раза в день в/в;
- в последующие сутки – по 30 мг 2 раза в день в/в.

4. С целью контроля гемодинамики производят катетеризацию легочной артерии (это также дает возможность исследовать артериальную кровь из легочной артерии на предмет наличия чешуйчатых клеток и других частиц околоплодных вод с целью верификации диагноза АСБ).

5. После коррекции гипотензии необходимо ограничить инфузионную терапию до уровня поддерживающей, чтобы минимизировать риск возникновения отека легких и респираторного дистресс-синдрома.

6. Сочетание гипотонического и коагулопатического кровотечений (гематокрит менее 25-30%) – показание к гемотрансфузии (предпочтительно переливание свежемороженой плазмы, содержащей все факторы и ингибиторы свертывания крови).

7. При присоединении геморрагических осложнений, обусловленных прогрессированием ДВС и возникновением коагулопатии и тромбоцитопатии потребления, показаны удаление основного источника кровотечения – экстирпация матки и одновременное адекватное восполнение израсходованных факторов свертывания крови.

8. Учитывая резкий дефицит тромбоцитов, фибриногена, факторов VIII, V, VII, X, XIII, антитромбина III, плазминогена и др., следует применять свежемороженую плазму, содержащую большинство указанных факторов, свежую (теплую) донорскую кровь, в том числе рекомбинантный VIIa-фактор, концентрат протромбинового комплекса.

9. При очень выраженной коагулопатии степень геморрагического диатеза может определяться резко выраженным протеолизом, в связи с чем необходимо назначение аprotинина до 1 млн ЕД внутривенно однократно.

10. Эффективна инфузия транексмовой кислоты (15-20 мг/кг). Во время операции местное использование транексмовой кислоты позволяет успешно бороться с повышенной кровоточивостью.

11. Если удастся купировать острую фазу шока и нарушения гемостаза, то необходимо уделить особое внимание профилактике синдрома полиорганной недостаточности (острой почечной недостаточности, послеоперационных гнойно-септических осложнений, расстройств мозгового кровообращения).

12. После купирования геморрагических проявлений и в процессе восстановления после шоковых состояний высокоэффективным является назначение низкомолекулярного гепарина.

Список литературы находится в редакции. 37

# Теория и практика репродуктивной медицины

**30 мая – 1 июня во Львове состоялся международный симпозиум, посвященный вопросам репродуктивной медицины, организованный Министерством здравоохранения Украины и Украинской ассоциацией репродуктивной медицины. Одним из спонсоров этого мероприятия выступила компания MSD. Кроме проблемы женского бесплодия и вопросов эндокринной репродуктологии, значительная часть докладов была посвящена мужскому бесплодию, применению антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и оптимизации работы репродуктологических клиник. Предлагаем читателям ознакомиться с наиболее интересными из них.**

Доктор David Miller (Университет Лидса, Великобритания) представил доклад «Мужской фактор бесплодия: что нам сообщает сперма?»

– Репродуктологами мира широко обсуждаются проблемы женской эндокринологии и овуляции. В последнее время также достаточно внимания уделяется мужскому бесплодию и качеству спермы, однако это внимание часто ограничивается количественными и динамическими показателями, что не дает ответы на многие вопросы. На сегодня существуют молекулярные и генетические аспекты мужского бесплодия, связанные со сперматозоидами, – именно они порой являются причинами неудач программ IVF.



– Сперматозоид человека – это специализированная клетка, строение которой позволяет ей выполнить свою функцию: преодолеть половые пути женщины и проникнуть в яйцеклетку, чтобы внести в нее генетический материал мужчины. Строение сперматозоида имеет ряд существенных особенностей. Ядро зрелого сперматозоида значительно мельче ядер других клеток, его уплотнение происходит за счет уникального механизма конденсации хроматина (из ядра удаляются гистоны, и ДНК связывается с белками-протаминами). Удаляется и большая часть цитоплазмы – остаются только самые необходимые органеллы.

Удаление гистонов из ядра во время сперматогенеза не только приводит к уплотнению хроматина. В отличие от хроматина с участием гистонов, хроматин с участием протаминов не активен – в ядре сперматозоидов невозможны процессы транскрипции.

Вопреки общепринятому мнению о том, что индивидуальное развитие заключается в реализации заложенной в геноме программы, ранние стадии эмбрионального развития животных происходят при отключенном геноме. Вплоть до стадии бластулы или даже гаструлы зародыш синтезирует все необходимые ему белки на основе матричных РНК, как полагают, полученных от матери, которые позже уничтожаются при запуске генома эмбриона. Несмотря на то что у млекопитающих включение генома происходит раньше, например, у мышей это процесс запускается на стадии двух клеток, существует период при оплодотворении, полностью зависящий от РНК.

Первыми, кто выдвинул версию о способности сперматозоидов вырабатывать протеин, были ученые из Израиля. Вначале их предположение, а позже и утверждения были восприняты скептически, поскольку они не вписывались в определенные представления.

Но вскоре было проведено несколько научных экспериментов, которые показали, что протеин синтезируется на митохондриальных рибосомах. Далее появилась версия о возможном участии РНК, которая играет роль в обеспечении яйцеклетки новой информацией.

Было проведено еще одно уникальное исследование, в котором изучали процесс передачи потомству генетического материала, усеченного набора генов, отвечающего

за пигмент части тела у подопытных животных. Ученые пришли к выводу, что изначально процесс передачи осуществляется РНК сперматозоидов, и лишь потом происходит экспрессия генов.

Следующие данные доказывают, что небольшие микроРНК спермы требуются для активации генома эмбриона. Этот факт подтвержден результатами сравнительного изучения экспрессии генома в ооцитах и одноклеточном эмбрионе. Оказалось, что экспрессия генома проходила лишь в одноклеточном эмбрионе, то есть под воздействием РНК сперматозоида.

Также существует мнение, указывающее на роль РНК спермы в делении эмбриона.

Выявление матричных РНК в здоровых сперматозоидах позволяет проследить, каким образом гены нормально проявляются во время сперматогенеза.

Совместно с американскими коллегами был разработан генетический профиль здоровых сперматозоидов, что послужило важным шагом в понимании, диагностике и лечении мужского бесплодия.

Раньше с этой целью использовалось секвенирование (определение аминокислотной или нуклеотидной последовательности), в настоящее время применяют метод анализа экспрессии большого числа генов (от нескольких десятков до нескольких десятков тысяч), заключающийся в использовании фиксированного на твердом носителе (чипе) в определенном порядке значительного количества строго определенных проб (олигонуклеотидов или олигопептидов), с которыми осуществляется взаимодействие.

За 10 лет удалось накопить результаты таких исследований. Та же группа авторов рассматривала различия между нормальными образцами спермы и спермы с отклонениями. С помощью техники, позволяющей увидеть кластеры нормальных и ненормальных образцов, проводили последующее разделение на группы, исходя из экспрессии на нормальные и тератозооспермические образцы.

Также были сделаны выводы о том, что профиль с растворимой ДНК сопоставим с плотностью гена. То есть, в геноме сперматозоида есть место с насыщенной геной последовательностью. Если рассмотреть антологию этих последовательностей, можно обнаружить еще ряд удивительных фактов. Растворимая ДНК, как правило, включает все гены, участвующие в развитии эмбриона. С другой стороны, существуют нерастворимые ДНК, отвечающие за восприятие запаха, вкуса.

С помощью флуоресценции *in situ* можно рассмотреть растворимую ДНК и ответить на вопрос о том, где она находится на ядре. Оказалось, что место ее расположения соответствует локализации гистонов.

Группа исследователей из штата Юта изучали изменения гистонов *HOXD* локуса у нефертильных мужчин. Вначале ученые составили схему, на которой отдельно указали *HOXD*-локус и гистоны. В процессе исследования оказалось, что существуют значительные расхождения относительно гистонов и их ацетилирования. Иногда образцы нефертильных мужчин не отличались от сравнимых материалов фертильных мужчин, тем не менее эти мужчины были также бесплодны.

О чем еще может рассказать нам сперма? По метилированию можно рассматривать разнородность, гетерогенность генома – это поддерживает фертильность. Исследования



по метилированию также проводятся с появлением новых технологий секвенирования генома в поиске метилированных цитозиновых оснований.

Подводя итог вышесказанному, можно сделать следующие выводы. Анализируя пробы спермы у здоровых фертильных мужчин, ученые смогли по кусочкам сложить генетические «отпечатки пальцев» нормальной спермы. Этот профиль состоит из так называемых матричных (информационных) РНК. Информационная РНК – это генетический материал в клетках, который переводит инструкции от ДНК с тем, чтобы механизмы клетки могли вырабатывать белки, осуществляющие все функции организма.

Имея этот профиль, врачи наконец-то получили молекулярный ориентир, с которым можно сравнивать мужчин с нарушением фертильности. В настоящее время при анализе спермы измерения формы и подвижности сперматозоидов порой оказывается недостаточно, и в большинстве случаев причина мужского бесплодия остается неизвестной. Анализ матричных РНК проливает свет на корни бесплодия у большого количества пациентов.

Матричные РНК могут стать хорошим подспорьем при диагностике мужского бесплодия и, возможно, для разработки новых методов вспомогательных репродуктивных технологий. Например, в сперму с нарушенными матричными РНК можно ввести матричные РНК во время проведения ICSI – широко распространенной процедуры, при которой сперматозоид вводится в яйцеклетку в лаборатории.

Молекулярный профиль стал доказательством того, что уровень матричных РНК у зрелых сперматозоидов выше, чем у сперматозоидов на ранней стадии развития. Очевидно, что матричные РНК необходимы сперматозоиду для оплодотворения яйцеклетки и на ранних этапах развития эмбриона.

**Ирина Яковлевна Кононенко** (Институт репродуктивной медицины, г. Киев) представила доклад, посвященный сравнению протоколов с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ с разными триггерами овуляции.



– Процесс усовершенствования IVF-технологий является непрерывным и на сегодня выдвигает следующие требования к проведению экстракорпорального оплодотворения (ЭКО): возможность программирования, индивидуальный подход, селективный трансфер одного эмбриона, отсутствие синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ), снижение стрессовости лечения для пациента. Однако важно понимать, что процесс усовершенствования происходит в интересах не только пациента, но и репродуктолога, и направлен на уменьшение профессионального риска.

Этим требованиям соответствуют протоколы с антагонистами ГнРГ. Протокол с антагонистами ГнРГ, к которому привыкли репродуктологи, и он уже становится традиционным, имеет дополнительную опцию, в отличие от длинного протокола с использованием агонистов ГнРГ, и отличается выбором на финише стимуляции триггера овуляции, которым может быть либо хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), либо агонист ГнРГ. Первые работы по механизму действия триггера овуляции появились в 70-х годах прошлого столетия. В целом протоколы с антагонистами ГнРГ характеризуются более коротким курсом лечения, уменьшением дозы гонадотропинов, снижением риска СГСЯ, дают возможность дифференцированного подхода к триггеру овуляции.

Нами проведено исследование, целью которого было выполнить анализ эффективности и безопасности стимуляции яичников при IVF/ICSI с использованием длинного протокола с агонистами ГнРГ и протокола с антагонистами ГнРГ, который имел два варианта триггеров овуляции – ХГЧ, агонист ГнРГ.

Первая группа – 283 пациентки. Стимуляция овуляции в длинном цикле с применением агонистов ГнРГ.

Вторая группа – 148 пациенток. Стимуляция овуляции в цикле с использованием антагонистов ГнРГ с триггером овуляции ХГЧ.

Третья группа – 64 пациентки. Стимуляция овуляции в цикле с применением антагонистов ГнРГ с триггером овуляции агонистами ГнРГ.

В анализ не вошли пациентки старше 37 лет, со сниженным овариальным резервом, с другими вариантами стимуляции овуляции, доноры ооцитов. В исследовании использовались следующие препараты:

- гонадотропины: фоллитропин бета, менотропин (стартовая доза 150-250 МЕ);
- агонист ГнРГ трипторелин;
- антагонист ГнРГ ганиреликс;
- триггеры овуляции: ХГЧ 5 000-10 000 МЕ; агонист ГнРГ трипторелин 0,1-0,2 мг (критерии выбора – более 11 фолликулов диаметром 12 мм, уровень эстрадиола >3000-4000 пкг);
- поддержка лютеиновой фазы: прогестерон, прогестерон + эстрадиол.

Минимальный средний возраст пациенток отмечен в третьей группе, где в качестве триггера овуляции применяли агонист ГнРГ. Несмотря на то что больные с поликистозом яичников не должны включаться в программы с применением агонистов ГнРГ, таких пациенток в первой группе оказалось 8,8%, поскольку поликистоз у таких женщин сочетался с другой патологией. Наибольшую долю пациенток, вошедших в первую группу, составили женщины с трубно-перитонеальным бесплодием (25%), эндометриозом (17%), трубно-перитонеальным бесплодием в сочетании с мужским фактором (28,6%). Структура заболеваемости во второй и третьей группах была схожей.

Если говорить о результатах стимуляции овуляции, то нами была получена нетипичная картина, что объясняется адекватным

отбором пациентов. Среднее число ооцитов в первой и второй группах составило 13,8 и 12,3 соответственно. В третьей группе получено 24 ооцита. Среднее количество эмбрионов хорошего качества (I, II типа) и blastocyst также отмечено в третьей группе. Что касается количества эмбрионотрансферов, то лучший показатель получен в первой группе – 2,1. Доля криоконсервированных эмбрионов (blastocyst) была существенно выше в третьей группе – 81,25 против 47% в первой и 48% во второй группе.

СГСЯ средней степени тяжести наблюдался у 3% пациенток первой группы. Во второй и третьей группах случаи гиперстимуляции яичников не отмечены. Количество циклов, в которых не проводился перенос эмбриона, было приблизительно одинаковым – 3,4, 5,3 и 7,8% соответственно. Частота беременностей в первой группе составила 41,2%, во второй – 40,1%, в третьей – 36%. Процент многоплодных беременностей и потерь беременностей был приблизительно одинаковым во всех группах.

Таким образом, анализ проведенных циклов в трех группах показал, что по эффективности применения антагонистов ГнРГ сопоставимо с использованием агонистов ГнРГ, но имеет лучший профиль безопасности.

**Кандидат медицинских наук Владимир Владимирович Котлик** (медицинский центр «Мать и дитя», г. Киев) представил доклад, посвященный опыту тайм-менеджмента в протоколах контролируемой оварияльной стимуляции с антагонистами ГнРГ.



– Планирование и организация рабочего времени в клинике ЭКО является важным условием, которое позволяет не только комфортно работать коллективу, но и равномерно распределять нагрузку на структурные подразделения клиники (лаборатория, операционная) и является главным фактором успешности работы учреждения.

Переход на использование антагонистов ГнРГ в программах ЭКО является мировым трендом, однако, говоря о преимуществах этой группы препаратов, часто умалчивают о проблеме планирования рабочего времени, тогда как длительные протоколы с использованием агонистов ГнРГ позволяют программно планировать день пункции практически безошибочно. Именно этот факт является главной сдерживающей причиной, препятствующей широкому внедрению антагонистов ГнРГ. Например, если суммировать все выходные дни в мае этого года и прибавить к ним дни вынужденного отсутствия репродуктологов на рабочем месте в связи с участием в различного рода научных форумах, то от протоколов с применением антагонистов ГнРГ в этом месяце следовало бы отказаться. Разумным решением в сложившейся ситуации было бы применение длинных протоколов с агонистами, позволяющих использовать календарный хостинг – без мысли о профилактике СГСЯ, но подразумевающей смещение даты проведения пункции на удобный день. Кроме того, ситуацию с антагонистами ГнРГ отягощает ряд надуманных проблем.

Дело в том, что действие антагонистов ГнРГ не ограничивается аденогипофизом, под их влиянием оказывается и медиобазальный гипоталамус, что сказывается на ряде биохимических процессов на наивысшем уровне регуляции нейроэндокринных процессов. Невзирая на то что метаболическая стабильность молекулы антагониста ГнРГ ганиреликса очень высокая, что обычно рассценивается как позитивный факт, в данном случае это имеет и негативные стороны – резкое снижение уровня лютеинизирующего гормона ограничивает наши действия и делает протокол достаточно фиксированным.

Удлинение стимуляции в протоколе с антагонистами (более 10 дней) и, соответственно, увеличение количества использованных ампул антагонистов (более 5) значительно влияет на частоту наступления беременности в циклах IVF. Тем не менее

эти протоколы подвластны программированию и, по мнению огромного количества исследователей, являются не менее гибкими, чем протоколы с агонистами.

Не существует классификации программирования планирования протоколов, однако условно его можно разделить на немедикаментозное, которое достигается путем смещения дня старта программы и дня назначения триггера, что позволяет сдвинуть дату трансвагинальной пункции до двух дней, и медикаментозное (комбинированные оральные контрацептивы, эстрогены, гестагены). На сегодня предложено использование антагонистов в первые три последовательных дня от начала менструации для планирования возможного старта на четвертый день цикла. С целью изучения возможностей по рационализации организации рабочего процесса репродуктологов в Европе проведены ряд исследований, посвященных этой проблеме.

Результаты этих исследований указывают на наличие существенных репродуктивных потерь при использовании комбинированных оральных контрацептивов с целью смещения дня пункции, тогда как применение эстрадиола в дозе 4 мг с 25-го дня цикла позволяет избежать пункционных дней в неудобные для клиники даты без негативного влияния на эффективность программ с антагонистами. Длительность приема эстрадиола зависит от дня недели, на который приходится 25-й день менструального цикла.

Кроме того, использование эстрогенов в протоколах с антагонистами выявило целый ряд позитивных моментов: более однородный рост фолликулов, лучшее созревание фолликулов.

Ряд авторов провели мультицентровое рандомизированное исследование, в котором попытались проанализировать европейский опыт календарного планирования протоколов с антагонистами. Эти авторы изучили серьезные работы, касающиеся простого календарного сдвига цикла IVF, учитывая дни начала менструации, которые совпадают с определенными днями недели. Выводы исследования оказались просты: если первый день менструации попадает на пятницу – вторник, стимуляция яичников следует начинать со второго дня цикла, если же начало менструации приходится на среду или четверг, стимуляцию начинают с третьего дня менструального цикла. День назначения триггера овуляции можно отсрочивать на один день от идеального.

Для нашей клиники вопросы планирования и оптимизации организации работы особо актуальны, поскольку более 70% циклов стимуляции проводятся с антагонистами ГнРГ. В 2012 году нами выполнено исследование на клинических материалах за прошедший год.

В исследовании изучались циклы с антагонистами ГнРГ. В первую группу отнесены протоколы, в которых добивались смещения пункционного дня до 3 суток со стопроцентным исключением пункционных дней в выходные дни, во вторую группу вошли протоколы, которые проводились в обычном режиме. Наш календарь имел 12 возможных вариантов планирования короткого протокола в зависимости от дня цикла, который совпадал с определенным днем недели. Например, если цикл начинается с понедельника, то назначение триггера овуляции проводили в субботу с пункцией в понедельник. Аналогичные схемы были разработаны для остальных рабочих дней недели.

Наш опыт использования календарного тайм-менеджмента в планировании протоколов с антагонистами ГнРГ свидетельствует об отсутствии снижения эффективности таких циклов, что подтверждается такими показателями, как количество дней стимуляции, суммарная доза, количество полученных ооцитов, процент беременностей.

Данный материал предоставлен компанией MSD в качестве профессиональной поддержки для специалистов в области медицины. Информация, относящаяся к любому продукту (продуктам), может быть не согласована с информацией по медицинскому применению данного продукта. Просим ознакомиться с полной информацией по медицинскому применению продукта для получения официально утвержденного информации по любым продуктам, обсуждаемым в данной публикации, до их назначения пациентам.

WOMN-1113504-0000

Подготовила **Наталья Карпенко**



## Витамины и минералы для беременных

**Беременность является периодом важных физиологических изменений, когда для нормального развития плода требуется регулярное и сбалансированное питание матери с получением достаточного количества нутриентов, в том числе микроэлементов. На сегодня нет никаких сомнений, что правильное развитие плода во многом зависит от того, насколько хорошо организм беременной обеспечивается различными нутриентами. Немалая часть витаминов, минералов, а также питательных веществ, поступающих с пищей, употребляется будущим ребенком.**

### Витамины и беременность

Беременность является периодом важных физиологических изменений, когда для нормального развития плода требуется регулярное и сбалансированное питание матери с получением достаточного количества нутриентов, в том числе микроэлементов. На сегодня нет никаких сомнений, что правильное развитие плода во многом зависит от того, насколько хорошо организм беременной обеспечивается различными нутриентами. Немалая часть витаминов, минералов, а также питательных веществ, поступающих с пищей, употребляется будущим ребенком.

На этапе внутриутробного развития плода организм матери является единственным источником всех необходимых нутриентов (воды, белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов и т.д.). Физиологическая потребность человека в витаминах – объективная величина, которая сформировалась в процессе эволюции и не зависит от наших знаний и представлений.

Поэтому во время беременности обычно повышается аппетит. Так организм решает проблему нехватки ценных веществ, необходимых для нормальной жизнедеятельности как будущей мамы, так и плода. Однако следует учитывать, что с наступлением беременности серьезной проблемой могут стать разнообразные пищевые прихоти женщины, снижение аппетита, ранние гестозы, которые влияют на уровень поступления в организм витаминов и микроэлементов с пищей и их усвоения. Необходимо также отметить, что во время беременности снижаются сократительная и секреторная функции желудка, моторика кишечника, что приводит к существенным изменениям усвоения различных компонентов пищи, в том числе витаминов и минералов.

**Негативное влияние дефицита тех или иных витаминов и микроэлементов по уровню отрицательного воздействия на плод сравнимо с последствиями влияния инфекционных агентов либо других тератогенных факторов. Последствия такого воздействия обнаруживаются не только после родов (например, пороки развития внутренних органов), но и в последующие периоды развития ребенка.**

Особый риск гиповитаминоза характерен для беременных подросткового возраста; женщин, которые имеют дефицит массы тела или занимаются тяжелым физическим трудом; беременных с сопутствующей патологией (острой инфекционной заболеванием, патологией сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и т.д.); женщин с многоплодной беременностью; повторно беременных с интервалом между родами менее 2 лет; беременных старше 35 лет; вегетарианок; женщин, которые курят, употребляют алкоголь, наркотики.

Внутриутробный этап развития является периодом повышенной чувствительности к недостаточности микронутриентов, в рамках которого существуют так называемые окна сенситивности. Именно в эти периоды в результате оптимального обеспечения микронутриентами формируется до 60-70% врожденных пороков развития. Неадекватность происхождения эссенциальных компонентов на ранних этапах развития, даже если она не вызывает анатомических изменений, способна приводить к нарушению клеточного дифференцирования. При этом минимальные диспластические или функциональные расстройства, возникшие на стадии внутриутробного развития, могут появляться на разных этапах жизни.

В нашей стране около 70% беременных испытывают тот или иной уровень недостаточности витаминов и минералов. Прежде всего речь идет о витаминах группы В, фолиевой и аскорбиновой кислоте, каротиноидах, а также некоторых важнейших микроэлементах, в частности йоде, особенно острый дефицит которого наблюдается в западных областях страны.

### Профилактика витаминного дефицита в перинатальном периоде

Усиленное питание вследствие повышенного аппетита либо в виде специализированной диеты не способно решить проблему нехватки витаминов и микроэлементов. Огромное количество разнообразной пищи, необходимое для восполнения нутриентов, является нереальным для усвоения ферментной системой и приводит к повышению массы тела беременной и плода. К тому же в современных продуктах питания уже не содержится того количества полезных веществ, которое необходимо организму.

**Неполноценность питания у беременных возмещается с помощью специальных препаратов, содержащих витамины и минералы.**

Эффективное предупреждение материнской и перинатальной патологии, особенно на этапе прегравидарной подготовки, – один из самых перспективных и необходимых стратегических направлений в решении данной проблемы.

Не вызывает сомнения тот факт, что витаминно-минеральные комплексы необходимо применять в прегравидарном периоде и на протяжении всей беременности. В период кормления грудью витаминные препараты способствуют нормальной лактации, а также повышают пищевую ценность женского молока.

Необходимость проведения прегравидарной подготовки, включающей использование мультивитаминных препаратов, доказана и признана во многих странах. В США, Канаде, большинстве европейских стран от 20 до 52% населения регулярно принимают витамины и витаминные добавки в течение жизни, 86-92% – при прегравидарной подготовке и в течение всей беременности.

При выборе витаминно-минерального комплекса предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим весь спектр необходимых витаминов и микроэлементов, в дозировке, обеспечивающей суточную потребность беременной в тех или иных компонентах.

На фармацевтическом рынке Украины присутствует высокоэффективный и безопасный препарат Витрум Пренатал Форте, который длительное время используется в акушерско-гинекологической практике. Препарат содержит 13 витаминов и 10 минералов, полностью обеспечивая организм беременной необходимыми витаминами и минералами.



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

Подготовила **Наталья Карпенко**



# Мировой опыт в гормональной терапии невынашивания беременности

**В Украине при поддержке компании Abbott с 11 по 13 марта проведен цикл конференций под названием «Основы сохранения жизни». Научные собрания прошли в городах Донецке, Харькове и Киеве. Наряду с ведущими украинскими специалистами в работе киевской конференции принял участие Бруно Люненфельд, почетный профессор факультета естественных наук Университета им. Бар-Илана (Израиль), член Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), Всемирной федерации фертильности (IFFS), Европейского общества акушеров-гинекологов.**

Профессор Б. Люненфельд знаменит новаторской работой в области репродуктивной медицины. В 1960 г. описал клиническое использование менопаузального гонадотропина человека. Его исследовательская группа была первой, которой в 1967 г. удалось достичь развития беременности в результате применения менопаузального гонадотропина человека, продемонстрировав связывание хорионического гонадотропина (ХГЧ) с рецепторами лютеинизирующего гормона (ЛГ) в клетках желтого тела яичников. В 1975 г. ученые под руководством Люненфельда первыми применили гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) для индукции овуляции, после которой развилась беременность во время цикла, стимулированного с помощью ХГЧ. Область его исследований включает в себя физиологию и патологии репродуктивной функции мужчин и женщин, стимуляторы, модуляторы и регуляторы половых стероидных гормонов, сперматогенеза, сперматогенеза, фолликулогенеза и овуляции, а также механизм действия гонадотропинов, ГнРГ и факторов роста на экспрессию генов и стероидогенез.



В г. Киеве профессор Люненфельд представил доклад о роли прогестагенов в имплантации и первом триместре беременности.

— Первая возможность изучить физиологию функционирования желтого тела и недостаточности

лютеиновой фазы цикла появилась 60 лет назад, затем были получены первая удачная индукция овуляции и последующая беременность у женщины с гипогонадотропным бесплодием.

Для этого была использована методика непрерывного режима «шаг вперед — шаг назад». Падение уровня прегнандиола и эстрогенов через 5 дней трактовалось как недостаточность функции желтого тела, что корректировалось введением 5000 МЕ ХГЧ.

С целью контроля эстрогенов и прогестерона приходилось прибегать к рутинному суточному сбору мочи до конца беременности. Мониторинг уровня эстрогенов осуществлялся с целью контроля за динамикой роста фолликулов. Мониторинг уровня прогестерона осуществлялся опосредованно путем контроля продукта его обмена прегнандиола.

Однако уже во втором клиническом случае введение ХГЧ в целях коррекции падения уровней прогестерона и эстрогенов оказалось неэффективным. Данное явление получило название лютеиновой недостаточности (ЛН). Первая попытка лечения ЛН проведена при помощи комбинации эстрогена и прогестерона, однако, несмотря на повышение сывороточного прегнандиола, сохранить беременность не удалось.

В процессе дальнейших попыток проведения коррекции ЛН при беременности было предложено использовать препарат синтетического прогестерона, молекула которого не метаболизируется в прегнандиол. В начале 1960-х гг. в поле зрения ученых попал препарат прогестерона дидрогестерон.

Дидрогестерон синтезирован в 1950 г. в результате ультрафиолетового облучения прогестерона в течение 6 мес. Полученный стероидный прогестерона под влиянием метаболита преобразуется в активный метаболит (20-дигидродидрогестерон), обладающий

исключительно прогестагенной активностью (в 20 раз сильнее прогестерона), что позволяет существенно снизить дозу препарата и избежать значительной стероидной нагрузки на печень.

Препарат получают из натуральных растительных источников. Он эффективен при пероральном приеме и обладает высоким сродством к прогестероновым рецепторам. В отличие от других прогестагенов (включая прогестерон), дидрогестерон не вызывает андрогенных нежелательных эффектов у матери, маскулинизацию у плодов женского пола или развитие гипоспадии у плодов мужского пола. Благодаря высокой селективности в отношении прогестероновых рецепторов дидрогестерон эффективен при пероральном применении в низких дозах, не оказывает эстрогенного, андрогенного, анabolicкого, термогенного и минералокортикоидного действия, не влияет на метаболизм углеводов. Дидрогестерон является одним из основных прогестагенов, применяемых в гинекологической практике.

Согласно последним научным данным, прогестагены необходимы для подготовки эндометрия к имплантации (секреторным изменениям) и децидуализации эндометрия. Наиболее масштабные научные работы проводятся по изучению иммунологического влияния этой группы препаратов. Прогестагены принимают участие в регуляции клеточного иммунитета и действуют как иммуностероиды, обеспечивая иммунотолерантность матери к плоду и контролируют состояние местного иммунного окружения, направленного на сохранение беременности, за счет выработки лимфоцитами белка — прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора (PIBF), который предотвращает воспалительные и тромботические вторичные реакции на трофобласт.

Кроме того, прогестины предупреждают гипертонус матки и несостоятельность шейки матки, а также улучшают маточный кровоток.

Таким образом, прогестины нашли широкое применение при лечении и профилактике невынашивания беременности.

Необходимо также учитывать сложности диагностики недостаточности прогестерона из-за пульсирующего характера его секреции. По данным Abraham и соавт. (1974), различия показателей уровня прогестерона могут быть десятикратными, поскольку забор крови мог быть осуществлен либо на высоте пика секреции, либо в период наиболее низкой концентрации.

Кроме того, установлено, что уровни гормонов могут быть в норме, но возможны гистологические нарушения, обусловленные недостаточным количеством прогестероновых рецепторов. На уровень прогестерона также оказывают аномалии эмбриона, которые ассоциированы с низкими показателями ХГЧ, что приводит к уменьшению его синтеза. Следовательно, диагноз и лечение ЛН должны быть эмпирическими.

Но зачастую прогестероновая недостаточность является, скорее, механизмом, а не причиной выкидыша. Поэтому важно ответить на два принципиальных вопроса: следует ли восполнять дефицит прогестерона? Если да, то какой прогестаген выбрать?

Не вдаваясь в подробности научных дискуссий, касающихся возможности применения прогестерона, отметим, что в мире принято решение о целесообразности использования прогестинов на прегравидарном этапе и в период ранних сроков

беременности. Что касается вопроса выбора прогестинов, следует учитывать, что при пероральном приеме микронизированный прогестерон разрушается в печени и не показан для профилактики выкидыша из-за отсутствия данных об эффективности и крайней вариабельности концентрации в плазме крови (Di Renzo, 2005). Имеются также нежелательные явления: тошнота, головная боль, сонливость.

Общими с прогестероном свойствами обладает дидрогестерон (Дуфастон), который восполняет недостаточность желтого тела, расслабляет гладкую мускулатуру матки, модулирует материнский иммунный ответ на ранних сроках беременности.

По приблизительным подсчетам, дидрогестерон получали около 49 млн женщин в мире. В период с 1977 по 2005 гг. более 10 млн детей родились от женщин, получавших во время беременности дидрогестерон (Queisser-Luft, 2009). Далее докладчик привел данные доказательной медицины, обладающие наивысшим уровнем доказательности. С целью изучения эффективности и безопасности гестагенов Н. Wahabi и соавт. было проведено два Кокрановских метаанализа с интервалом в три года. В 2008 г. авторы пришли к заключению, что интравагинальное применение прогестерона не приводит к снижению частоты выкидышей по сравнению с плацебо (2 исследования; n=84), доказательств в поддержку рутинного применения прогестагенов для лечения угрозы прерывания беременности не было получено.

Однако в метаанализе, проведенном в 2011 г., те же авторы установили достоверное снижение частоты самопроизвольных абортов в группе прогестагенов по сравнению с таковой в группе сравнения (2 исследования прогестерона, n=84), 2 исследования дидрогестерона (n=337). Таким образом, **включение исследований с дидрогестероном изменили результаты отчета в пользу эффективности прогестагенов для лечения угрозы прерывания беременности при отсутствии данных о возрастании частоты неблагоприятных эффектов для матери.**

Н. Сап (2012) провел систематический обзор эффективности применения дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности, в который были включены 5 рандомизированных исследований, соответствующих критериям для проведения метаанализа (n=660). Результаты показали преимущество дидрогестерона в виде достоверного снижения частоты выкидышей после лечения дидрогестероном составила (13 vs 24%), тогда как в группе контроля 24%. При этом применение дидрогестерона было ассоциировано рождением детей с большей массой тела и более высокой оценкой по шкале Апгар через 1 мин и низкой частотой задержки внутриутробного развития.

Интересным представляется новейшее исследование Rashid и соавт. (2014), результаты которого указывают на то, что гестагенотерапия дидрогестероном в первом триместре достоверно снижает частоту гестацонной гипертензии и дистресса плода у впервые забеременевших женщин.

Определенные разногласия имеются в длительности лечения гестагенами, если старт терапии большинство авторов предлагают начинать с момента выявления беременности, то варианты ее окончания различны. Разногласия относительно данного вопроса помогут разрешить национальные протоколы.

Профессор Люненфельд уверен, что эндогенный прогестерон выполняет ряд ключевых функций во время имплантации. По мнению ученого, при дефиците эндогенного прогестерона следует отдать предпочтение Дуфастону как уникальному мощному прогестагену, эффективному при пероральном применении, обладающему высоким сродством к прогестероновым рецепторам.

В отличие от других прогестагенов, дидрогестерон не оказывает термогенного действия, не ингибирует овуляцию, не приводит к андрогенным нежелательным эффектам у матери, не вызывает маскулинизацию у плодов женского пола и гипоспадии у плодов мужского пола.

Помимо доказанной эффективности данные системы спонтанных сообщений и клинических исследований свидетельствуют, что дидрогестерон обладает проверенным профилем безопасности и может применяться во время беременности.

Продолжила работу конференции заведующая кафедрой клинической фармакологии Института повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Анна Владимировна Зайченко с докладом «Фармакология прогестинов: эффективность и безопасность».



— Внедрение препаратов прогестерона в клиническую практику является одним из самых важных достижений фармакологии XX века. На сегодня в акушерской практике и репродуктологии прогестерон приме-

няется как:

- заместительная терапия при недостаточности лютеиновой фазы;
- патогенетическая терапия при привычной потере беременности;
- стимулирующая терапия при вспомогательных репродуктивных технологиях (экстракорпоральном оплодотворении — ЭКО), поддержке ранних стадий беременности.

Весьма широкий спектр применения прогестерона в гинекологии, маммологии, онкологии, андрологии, сексологии, дерматологии и косметологии.

Дискуссия относительно натуральности прогестинов с позиции современных научных взглядов считается исчерпанной, поскольку мировая фармацевтика идет по пути разработки и внедрения полусинтетических и синтетических препаратов прогестерона и его аналогов. Независимо от особенностей, технологии их производства главными направлениями остаются степень очистки; физико-химические, биофармацевтические свойства; селективность молекулы лекарственного вещества. Именно эти факторы влияют на фармакокинетические, фармакологические свойства и побочные эффекты препаратов прогестерона. **Принципиальное значение имеет высокая селективность вводимого извне гестагена, т. е. способность взаимодействия только с рецепторами прогестерона (для сохранения беременности нужен только прогестагенный эффект и активация определенной группы генов).**

Поскольку гестагены имеют сродство к рецепторам прогестерона и андрогенов, эволюция гестагенов была направлена на увеличение их селективности к рецепторам прогестерона и уменьшение — к андрогеновым рецепторам.

Высокая селективность гестагена важна для безопасности пациента. По мнению академика РАМН Г.Т. Сухих, любое экзогенное вмешательство, например передозировка прогестеронового препарата, приводит к нарушению половой дифференцировки плода. Любое вещество, связывающее андрогенные рецепторы, блокирует работу эндогенного тестостерона, что обуславливает аномалии развития. Поэтому принципиальное значение

имеет высокая селективность гестагенного препарата или его метаболитов с рецепторами к тестостерону или эстрогенам.

Таким образом, гестагены отличаются способностью связываться с рецепторами, а создание линейки прогестинов является наиболее удачным воплощением принципа персонализированной медицины настоящего и будущего. Наиболее высокими селективными свойствами прогестина, используемого в акушерско-гинекологической практике, обладает дидрогестерон. Эти данные подтверждены оригинальными суперсовременными методами молекулярной и квантовой фармакологии.

Следует также учитывать, что назначение любого препарата во время беременности должно быть безопасным как для матери, так и для плода, т. к. печень беременной женщины работает в режиме двойной нагрузки. Стероидные гормоны, к которым относятся все гестагены, метаболизируются именно в печени, поэтому повышенная стероидная нагрузка требует большей затраты ее ресурсов.

Дуфастон подвергается биотрансформации в печени только до одного метаболита в отличие от прогестерона. Дуфастон безопаснее прогестерона по двум причинам: применяется меньшая в 10-30 раз доза; наличие единственного метаболита, обладающего только гестагенной активностью.

Таким образом, Дуфастон в дозе в 10-30 раз меньшей, чем у микронизированного прогестерона, является безопасным для матери и плода. Связывающая способность дидрогестерона к прогестероновым рецепторам в 1,5 раза выше, чем у прогестерона, поэтому он может обеспечить необходимые для сохранения беременности гестагенные и иммунотропные эффекты.

**Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии УНИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Татьяна Николаевна Демина** рассказала о влиянии прогестерона на иммунный статус и развитие кровотока в ранние сроки беременности.



— Наступление физиологической беременности вызывает системную и локальную реакцию иммунной системы матери. В результате системной реакции происходят трансформация лимфоцитов периферической крови с развитием рецепторов к прогестерону, синтез достаточного уровня PIBF и защитных антител, смещение в сторону цитокинов Th2, сопровождающееся снижением активности естественных киллерных клеток. Локальная реакция повышает имплантационный потенциал эндометрия, обеспечивает нормальный уровень рецепторов к эстрогену и прогестерону, а также синхронизацию фазовых изменений эндометрия, которые зависят от колебаний стероидных гормонов; способствует нормальному кровоснабжению и ангиогенезу.

Эти данные подтверждены рядом научных исследований. Первую научную работу провела J. Szekeres-Bartho (Венгрия), исследовавшая методику определения PIBF и его влияние на сдвиг Th1→Th2.

R. Raghupathy (Кувейт) изучил клиническое применение дидрогестерона в качестве иммуномодулирующего агента и его влияние на выработку цитокинов Th1 и Th2.

Аналогичные исследования в клинической практике по определению PIBF у женщин с угрозой прерывания беременности и его влияния на Т-клеточный иммунитет, цитокиновый статус и состояние ангиогенеза, были проведены в Донецком региональном центре охраны материнства и детства сотрудниками кафедры акушерства гинекологии и перинатологии (член-корреспондент НАМН Украины, профессор, доктор медицинских наук В.К. Чайка;

профессор, доктор медицинских наук Т.Н. Демина) при участии профессора J. Szekeres-Bartho (2010-2012).

В исследовании доказано положительное влияние дидрогестерона на выработку PIBF, цитокинового статуса, развитие ангиогенеза и удельного веса сохранения беременности в 2,5 раза.

Исследование достоверно показало снижение кровотока в спиральных артериях у женщин с гипопрогестеронемией, начиная с 7-8 нед гестации, по сравнению с таковым у беременных с нормопрогестеронемией (рис.). **Своевременное назначение дидрогестерона на ранних сроках беременности предупреждает нарушение развития хориона и дальнейших осложнений.**

Выбор в пользу дидрогестерона в качестве испытываемого прогестагена в исследовании объясняется его высокой селективностью; способностью к повышению

концентрации PIBF и цитокинов Th2 и одновременному снижению цитокинов Th1; отсутствием эмбриотоксического и тератогенного эффектов, что доказано результатами многих экспериментов с соблюдением клинических стандартов (GCP).

В последние годы сфера научных интересов в перинатальной охране плода сместилась к I триместру беременности, поскольку в этот период формируется фетоплацентарная система, закладываются органы и ткани плода, что в большинстве случаев определяет дальнейшее течение беременности.

Принципиальное значение для течения беременности имеет уровень маточно-плацентарного кровотока, который во многом определяется течением гестационной трансформации спиральных артерий и зависит в значительной степени от уровня прогестерона.

Следует учитывать, что нарушения гестационной трансформации спиральных артерий в конечном итоге приводят к отторжению плаценты, что наблюдается в 35% случаев, а возникновение неадекватного кровотока после 1-й волны эндovasкулярной трофобластической инвазии (спустя 11 нед беременности) обуславливает нарушение 2-й волны инвазии цитотрофобласта, что способствует выраженному сокращению маточно-плацентарного кровотока во II триместре беременности и нарушению гормонопродуцирующей функции детского места.

Адекватность процессов гестационной трансформации спиральных артерий оценивается на основе доплерометрических показателей кровотока в маточных артериях. Несовместимый пульсовой индекс

Продолжение на стр. 32.



# Дуфастон®

дидрогестерон

## Больше шансов сохранить беременность при угрозе прерывания\*, чем в случае использования вагинального прогестерона<sup>1-3</sup>

\* угрожающий аборт и привычное невынашивание при доказанной прогестероновой недостаточности

**Показания<sup>4</sup>:**

- угрожающий и привычный аборт, связанный с прогестероновой недостаточностью
- бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью
- нерегулярные менструальные циклы
- дисменорея
- эндометриоз
- Дуфастон® можно применять как циклическое дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой: для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы, при дисфункциональных маточных кровотечениях, при вторичной аменорее

**Краткая информация о препарате Дуфастон®**

РФ в Украине: УА/3074/01/01 от 14.12.2012. Состав. 1 таблетка содержит 10 мг дидрогестерона. Код АТС. G03D B01. Гормоны половых желез и препараты, которые применяются при патологии половой системы. Производные прегнадиена. Гестагены. Применение в период беременности и кормления грудью. Более 9 миллионов беременных женщин принимали дидрогестерон. До сих пор не обнаружено доказательств вредного воздействия дидрогестерона при применении в период беременности. Не следует принимать Дуфастон® во время кормления ребенка грудью. Особенности применения. В случае привычного или угрожающего аборта необходимо определить жизнеспособность плода, чтобы убедиться, что беременность продолжается. Перед началом применения дидрогестерона для лечения патологического кровотечения следует выяснить причину кровотечения. В первые месяцы лечения могут возникнуть прорывные кровотечения или кровянистые выделения. Если любое из следующих нарушений происходит впервые или ухудшается во время применения препарата, должен быть рассмотрен вопрос о прекращении лечения: чрезвычайно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на ишемию головного мозга; значительное повышение артериального давления; появление венозной тромбоэмболии. Дети. Не рекомендуется назначать препарат детям из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия. Данные исследований in vitro свидетельствуют, что дидрогестерон и его основной метаболит дигидродидрогестерон могут метаболизироваться изоферментами цитохрома P 450. Поэтому метаболизм дидрогестерона может ускоряться при одновременной терапии с антиконвульсантами (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, неврирапин, эфавиренц) и фитопрепаратами, содержащими зверобой. Способ применения и дозы. Для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы: в течение каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами эстроген принимать самостоятельно в течение первых 14 дней, и в течение следующих 14 дней принимать 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона, дополнительно к терапии эстрогенами. Дисфункциональные маточные кровотечения: 2 таблетки Дуфастон® в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном. С целью профилактики дальнейшего возникновения кровотечения Дуфастон® назначается по 1 таблетке в день с 11-го по 25-й день цикла. При истозной геморрагической метропатии назначать 1 таблетку Дуфастон® в день с 11-го по 25-й день цикла. Вторичная аменорея: для лечения одновременно необходимо назначить эстроген с 1-го по 25-й день цикла, с 11-го по 25-й день в сочетании с 1 таблеткой Дуфастон® в день. Нерегулярные менструальные циклы: длина цикла 28 дней может быть достигнута путем назначения 1 таблетки Дуфастон® в день с 11-го по 25-й день цикла. Эндометриоз: от 1 до 2 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла или в течение всего цикла. Дисменорея: от 1 до 2 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла. Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью: 1 таблетка Дуфастон® в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует продолжать в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжить лечение в течение первого месяца беременности в тех же дозах, что и для привычного аборта. Угроза аборта: начальная доза - 4 таблетки Дуфастон®, затем по 1 таблетке каждые 8 часов. Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо увеличить на 1 таблетку каждые 8 часов. После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранить в течение одной недели, после чего ее можно постепенно уменьшать. Если симптомы появляются вновь, лечение должно быть немедленно восстановлено с дозированной, которая оказалась эффективной. Привычный аборт: лечение необходимо начать до зачатия. 1 таблетка Дуфастон® в день до 20-й недели беременности, после чего можно постепенно снижать дозу. Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, то лечение следует продолжать, как это описано в случае угрозы аборта. Противопоказания. Недиагностированное вагинальное кровотечение; имеющиеся серьезные заболевания печени, или наличие серьезных заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; применение эстрогенов в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон; установленная гиперчувствительность к любому компоненту препарата; установленные или подозреваемые новообразования, зависящие от половых гормонов. Побочные реакции. При применении дидрогестерона в клинических исследованиях по показаниям без лечения эстрогенами чаще всего сообщалось о следующих побочных реакциях: мигрень/головная боль, тошнота, менструальные расстройства, боль/чувствительность молочных желез и другие (см. в полной инструкции по медицинскому применению). Категория отпуска. По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в Представительство «Абботт Лабораториз ГмБХ» в Украине по телефону +380 44 498 60 80 (круглосуточно).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.

1. Peilnescu-Oncluf D. Gynecological Endocrinology. 2007; 23(S1): 77-81. 2. Wahabi HA. Progestogen for treating threatened miscarriage (Review). 2011; The Cochrane Library, Issue 12. 3. B.N. Chakravarty, Oxford Journals, Human Reproduction, Vol.27, issue suppl. 2. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Дуфастон®.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмБХ» в Украине: 01032, Киев, ул. Жилианская, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.



**Abbott**  
A Promise for Life

PR-UA-DUP-61(12/13)

## Мировой опыт в гормональной терапии невынашивания беременности

Продолжение. Начало на стр. 30.

маточных и спиральных артерий в I триместре является предиктором последующей потери беременности.

Одним из наиболее эффективных препаратов для коррекции и лечения состояний, связанных с прогестероновой недостаточностью, является Дуфастон, не угнетающий синтез эндогенного прогестерона плацентой и способствующий формированию иммунологической толерантности материнского организма к плоду.

Метаболит дидрогестерона увеличивает экспрессию фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), обеспечивая синтез мощнейшего вазодилатора — оксида азота, благодаря чему происходит увеличение маточно-плацентарного кровотока. Последнее приводит к снижению частоты возникновения

самопроизвольных прерываний беременностей на ранних сроках гестации.



Для решения этой проблемы в Украине разработан и внедрен протокол акушерской помощи при невынашивании беременности, в котором экспертам удалось классифицировать привычный аборт как следствие двух и более беременностей подряд, которые закончились выкидышем, хотя в большинстве стран (согласно ВОЗ) это понятие классифицируется как следствие трех и более беременностей подряд, которые закончились выкидышем на сроке до 22 нед.



Рис. Доплерометрические показатели кровотока маточных артерий и показатели объема хориона (в 11-12 недель)

патологии не только в I триместре (невынашивание), но и II и даже начале III триместра (преждевременные роды — ПР, преэклампсия — ПЭ, синдром задержки развития плода, антенатальная гибель плода) беременности.

По данным V.N. Chakravarty и соавт., Дуфастон достоверно уменьшает пульсовый индекс в сравнении с вагинальным прогестероном, улучшая маточный кровоток.

Автор делает вывод о том, что дидрогестерон эффективнее вагинального прогестерона в отношении прогрессирования беременности и рождения жизнеспособного ребенка: частота родов в срок и рождения жизнеспособного ребенка при лечении привычного невынашивания в группе вагинального прогестерона составила 75,7%, в группе Дуфастона — 91,2%.

Докладчик завершила свое выступление цитатой авторитетного в мире эксперта А. Шиндлера (2013): «Ранним началом лечения угрозы выкидыша при помощи дидрогестерона можно предотвратить развитие таких осложнений беременности, как ПР и ПЭ».

Заведующая кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Ольга Валентиновна Грищенко акцентировала внимание присутствующих на трактовании термина «привычный аборт» и значении прогестерона в I триместре беременности.

— Согласно официальным данным Государственной службы статистики Украины, тенденция депопуляции населения имеет позитивную динамику, хотя данные все же не утешительны. Одним из резервов повышения рождаемости в нашей стране является уменьшение количества

Данные обзора, проведенного R.H.F. van Orrepaaij, убедительно свидетельствуют о том, что пациентки, которые потеряли две и более беременности, относятся к группе риска:

- ПР, в том числе очень ранних ПР;
- задержки внутриутробного роста плода;
- преждевременного разрыва плодных оболочек;
- преждевременной отслойки плаценты;
- предлежания плаценты;
- кровотечений во II и III триместрах беременности;
- развития эпизодов кровотечений в ранних сроках беременности, в т. ч. с образованием ретроплацентарной гематомы.

Нарушения маточно-плацентарного кровотока играют основную роль в патогенезе плацентарной недостаточности и являются причиной угрожающего аборта у 60-91% беременных с плацентарной недостаточностью.

В свою очередь, течение беременности у женщин, у которых формируется первичная плацентарная недостаточность, осложняется угрозой прерывания на ранних сроках, высокой частотой кровянистых выделений из половых путей, ранними гестозами.

Адекватность маточно-плацентарного кровотока определяется течением гестационной трансформации спиральных артерий, которая зависит от уровня эндогенного прогестерона. Формирующаяся недостаточность кровоснабжения маточно-плацентарной области, вследствие неполноценности гестационной трансформации спиральных сосудов, приводит к системному повышению артериального давления, генерализованному эндотелиозу, нарушению реологических свойств крови и развитию полиорганной недостаточности (преэклампсии — ПЭ, эклампсии) у матери.

В нашей клинике также было проведено исследование, в котором изучалось влияние терапии дидрогестероном на формирование и степень тяжести ПЭ. Все участницы исследования были разделены на три группы. В I группу вошли пациентки, получавшие дидрогестерон прекоцепционно, во II группу — женщины, получавшие дидрогестерон во время беременности, III группа — контрольная. В I группе физиологическое течение беременности наблюдалось у 44,4% женщин; ПЭ легкой степени у 33,8%, ПЭ средней степени у 16,6%. Во II группе отмечалось резкое увеличение частоты случаев ПЭ легкой (77,27%) и средней степени (22,72%). В III группе, не получавшей дидрогестерон, ПЭ легкой и средней степени трансформировались в ПЭ тяжелой степени.

Таким образом, **прекоцепционное применение дидрогестерона у пациенток группы риска по развитию гестоза предотвращало формирование тяжелой ПЭ и значительно снижало развитие ПЭ средней степени тяжести, что позволяет предложить дидрогестерон в качестве средства первичной профилактики ПЭ тяжелой степени.**

Профилактические мероприятия в отношении гестоза должны быть направлены на создание благоприятных условий для децидуализации эндометрия и синтеза матрикса децидуальной ткани с первых дней гестации и на протяжении формирования маточно-плацентарного кровообращения. С этой целью возможно применение дидрогестерона прекоцепционно у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы цикла и у пациенток, входящих в группу риска по развитию гестоза, с 16-го по 26-й день цикла по 10 мг 2 раза в сутки на протяжении 6 мес. Во время гестации у беременных из группы риска по развитию гестоза для создания оптимальных условий для децидуализации эндометрия возможно применение дидрогестерона по 10 мг 2 раза в сутки.

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Валентина Павловна Кващенко представила доклад «Новые формы организации перинатальной помощи в Украине», в котором рассказала о реализации проекта «Новая жизнь. Новое качество охраны материнства и детства».



— Создание во всех регионах страны 27 высокотехнологических перинатальных центров III уровня оказания помощи сможет существенно снизить уровень перинатальной смертности и заболеваемости, а также повысить процент выживаемости плодов с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В рамках данного проекта в г. Донецке создан специализированный центр на 524 стационарных койки и дневной стационар на 56 коек. В составе перинатального центра функционирует отделение новорожденных (90 коек), отделение интенсивной терапии для новорожденных (12 коек), отделение неонатального наблюдения и лечения новорожденных.

Академик Украинской академии наук, президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины, профессор, доктор медицинских наук Александр Михайлович Юзько акцентировал внимание слушателей на необходимости обоснованной гормональной терапии в подготовке и поддержке беременности при использовании вспомогательных репродуктивных технологий ВРТ при лечении бесплодия.

— Необходимость поддержки лютеиновой фазы (ЛФ) при лечении бесплодия

с использованием ВРТ с целью профилактики потерь беременности не вызывает сомнения. Такой подход объясняется необходимостью нивелирования отрицательного действия самой программы контролируемой стимуляции яичников с использованием как агонистов, так и антагонистов ГнРГ.



Основными вопросами для обсуждения являются выбор препаратов для поддержки ЛФ, их дозы, способы введения, длительность назначения после ВРТ, в том числе при наступившей беременности.

Сегодня для поддержки ЛФ после ВРТ используют ХГЧ, прогестерон в различных формах и способах введения, эстрогены или их комбинации. На сегодняшний день наиболее распространенной является тактика поддержки ЛФ прогестероном.

По результатам международного исследования с анализом более 50 тыс. циклов ВРТ (Л.Н. Кузьмичев, Ю.А. Штыря, 2012) для поддержки ЛФ после эмбриотрансфера врачи используют вагинальный крем/гель в 34% случаев, вагинальные капсулы в 30% случаев, прогестерон вагинально в комбинации с прогестероном внутримышечно в 15% случаев, прогестерон внутримышечно в 13% случаев, ХГЧ в 4% случаев, прогестерон перорально в 2% случаев, прогестерон вагинально в комбинации с прогестероном перорально в 1% случаев и ХГЧ в комбинации с другим типом прогестерона в 1% случаев. Украинское исследование с анализом 6038 циклов ВРТ (А.М. Юзько, 2014) показало, что врачи используют прогестерон вагинально в комбинации с прогестероном внутримышечно в 67,9% случаев, прогестерон вагинально в комбинации с прогестероном перорально в 12,9% случаев, ХГЧ в комбинации с другим типом прогестерона в 12,5% случаев, вагинальные капсулы в 4,8% случаев, вагинальный крем/гель в 1,8% случаев и прогестерон в комбинации с эстрогенами в 0,1% случаев.

Поддержка ЛФ начинается со дня пункции фолликулов или не позднее 2 дней после нее. Выработка прогестерона обеспечивает прогестеронопосредованную иммуномодуляцию, синтез антиапоптоического белка ТГ6 и abortивных белков PPM, PIBF, что способствует сохранению беременности (Szekeres-Bartho, 2010).

Результаты обзора методов поддержки ЛФ при стимуляции в циклах ЭКО препаратами прогестерона (Y.M. Fatemi и соавт., 2007) указывали на неэффективность орального использования микрокризирванного прогестерона и противоречивость данных об использовании дидрогестерона. Применение прогестерона вагинально и внутримышечно давало похожие результаты.

В 2011 г. Кокрановский обзор «Поддержка лютеиновой фазы при вспомогательных репродуктивных технологиях» показал значительную пользу прогестерона в поддержании ЛФ и предпочтение синтетического прогестерона (дидрогестерона) над микрокризирванным прогестероном. В обзоре также указывалось, что добавление других веществ, таких как эстроген или ХГЧ, по-видимому, не улучшало результаты. Не было никаких доказательств в пользу определенного пути введения или длительности применения прогестерона (M. van der Linden et al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2011).

В украинском исследовании, в котором изучали 6188 циклов ВРТ (А.М. Юзько, 2014), врачи использовали препараты прогестерона у пациенток до 10-12 недели беременности в 100% случаев.

Подготовила **Наталья Карпенко**



О.А. Ефименко, к.м.н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

# Аномальные маточные кровотечения: современный взгляд на проблему

**Аномальные маточные кровотечения (АМК) занимают одно из лидирующих мест в современной гинекологической практике и являются наиболее частым показанием к неотложной госпитализации в профильные клинические учреждения. Так, согласно статистике до 65% женщин репродуктивного возраста обращаются за медицинской помощью по поводу чрезмерных менструальных кровотечений; а каждая десятая из всех гинекологических консультаций связана именно с метроррагиями [2, 13, 14, 17, 23].**

Кроме того, распространенность АМК имеет заметную возрастную градиацию, что связано с различными механизмами патогенеза развития заболевания в разные периоды жизни женщины. Так, в общей структуре гинекологических заболеваний ювенильные маточные кровотечения составляют 10%, АМК в активном репродуктивном периоде – 25-30%, в позднем репродуктивном возрасте – 35-55%, а в климактерии – до 55-60%. По данным мировой литературы, сегодня частота метроррагии в женской популяции достигает 12-30% [2, 8, 17, 20].

Следует отметить, что в настоящее время существует множество различных методов диагностики и успешных схем лечения АМК в разные возрастные периоды, в связи с чем это заболевание редко представляет угрозу для жизни женщин. Тем не менее повторяющиеся меноррагии приводят к снижению социальной и профессиональной активности наших современниц, нарушениям сексуальной сферы, снижению репродуктивной функции и, в конечном итоге, к формированию стойких психосоматических заболеваний [12, 20, 24]. Очень важную социальную значимость имеет материальный и моральный дискомфорт, который испытывают страдающие АМК женщины, что доставляет много неудобств и

значительно ухудшает качество жизни таких пациенток.

Метроррагия потенциально может возникнуть у любой менструирующей женщины, при этом вероятность ее появления прямо пропорциональна количеству менструальных циклов (МЦ). Следует отметить, что современная женщина в течение жизни менструирует примерно в 10 раз больше, чем ее предшественница конца XIX – начала XX века (450-500 против 45-50 МЦ 100 лет назад), что, по всей вероятности, и может приводить к росту частоты гинекологической патологии в органах-мишенях половых стероидных гормонов.

С философской точки зрения увеличение частоты заболеваний эндометрия можно связать с малым количеством беременностей и невыполнением эндометрием своей основной природной функции – деторождения для продолжения человеческого рода. Это становится особенно актуальным и для Украины в сложившейся неблагоприятной демографической ситуации, поскольку сохранение здорового эндометрия для каждой женщины молодого и среднего возраста представляет особую ценность в перспективе реализации репродуктивной функции, как в текущий период жизни, так и в дальнейшем.

Итак, согласно современным представлениям АМК – это всеобъемлющий термин, подразумевающий любое маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста.

Следует отметить, что к АМК относятся кровотечения из тела и шейки матки (но в влагалища и вульвы). Современная терминология АМК представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Рекомендованные термины для клинического описания маточных кровотечений**

- **Аномальное маточное кровотечение (АМК) Abnormal uterine bleeding AUB**
- **Тяжелое менструальное кровотечение (ТМК) Heavy menstrual bleeding HMB**
- **Нерегулярные менструальные кровотечения Irregular menstrual bleeding**
- **Длительные менструальные кровотечения Prolonged menstrual bleeding**

Для определения принципов диагностики АМК следует четко установить параметры нормального МЦ. Так, по современным взглядам, его продолжительность составляет от 24 до 38 дней. Длительность фазы менструации в норме – 4,5-8 дней. Объемное исследование кровопотери во время менструации показало, что нормальным следует считать объем 30-40 мл. Верхней допустимой его границей считается показатель 80 мл (что эквивалентно потере примерно 16 мг железа). Именно такая геморрагия может приводить к снижению уровня гемоглобина, а также к появлению других признаков железодефицитной анемии [4, 7, 8, 13, 14, 22].



О.А. Ефименко

- заболевания тела матки (миома матки, полип эндометрия, внутренний эндометриоз матки, гиперпластические процессы эндометрия и рак эндометрия, саркома тела матки, эндометриты, генитальный туберкулез, артериовенозная аномалия матки);

– **не связанные с патологией матки:**

- заболевания придатков матки (кровотечения после резекции яичника или овариэктомии, маточные кровотечения при опухолях яичников, преждевременное половое созревание);

- на фоне гормональной терапии (комбинированные оральные контрацептивы – КОК, прогестины, заместительная гормональная терапия);

- ановуляторные кровотечения (менархе, перименопауза, поликистоз яичников, гипотиреоз, гиперпролактинемия, стресс, нарушения пищевого поведения);

– **вследствие системной патологии:** заболевания системы крови, заболевания печени, почечная недостаточность, врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром и болезнь Кушинга, заболевания нервной системы;

– **связанные с ятрогенными факторами:** после резекции, электро-, термо- или криодеструкции эндометрия, кровотечение из зоны биопсии шейки матки, на фоне приема антикоагулянтов, нейротропных препаратов;

– **невъясненной этиологии.**

Однако немалое значение для клиники имеет морфофункциональная классификация, подразделяющая АМК по клинико-патогенетическому типу на овуляторные и ановуляторные (рис. 2).

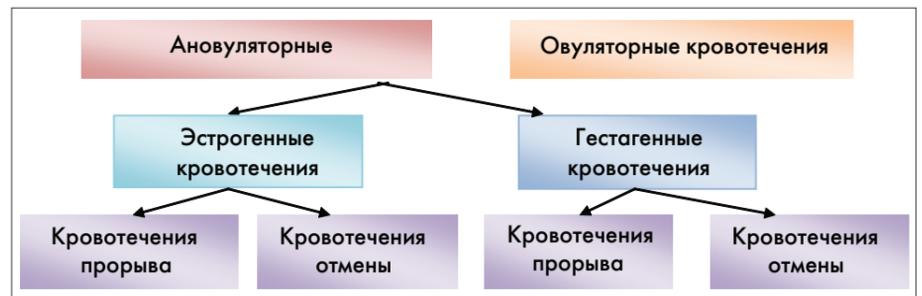


Рис. 2. АМК в результате дисфункции яичников

На XIX Всемирном конгрессе акушерства и гинекологии FIGO Malcolm Munro предложил классификацию маточных кровотечений, которая была опубликована в книге Abnormal Uterine Bleeding в 2010 г. (рис. 1).

Согласно данной классификации, основанной на этиологическом факторе, выделяют АМК:

- обусловленные патологией матки:
  - дисфункция эндометрия (овуляторные кровотечения);
  - связанные с беременностью (самопроизвольное прерывание беременности, плацентарный полип, трофобластическая болезнь, нарушенная эктопическая беременность);
  - заболевания шейки матки (эндометриоз шейки, атрофический цервицит, полип эндоцервикса, рак шейки матки и другие новообразования шейки матки, миома матки с шеечным расположением узла);

АМК при ановуляторном МЦ обусловлены нарушениями циклического функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, следствием чего является выраженная дисфункция яичников с различными гормональными нарушениями, что требует дифференцированных методов терапии (рис. 3).

Что касается овуляторных кровотечений, то, по данным O. Lebrun (2003), в основе каждого третьего АМК лежит недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) – полиэтиологическая патология, универсальной эндокринной характеристикой которой и на сегодняшний день является гипогестагения. Также известны и другие особенности гормонального фона и МЦ

Продолжение на стр. 34.

Contents lists available at [ScienceDirect](http://ScienceDirect)

**International Journal of Gynecology and Obstetrics**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijgo](http://www.elsevier.com/locate/ijgo)

---

SPECIAL COMMUNICATION

**FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age**

Malcolm G. Munro<sup>a,b,\*</sup>, Hilary O.D. Critchley<sup>c</sup>, Michael S. Broder<sup>d</sup>, Ian S. Fraser<sup>e</sup>, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of California, Los Angeles, USA  
<sup>b</sup> Kaiser Permanente, Los Angeles Medical Center, Los Angeles, USA  
<sup>c</sup> Centre for Reproductive Biology, University of Edinburgh, Queen's Medical Research Institute, Edinburgh, UK  
<sup>d</sup> Partnership for Health Analytic Research, Beverly Hills, USA  
<sup>e</sup> University of Sydney, Queen Elizabeth II Research Institute for Mothers and Infants, Sydney, Australia

Polyp
Adenomyosis
Leiomyoma
Malignancy & hyperplasia

Submucosal
Other

Coagulopathy
Ovulatory dysfunction
Endometrial
Latrogenic
Not yet classified

**АМК вызвано:**

Полип	Коагулопатия
Аденомиоз	Овуляторные дисфункции
Лейомиома	Патология эндометрия
Рак/гиперплазия	Ятрогенные факторы
	Неклассифицированные факторы

Рис. 1. Новая классификация аномальных маточных кровотечений FIGO (PALM-COEIN)

О.А. Ефименко, к.м.н., ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», г. Київ

## Аномальные маточные кровотечения: современный взгляд на проблему

Продолжение. Начало на стр. 33.

при НЛФ, и определены диагностические критерии (рис. 4).

Характеризуя локальные механизмы развития АМК, следует отметить, что только достаточный уровень прогестерона стабилизирует клеточные мембраны, и именно он является тем веществом, под воздействием которого на внутриклеточных мембранах удерживаются ферменты лизиса, содержащиеся в предменструальном секреторном эндометрии [1, 9].

Прогестерон обеспечивает секреторную трансформацию эндометрия, стимулирует органоспецифическую транскрипцию и экспрессию тканевого фактора. Последний, в свою очередь, не только участвует в процессах децидуализации и ангиогенеза в эндометрии, но и стимулирует коагуляцию во время менструации [1, 3, 9].

Таким образом, именно восполнение дефицита прогестерона при АМК, обусловленном НЛФ, является наиболее патогенетически обоснованным подходом и служит залогом успешности медикаментозной профилактической терапии меноррагий.

Известно, что помимо гормональной дисфункции причиной маточных кровотечений являются также локальные эндометриальные факторы – эндокринные, гемостазиологические, сосудистые, иммунные. Конечным этапом патогенеза АМК является нарушение регулярного тотального отторжения функционального слоя эндометрия вследствие как системных (гормональная дисфункция), так и местных механизмов [12, 16].

Гемостаз в эндометрии представляет собой сбалансированный процесс между агрегацией тромбоцитов, вазоконстрикцией, формированием тромбоцитарного тромба, образованием фибрина, с одной стороны, и фибринолизом, вазодилатацией и регенерацией ткани – с другой [1, 4, 7, 17].

Необходимо отметить, что все перечисленные универсальные механизмы геморрагий имеют место при различных гинекологических заболеваниях и часто сочетаются

друг с другом. Однако для женской половой сферы характерен уникальный механизм развития кровотечения, не свойственный никакой другой системе органов человека, – это отторжение функционального слоя эндометрия с сопутствующим кровотечением, обусловленным снижением в крови концентрации половых гормонов. Соответственно, метроррагии, возникающие по данному механизму (за исключением случаев нарушенной внематочной беременности), прекращаются при нарастании в плазме крови уровня половых стероидов как эндогенного происхождения, так и введенных путем гормонального гемостаза. Этот факт принципиально отличает АМК от других видов кровотечений при органических заболеваниях половых органов [12, 16].

### Диагностика

При постановке диагноза АМК первым этапом диагностического поиска является установление истинности жалоб пациентки относительно наличия кровотечения (рис. 5).

Следует отметить, что у 40-70% женщин, жалующихся на обильные менструации, при объективной оценке не всегда определяется объем кровопотери, превышающий норму. В таких случаях пациентки нуждаются, скорее, в психологической помощи и проведении разъяснительных мероприятий. И наоборот, около 40% больных с менометроррагией не считают свои менструации обильными [14, 16, 22]. Следовательно, очень трудно дать качественную оценку данного клинического симптома, основываясь лишь на жалобах пациентки.

В связи с этим для объективизации клинической картины, с нашей точки зрения, целесообразно использовать метод оценки кровопотери, разработанный Янсенем (2001) [13, 20]. Женщинам предлагается заполнять специальную визуальную таблицу (рис. 6) с подсчетом количества использованных прокладок или тампонов в разные дни менструации с балльной оценкой степени их промокания (максимальный балл

для прокладок – 20, для тампонов – 10). Следует отметить, что подсчет соответствует стандартному санитарному материалу (normal, regular). Однако очень часто пациентки с меноррагией используют maxi или super тампоны или прокладки, а иногда даже их двойное количество, в связи с чем реальные кровопотери могут превышать объемы, подсчитанные с помощью унифицированной таблицы. Количество баллов 185 и выше расценивается как критерий метроррагии.

**Второй этап диагностики** – установление собственно диагноза АМК после исключения системных заболеваний, коагулопатий и органической патологии органов малого таза, которые могут быть причиной кровотечений.

На этом этапе, учитывая трудности диагностики, в работе врача не может быть мелочей. Так, при опросе пациентки необходимо собрать «менструальный анамнез» (Sheth S., Allahbadia G., 1999) [7].

**Семейный анамнез:** наличие обильных кровотечений, новообразований матки или яичников у ближайших родственников.

**Прием медикаментов, вызывающих метроррагию:** производных стероидных гормонов (эстрогенов, прогестинов, кортикостероидов), антикоагулянтов, психотропных препаратов (фенотиазинового ряда, трициклических антидепрессантов, ингибиторов MAO, транквилизаторов), а также дигоксина, пропранолола.

**Наличие ВМС в полости матки.**

**Наличие других заболеваний:** склонность к кровотечениям, гипертензия, заболевания печени, гипотиреоз.

**Перенесенные операции:** спленэктомия, тиреоидэктомия, миомэктомия, полипэктомия, гистероскопия, диагностическое выскабливание.

Кроме того, необходимо также уделить внимание сочетающимся с метроррагиями клиническим факторам, подлежащим целенаправленному выявлению (дифференциальная диагностика с системной патологией): носовым кровотечениям, кровоточивости десен, появлению синяков и гематом, кровотечению после родов или операций, семейному анамнезу.

Сегодня согласно данным доказательной медицины, помимо сбора анамнеза и гинекологического осмотра, значимыми для диагностики АМК считаются определение концентрации гемоглобина, тромбоцитов, фактора Виллебранда, времени свертывания, функции тромбоцитов, тиреотропного гормона, ультразвуковое исследование (Wei Wang, Kellie Rath, Rachel Miller, 2007).

**Основными целями терапии АМК являются:**

1. Остановка кровотечения.

2. Профилактика рецидивов:

– восстановление нормальной работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы;

– восстановление овуляции;

– восполнение дефицита половых стероидных гормонов.

### I этап. Гемостаз

На сегодняшний день осуществление гемостаза возможно как посредством консервативных мероприятий, так и оперативным путем. **Медикаментозный гемостаз** целесообразно проводить преимущественно женщинам раннего и активного репродуктивного возраста, которые не относятся к группе риска относительно развития гиперпролиферативных процессов эндометрия, а также пациенткам, у которых диагностическое выскабливание проводилось не более 3 мес назад, и при этом не было выявлено патологических изменений в эндометрии [13, 14, 22, 24].

Среди **медикаментозных методов I этапа** лечения АМК с доказанной эффективностью следует отметить **антифибринолитические** препараты (транексамовая кислота) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), механизмы действия которых рассмотрим ниже.

Однако до сих пор наиболее эффективным среди консервативных методов купирования кровотечения является **гормональный гемостаз** монофазными пероральными контрацептивами, содержащими 0,03 мг этинилэстрадиола и гестагены группы норстероидов и обладающими выраженным супрессивным эффектом на эндометрий.



Рис. 3. Ановуляторные кровотечения

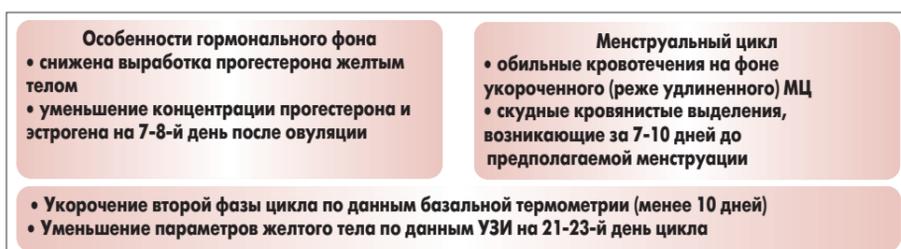


Рис. 4. Овуляторные кровотечения (НЛФ)



Рис. 5. Этапы диагностики дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК)

<b>Прокладка</b>	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Сгустки крови</b>								
<b>Тампон</b>	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Сгустки крови</b>								

Рис. 6. Визуальная схема оценки маточных кровопотерь (Yanssen J.R., 2001)

При лечении пубертатных маточных кровотечений в качестве стартовой терапии сегодня наиболее распространенными и рекомендуемыми методиками являются (Wei Wang, Kellie Rath, Rachel Miller, 2007):

- КОК – 53%;
- конъюгированные эстрогены, парентерально – 36%;
- конъюгированные эстрогены, перорально – 6%;
- прогестины – 2%.

Значительно реже в клинической практике используется гестагенный гемостаз, который является патогенетически оправданным при ановуляторных гиперэстрогенных кровотечениях. При этом следует отметить, что в данном случае гемостатический эффект достигается медленнее, чем при назначении КОК, поэтому такой метод может быть рекомендован преимущественно пациенткам без выраженных нарушений общего состояния и анемии. Однако важно помнить, что прогестагены идеально подходят для лечения подростков с ановуляторными кровотечениями, так как не оказывают влияния на их незрелую гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось.

**Хирургический гемостаз** обеспечивается прежде всего фракционным выскабливанием полости матки и цервикального канала под гистероскопическим контролем. Данная операция преследует как диагностическую (для исключения органической патологии полости матки), так и лечебную цель, и является методом выбора у женщин позднего репродуктивного и климактерического периода, учитывая рост частоты атипической трансформации эндометрия в этих возрастных группах. В случае пубертатных кровотечений проведение указанной операции возможно лишь по жизненным показаниям [10, 11, 13, 18].

Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения США в этой стране выполняется 650 тыс. гистерэктомий на общую сумму 1,5 млрд долларов, каждая вторая из которых обусловлена АМК [7]. Однако, принимая во внимание мировую тенденцию к оправданному снижению инвазивности и повышению комплаенса к лечебным мероприятиям, актуальным, на наш взгляд, является высказывание Г.Е. Чернухи (2001): «Медикаментозный подход должен рассматриваться как первый шаг в лечении большинства случаев дисфункциональных маточных кровотечений».

## II этап. Противорецидивная терапия

### Общие принципы противорецидивного лечения ДМК

1. Проведение общеукрепляющих мероприятий – регуляция режима сна, труда и отдыха, рациональное питание, соблюдение правил психологической гигиены.
2. Лечение анемии (препараты железа, поливитаминные и минеральные средства, в тяжелых случаях – кровезаменители и препараты крови).
3. Ингибиторы синтеза простагландинов в первые 1-3 дня менструации.
4. Антифибринолитики в первые 1-3 дня менструации (транексамовая кислота).
5. Витаминотерапия – комплексные препараты, содержащие цинк.
6. Препараты, стабилизирующие функцию ЦНС. Препараты негормонального действия рекомендуются как при овуляторных, так и при ановуляторных кровотечениях.
7. Гормональная терапия назначается дифференцированно в зависимости от патогенетического варианта ДМК.

Еще в 1935 году А. Butenandt и соавт. были удостоены Нобелевской премии за разработку методики синтеза прогестерона. Название этого гормона, как известно, отражает его основное биологическое предназначение в организме: pro gestation («для беременности»). Впервые для лечения маточных кровотечений прогестерон был предложен в 1938 г. Олбрайт. В настоящее время «вторую жизнь» получили препараты прогестеронового ряда, а также широко применяются его синтетические аналоги – норстероиды с более выраженным антипролиферативным влиянием на эндометрий, но меньшей селективностью в отношении стероидных рецепторов.

Большое значение при выборе гестагенного препарата для второго этапа терапии ДМК имеет его антипролиферативный потенциал и, соответственно, возможность эффективного назначения минимальной дозы.

Однако широкое применение прогестинных у пациенток различных возрастных групп с разнообразной гинекологической и экстрагенитальной патологией подчас порождает определенные проблемы, возникающие как перед акушерами-гинекологами, так и перед врачами других специальностей. В частности, это проявление синдрома непереносимости гестагенов, представляющего собой комплекс неблагоприятных эффектов, связанных с системным действием некоторых прогестагенов на организм женщины (табл. 2) [19].

Возникновение данного симптомокомплекса обусловлено способностью прогестинных взаимодействовать, помимо рецепторов прогестерона, с рецепторами других стероидных гормонов.

В свете вышеизложенного для предотвращения синдрома непереносимости гестагенов большое значение имеет дифференцированное использование различных прогестагенов с учетом не только их антипролиферативного действия на эндометрий, но и системных побочных эффектов. Реализация последних может существенно снизить комплаенс и ограничить применение данных препаратов, особенно у пациенток старших возрастных групп с отягощенным экстрагенитальным анамнезом.

### Дифференцированная противорецидивная терапия ДМК должна учитывать:

- патогенетический вариант ДМК – ановуляторный гиперэстрогенный, ановуляторный гипоэстрогенный, овуляторный с НЛФ;
- факторы риска развития синдрома непереносимости гестагенов;
- репродуктивные планы пациентки;
- показатели содержания жировой ткани и индекса массы тела.

Для вторичной профилактики ановуляторных гипоэстрогенных АМК у пациенток репродуктивного возраста целесообразно использовать КОК в циклическом режиме (в случае необходимости контрацепции). Схема II этапа лечения женщин перименопаузального возраста должна базироваться на заместительной гормональной терапии препаратами с минимальным содержанием эстрогенного и адекватным – гестагенного (с достаточным антипролиферативным потенциалом) компонента.

При ановуляторных гиперэстрогенных АМК проводится заместительная терапия гестагенами селективного действия в циклическом режиме (с 16-го по 25-й день) либо прогестинами местного действия

в непрерывном режиме (левоноргестрелсодержащая внутриматочная система – в случае необходимости контрацепции).

Пациенткам с овуляторными АМК на фоне НЛФ необходима заместительная терапия гестагенами селективного действия в лютеиновую фазу МЦ (с 16-го по 25-й день цикла).

Особо следует остановиться на лечении АМК в перименопаузальном возрасте (так называемых климактерических кровотечениях), что связано с наибольшей распространенностью метроррагий у женщин именно этой группы, а также высоким риском онкогенеза у них.

Так, основными условиями эффективной терапии кровотечений в перименопаузальном возрасте являются:

- установление морфологической структуры эндометрия;
- выявление сопутствующей генитальной патологии;
- выявление эндокринных заболеваний и метаболических нарушений, их коррекция.

Хотя менометроррагия является наиболее распространенной жалобой, с которой женщины обращаются к гинекологу, многие клиницисты не всегда правильно оценивают причину этого симптома. Понимание патогенетических механизмов, которые лежат в основе аномальных маточных кровотечений, позволяет врачу использовать индивидуальный рациональный подход к лечению. Особенно это касается патогенетического применения тех или иных гормональных препаратов, что напрямую зависит от возраста, гормонального статуса, репродуктивных планов пациентки, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии. Кроме того, одна из основных целей лечения АМК – избежать повторных необдуманных ургентных хирургических вмешательств, что приводит не только к росту частоты воспалительных осложнений, но и к повреждению рецепторного аппарата эндометрия и формированию гормонорезистентности в дальнейшем. Описанная ситуация, которая нередко встречается в клинической практике, дополнительно осложняет диагностику, лечение и противорецидивную терапию АМК. В этом контексте особое звучание приобретает один из постулатов медицины – заповедь древнеримского врача Цельса «Primum non nocere!» («Прежде всего не навредить!»).

Учитывая, что в клинической практике наиболее важной задачей при лечении АМК является быстрая остановка кровотечения, а установление клинико-патогенетического варианта АМК требует дополнительного времени и определенных методов обследования, хотелось бы еще раз обратить внимание на медикаментозные методы негормонального гемостаза. С этой целью применяются антифибринолитики и НПВП.

Использование НПВП патогенетически обусловлено тем, что, по данным M.G. Elder (1999), в эндометрии женщин, страдающих АМК, значительно повышены уровни провоспалительных простагландинов. Систематический обзор 21 рандомизированного клинического испытания показал снижение менструальной кровопотери на 20-50% и уменьшение дисменореи на 70% при применении препаратов, блокирующих циклооксигеназу.

Что касается другой группы антифибринолитиков, первый препарат на основе транексамовой кислоты был синтезирован У. Okamoto в 1962 г. и является изомером ε-аминокапроновой кислоты. В основе механизма его действия лежит специфическое ингибирование плазминогена и его превращения в плазмин, что препятствует раннему фибринолизу, предотвращая растворение гемостатической пробки. Кроме того, транексамовая кислота тормозит образование кининов и других активных пептидов, участвующих в патогенетических звеньях АМК [2, 5, 22].

Следует также отметить высокую безопасность данного средства. Согласно материалам Cochrane Review (2009) около 238 тыс.

женщин с маточными кровотечениями из Скандинавских стран получали лечение этим препаратом начиная с конца 1960-х годов. За это время не было зарегистрировано повышения частоты тромбозных осложнений по сравнению с обычным уровнем среди женщин аналогичного возраста, а также отмечено улучшение качества их жизни [2].

Благодаря указанным фармакодинамическим особенностям и высокой безопасности транексамовая кислота является особо ценным препаратом при лечении различных форм менометроррагий, что обуславливает целесообразность ее включения в схему лечения как на первом, так и на втором этапе терапии АМК и обоснованность ее применения с точки зрения нормализации метаболических процессов в эндометрии как органе-мишени метроррагий.

Дифференцированный подход к лечению АМК и адекватная противорецидивная терапия с учетом патогенетических механизмов развития меноррагий способствуют стабилизации субъективных и объективных характеристик МЦ, показателей красной крови и сонографической картины эндометрия. Патогенетическая терапия АМК не только позволяет избежать повторных и объемных хирургических вмешательств и связанных с ним рисков, но и создает возможность реализации дальнейших репродуктивных планов, значительно улучшая качество жизни современных женщин.

## Литература

1. Arthur J. Castelbaum. – Luteal phase defect. The endometrium, London, 2002. – 675 p. B. de Ligniers. Endometrial effect of progesterone versus progestins, The Menopause at the Millennium, 2000, London – New York, 720 p.
2. Cochran Database of Systematic Reviews 2009 Issue 2. <http://search.cochrane.org>
3. Donald P. McDonnell. – Side effects of progestagens, The menopause at the millennium, 2000, London – New York, 720 p.
4. Rutanen E.-M. Biology of the endometrium, Progress in the Management of the Menopause, 1999, London – New York, 490 p.
5. H.A. van Leusden. Применение транексамовой кислоты и норэтистерона при меноррагии // Мать и дитя. – 2007. – Т. 15. – № 3.
6. Rybo G. Treatment of menorrhagia using intrauterine administration of levonorgestrel // Gynecology Forum. – Vol. 3, No.3. – 1998. – P. 20-22.
7. Thompson J.R. Analysis of menstrual bleeding diary data. Hormone replacement therapy and the endometrium. 2001, Farook AI – Azzawi, USA, 172 p.
8. David Gordon J., Speroff L. Dysfunctional Uterine Bleeding, Handbook for Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 2002, USA, 490 p.
9. Raghupathy R. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and antiabortive effects (II). The role of a protective Th-2 bias. Inter. Soc. Gynecol. Endocrin. Congress. Hong-Kong, 2001.
10. Rogerio A. Lobo «Progestagens» Menopause: Biology and Pathobiology, 2000, p. 429-444.
11. Вовк І.Б., Петербурзька В.Ф., Хомінська З.Б. До питання про лікування ювенільних маткових кровотеч у періоді статевого дозрівання // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 2. – С. 125-128.
12. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Маточные кровотечения: этиология, патогенез, морфологическая диагностика. – СПб.: Грааль, 2000. – 250 с.
13. Дисфункціональні маткові кровотечі у жінок репродуктивного та перименопаузального віку. Наказ МОЗ України № 582.
14. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по эндокринной гинекологии. – М.: Мед. информационное агентство, 2001. – 247 с.
15. Побединский Н.М., Балтуцкая О.И., Омеляненко А.И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3. – С. 5-8.
16. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 520 с.
17. Саидова Р.А., Макашария А.Д. Избранные лекции по гинекологии. – М., 2005. – 256 с.
18. Саидова Р.А., Макашария А.Д. Патогенез ювенільних і маточних кровотечень у больових латентними формами порушень системи гемостаза // Весті Асоц. акушерів-гінекологів Росії. – 2000. – № 3. – С. 34-37.
19. Татарчук Т.Ф. Принципы применения прогестагенов в гинекологии // Доктор. – 2001. – № 3. – С. 39-42.
20. Татарчук Т.Ф., Булаченко О.В., Бодягова О.И. Клинико-патогенетические варианты, диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста // Ліки України. – 2008. – № 4. – С. 102-109.
21. Татарчук Т.Ф., Задорожная Т.Д., Булаченко О.В., Шевчук Т.В. Рецепторні особливості та цитокіновий профіль ендометрію в разі НЛФ // Репр. здор. жінки. – 2007. – № 5 (34). – С. 142-146.
22. Татарчук Т.Ф., Регада С.И. Принципы диагностики и лечения дисфункциональных маточных кровотечений в репродуктивном периоде // Доктор. – 2004. – № 1. – С. 73-81.
23. Славянские древности. Этнолингвистический словарь / Под ред. Н.И. Толстого. – Т. 3. – М., 2004. – С. 241-245.
24. Степула В.В., Лукьянчук О.В., Рыбин А.И. Профилактика нарушений овариально-менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста после фракционного выскабливания матки // Репр. здор. женщ. – 2008. – № 2 (36). – С. 120-122.

Психопатологический	Метаболический	Физикальный
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Беспокойство</li> <li>• Раздражительность</li> <li>• Агрессия</li> <li>• Приступы паники</li> <li>• Неугомонность</li> <li>• Депрессивное настроение</li> <li>• Нарушение концентрации</li> <li>• Забывчивость</li> <li>• Эмоциональная лабильность</li> <li>• Вялость</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Избыточная масса тела с перераспределением жировой ткани</li> <li>• Нарушение карбогидратного метаболизма (инсулинорезистентность)</li> <li>• Увеличение сосудистой резистентности</li> <li>• Нарушение липидного обмена (повышение индекса атерогенности)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Акне</li> <li>• Себорея</li> <li>• Вздутие живота (метеоризм)</li> <li>• Отеки</li> <li>• Слабость</li> <li>• Головные боли</li> <li>• Головокружение</li> <li>• Напряжение в молочных железах (масталгия)</li> </ul>

# Вспомогательные репродуктивные технологии: ориентир на пациента

**16 ноября в г. Киеве прошел научный репродуктологический форум, организованный компанией MSD, посвященный новым подходам в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с максимальным ориентиром на пациента. В работе форума приняли участие ведущие специалисты Украины, Бельгии и Финляндии. Предлагаем читателям ознакомиться с наиболее интересными докладами конференции.**



**Президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины, доктор медицинских наук, профессор, Александр Михайлович Юзько** представил доклад, посвященный основным направлениям развития репродуктивной медицины в мире и Украине.

— В Украине проводится около 13 тыс. циклов ВРТ в год, что составляет 260 циклов на 1 млн населения. Показатель эффективности — 38%. В соответствии с отчетами 2/3 циклов осуществляются агонистами ГнРГ при сохранении отчетливой тенденции к увеличению использования антагонистов ГнРГ. Показатель синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) составляет 1%. Структура циклов ВРТ по сравнению с 1999 г. претерпела изменения — существенно увеличился процент переноса криоконсервированного эмбриона (в 14 раз) и процент ICSI.

По данным опроса, проведенного в украинских клиниках, контролируемая стимуляция яичников с применением антагонистов ГнРГ осуществляется у таких пациенток: с синдромом поликистозных яичников, при высоком овариальном резерве, в молодом возрасте, у имеющих слабый, чрезмерный и нормальный ответ; стимуляция агонистами ГнРГ — у пациенток с трубным фактором бесплодия, при эндометриозе, нормогонадотропном бесплодии по ФСГ и ЛГ, нормальных показателях антимюллерова гормона, использовании донорских протоколов.

В настоящее время в мировой репродуктологической практике отмечаются следующие тенденции:

- уменьшение количества получаемых яйцеклеток в циклах стимуляции яичников;
- перенос одного эмбриона за один цикл ВРТ;
- акцент на общей эффективности цикла,

что достигается путем оптимизации биологического окружения, улучшения развития эмбриона, отбора и повышения качества яйцеклеток и эмбрионов;

— увеличение частоты использования антагонистов ГнРГ с более низкими дозами гонадотропинов;

— преобладание ICSI и перенос единственного эмбриона с его последующим культивированием до стадии бластоцисты;

— отказ от медленной заморозки в пользу витрификации эмбрионов.

С учетом изложенных общемировых тенденций специалисты Украинской ассоциации репродуктивной медицины считают, что протоколы стимуляции в циклах ВРТ должны быть понятными и достаточно гибкими, предоставлять определенную свободу действий врачу, быть экономически обоснованными, эффективными и безопасными для пациентки. Для достижения поставленных задач рекомендовано следующее:

— перед назначением контролируемой стимуляции яичников определять их резерв на основании трех информативных показателей: ФСГ, антимюллеров гормон, количество антральных фолликулов;

— ограничить уровень ежедневной дозы гонадотропинов в 300 ЕД, поскольку эффект от превышения этой дозы является недоказанным;

— конкретизировать максимальную цифру эстрадиола на день назначения ХГЧ, позволяющую назначать триггер овуляции (например, 14 нмоль/л); при превышении этой дозы отменять гонадотропины и проводить мониторинг эстрадиола (дрифт, костинг);

— ввести верхнюю норму антимюллерова гормона, позволяющую применять длинный лютеиновый протокол; при превышении этой планки использовать протокол с антагонистами ГнРГ;

— при применении протокола с антагонистами ГнРГ конкретизировать верхнюю норму эстрадиола (например, 14 нмоль/л), позволяющую применять триггер овуляции ХГЧ; при превышении этого показателя использовать в качестве триггера агонист ГнРГ.



**Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук Николай Григорьевич Грищенко** обосновал необходимость внесения изменений в применение ВРТ.

— За последнее время в целях усовершенствования безопасности использования IVF-технологий, несмотря на наличие наработанных схем, сложившихся стереотипов, устоявшихся мнений, широкое распространение получили антагонисты ГнРГ.



Однако препятствием на пути к усовершенствованию зачастую является отказ от поиска истины или нежелание ее принять. К тому же сама истина не всегда очевидна.

На протяжении последних лет было проведено несколько метаанализов крупных рандомизированных и контролируемых исследований, отличавшихся по методологии и подходам. В 2011 г. мы получили результаты последнего метаанализа, указывающие на сопоставимую частоту родов в протоколах с использованием антагонистов и агонистов ГнРГ. Таким образом, на сегодня сформулировано определение эффективной ВРТ — «это ВРТ, в результате которой имеет место наиболее высокая частота наступления беременности, наиболее высокая частота родов, наиболее высокая частота беременности одним плодом, рождение одного здорового ребенка, из которого вырастет здоровый человек».

К сожалению, парадигма эффективности в репродуктологии сформирована с учетом количества получаемых ооцитов, которых в протоколах с антагонистами получается меньше. Однако проведенные исследования, посвященные изучению зависимости между количеством ооцитов и частотой родов (400135 IVF циклов), указывают на отсутствие увеличения количества родов после 14 ооцитов, полученных в циклах IVF, с одновременным увеличением риска СГЯ при образовании 15 и более яйцеклеток. Кроме того, на сегодня имеются данные, указывающие на уменьшение количества родов при получении ооцитов, количество которых превышает указанные цифры.

В погоне за количеством яйцеклеток и эмбрионов мы часто забываем, что женщина обращается в клинику по лечению бесплодия не для того, чтобы сделать запас криоконсервированных эмбрионов, а чтобы получить здорового ребенка.

Поэтому любые утверждения о недостаточной эффективности антагонистов ГнРГ не соответствуют действительности. Что касается критической точки безопасности протоколов IVF СГЯ, при использовании антагонистов ГнРГ в условиях контролируемой стимуляции яичников это грозное осложнение встречается в 2 раза реже (Kolibianakis et al., 2006), а при применении в качестве триггера финального созревания ооцитов агонистов ГнРГ (возможно лишь в циклах с антагонистами) СГЯ приближается к нулю в случае переноса эмбриона в следующем цикле (Babayof et al., 2006; Engamnn et al., 2008; Acevedo et al., 2006; Bodri et al., 2009; Griesinger et al., 2010; Humaidan et al., 2009; Engmann et al., 2006; Manzanares et al., 2009; Hernandez et al., 2009; Orvieto et al., 2006; Shapiro et al., 2007; Sismanoglu et al., 2009; Humaidan et al., 2009; Galindo et al., 2009; Melo et al., 2009; Shahrokh et al., 2010).

В лечении бесплодия следует большое внимание уделять наличию стресса. Согласно данным A.D. Domag и соавт. (1993), Domag и Gordon (2011), эмоциональный груз при бесплодии близок к эмоциональному состоянию человека, который знает, что болен раком. Большинство пациенток с бесплодием подтверждают, что это самое тяжелое испытание в их жизни, многие женщины не рассказывают об этих проблемах родственникам, друзьям и даже матери, а 8-89% намерены отказаться от продолжения лечения при полном финансовом обеспечении. В исследовании Verberg и соавт. (2008), в котором принимали участие 384 пары, сообщается, что из них 67 (17%) пар отказались от продолжения лечения.

Дополнительным стрессовым фактором являются существующие методы лечения. Женщины, которые имели опыт экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), оценили эту терапию как чрезвычайно напряженное или очень стрессовое событие (K. Hammarberg et al., 2001). Стресс является основной причиной отказа от лечения (M.F. Verberg et al., 2008) и уменьшает кумулятивный показатель частоты наступления беременности.

Согласно данным исследования D. Huisman (2001), 57% (n=106) пациенток беспокоились из-за необходимости вводить себе инъекции, 31% (n=84) ощущали ограничение повседневной деятельности из-за этого, 45% (n=84) сообщили о том, что делали ошибки, а 29% (n=24) не сообщили о своих ошибках врачам в клинике. В свою очередь, 47% врачей и медсестер обеспокоены тем, правильно ли пациентки делают себе инъекции.

Таким образом, внедрение в практику антагонистов ГнРГ в сравнении с длинными протоколами агонистов ГнРГ способствует снижению нагрузки лечения на пациенток и может уменьшить процент прервавших терапию между циклами и, следовательно, улучшить общий показатель рождения живых детей и соотношения цены/эффективности данного метода (D. Huisman, 2009).

Стимуляция овуляции в протоколе с применением агонистов ГнРГ ассоциируется с удлинением периода лечения и медленным восстановлением функций гипофиза (European and Middle East Orgalutran Study Group, 2001).

Ассоциированные с применением антагонистов ГнРГ сокращение периода лечения, периода стимуляции овуляции и благоприятный профиль безопасности обеспечивают ориентированный в большей степени на пациентку дружественный подход к успешному IVF (P. Devroey et al., 2009).

**Почетный доктор Брюссельского свободного университета (Бельгия), профессор Пол Деврой** представил вниманию слушателей обзор доказательной базы преимуществ применения протоколов с антагонистами ГнРГ, а также рассказал о клиническом опыте использования препарата Элонва.

— Последнее десятилетие в области ВРТ охарактеризовалось изменением парадигмы лечения: от достижения эффективности любой ценой до выбора стратегии лечения с ориентиром на пациента и его безопасность



без ущерба ефективності. В зв'язі з цим цикли с антагоністами ГнРГ почали розглядатися не тільки в контексті профілактики СГЯ як більш безпечні, ніж як протоколи першого вибору для різних типів реакцій, що дозволяють при збереженні ефективності скоротити тривалість лікування. Останнє обставина

з урахуванням появи нового фолікулостимулюючого гормону тривалого дії Елонва (коріфоллітропін альфа) може слугувати основою для прийняття такого підходу в контролюючій оваріальній стимуляції (КОС) як найбільш дружественною в плані пацієнтки. При цьому з повною впевненістю в ефективності. Так, в дослідженнях Kolibianakis і соавт. (2006) і Devroey і соавт. (2009) показано відсутність різниці в показателях живороженості порівняно з такими циклами агоністів і антагоністів; в іншому дослідженні M. Bonduelle і соавт. (2010) підтвердили співставимість ризиків пороків розвитку плода в групі (n=969) антагоністів ГнРГ і групі (n=963) агоністів ГнРГ – зареєстровано по 5 випадків.

Безумовно, з позиції «бремени захворювання» і ятрогенних можливих наслідків питання СГЯ є найбільш актуальним для медичинської громадськості. Однак аналіз доступної літератури вказує на недостатню освіщеність цієї проблеми. Головна причина складившої ситуації – відсутність національних реєстрів СГЯ. Іменно тому во многих європейських країнах, а також США немає точних цифр відносно вказаної патології, а більшість повідомлень про СГЯ стосуються періоду з кінця 1990-х до початку 2000-х рр., тоді як нових даних з'являється менше. Крім того, суттєво впливає на спотворення статистики реєстрування СГЯ як окремої нозології – нерідко смерть від тромбоемболії може бути викликана СГЯ.

В роботі Semba Patol (2000) розглянуто випадок фатального исхода СГЯ у 25-річної жінки, у якій відзначалися двостороння біль в грудях, одышка, плевральний выпот, дихальна недостатність, масивний отек легких.

H.R. Braat (2010), аналізуючи материнську смертність, пов'язану з ЕКО, в Нідерландах за період 1984-2008 рр., повідомив про 3 випадки смерті від СГЯ з 100 тис. циклів ЕКО: в результаті дихальної недостатності (2 випадки) і цереброваскулярного тромбоза (1 випадок). Хоча показателю 0,003% СГЯ може не бути достовірним.

Courbiere (2011) при вивченні акушерських наслідків вагітностей (n=3540) після застосування ВРТ повідомляє про 40 (1,4%) випадків розвитку ускладнень СГЯ, серед яких ранніх було 22,5% випадків, пізніх – 75,5% випадків. При цьому 36% вагітностей закінчилися преждевременними родами, у 10% вагітних спостерігалися тромбоемболічні ускладнення, а у 21% жінок відзначалася гіпертензія.

Одним з переваг циклів з антагоністами є можливість вибору в якості триггера овуляції агоністів ГнРГ, що дає можливість уникнути застосування ХГЧ і, відповідно, ризику СГЯ.

M. Melo (2009) провів дослідження, в якому порівнювали ефективність і безпеку застосування агоністів ГнРГ і рекомбінантного ХГЧ в програмах донорства ооцитів. Проаналізовані цикли 100 донорів ооцитів, підданих стимуляції яєчників, і результати ЕКО 100 реципієнтів ооцитів. Донори були рандомізовані в дві групи на останній день стимуляції яєчників: I група отримала 0,2 мг триптореліна, II група – 250 мг рекомбінантного ХГЧ. Достовірних відмінностей кількісних і якісних показателів ооцитів не спостерігалося. Частота СГЯ була вище у донорів, які отримували рекомбінантний ХГЧ (p=0,003). В обох групах не відзначалося суттєвих відмінностей між параметрами і результатом ЕКО. Агоністи ГнРГ ефективно викликають повне дозрівання ооцитів у донорів без шкоди для імплантації. Крім того, цей режим ефективно усуває ризик СГЯ в цій групі жінок.

Крім того, високий відсоток вагітностей (50%) і відсутність випадків СГЯ показані в дослідженні Humaidan (2009).

На сьогодні накоплено 20-річний досвід застосування груп антагоністів ГнРГ і переконлива доказателю база, що підтверджує їх рівну ефективність порівняно з агоністами, але в той же час значно більш безпечною. Результати одного з останніх метааналізів (Al-Inany H, 2011) демонструють (табл. 1), що відсутня достовірна статистична різниця між групами за показателем розвиваючихся вагітностей і живороджених дітей, і спостерігається достовірна статистична різниця в частоті СГЯ – менше на 50% в протоколах з антагоністами.

Різниця в загальній курсовій дозі рФСГ, загальної тривалості лікування, тривалості застосування рФСГ в циклах ІВФ стає очевидною при порівнянні досліджень F.S. Filicori (2005) і S. Blockeel (відповідно, агоністів ГнРГ і антагоністів ГнРГ), що представлено в таблиці 2.

Актуальним є питання програмування циклу КОС при застосуванні антагоністів ГнРГ, і на цьому етапі він отримав позитивне рішення. Так, Guivarc'h-Leveque і соавт. (2011) провели дослідження «Програмування ЕКО в робочі дні в протоколах з застосуванням антагоністів ГнРГ з попереднім прийомом естрогенів» з метою вивчення впливу естрогенів на контролювану гіперстимуляцію яєчників, народжуємість, використовуючи протокол антагоніста ГнРГ. В дослідженні взяли участь 1080 жінок, яким призначали естрадіол валерат в дозі 4 мг/сут, починаючи за 3 дні до менструації, закінчуючи першим днем стимуляції. Автори дійшли до висновку, що антагоністи ГнРГ є першою лінією лікування, а естрадіол валерат – методом програмування циклів

з антагоністами, незначительно покращуючи показателі фертильності.

Подібне рандомізоване дослідження провели S. Blockeel і соавт. (2012), в ньому взяли участь 86 жінок, яким проводилася стимуляція яєчників (ЕКО/ІКСИ). Контрольну групу склали 42 пацієнтки, основну – 44 участниці. Жінки, що входили в основну групу, отримували стандартний протокол стимуляції яєчників (антагоністи ГнРГ з 7-го дня циклу, рФСГ – з 2-го дня) з попереднім прийомом естрадіол валерата в суточній дозі 2 таблетки по 2 мг з 25-го дня попереднього циклу на протязі 6-10 днів в залежності від дня тижня (суббота-воскресенье-понедельник – 6 днів по 4 мг; вторник – 10 днів по 4 мг; среда – 9 днів по 4 мг; четверг – 8 днів по 4 мг; пятница – 7 днів по 4 мг).

Первичною кінцевою точкою було досягнення визначеного відсотка пацієнток, у яких необхідність пункції фолікулів виникла в суботу або в воскресенье. В основній групі, що отримувала естрадіол валерат, він склав 2,7% (1/37), в групі контролю – 20,5% (8/39); p=0,029. Клінічні показателі вагітності в обох групах були практично рівними: 38,6 і 38,1% відповідно.

Автори дослідження вивчають, чи попередній прийом естрадіол валерата може бути цінним інструментом для організації роботи клінік.

Таким чином, результати рандомізованих досліджень вказують, що антагоністи ГнРГ є першим вибором лікування; призначення естрадіол валерата – методом програмування циклів з антагоністами; триггер агоністами здатний знизити ризик СГЯ; споживання ФСГ значно зменшується в циклах з антагоністами ГнРГ.

Важливу роль в відношенні безпеки і привертливості до лікування безпліддя грає удосконалення методів контролюючої стимуляції яєчників. З метою зменшення кількості ін'єкцій в час стимуляції в комбінації з антагоністом ГнРГ синтезовано новий стимулятор росту фолікулів пролонгованого дії – коріфоллітропін альфа, який

представлено на ринку під торговою назвою Елонва.

Спосіб застосування і дозу препарату Елонва визначають за масою тіла пацієнтки. Жінкам з масою тіла ≤60 кг препарат вводиться однократно в дозі 100 мкг, жінкам з масою тіла >60 кг – в дозі 150 мкг в період ранньої фолікулярної фази менструального циклу.

Лікування антагоністами ГнРГ повинно бути почато з 5-го або 6-го дня стимуляції в залежності від відповіді яєчників, т. є. кількості або розміру ростущих фолікулів і/або кількості циркулюючого естрадіолу.

На сьогодні опубліковано 47 робіт, в яких вивчалися дані препарату.

В рандомізованому контролюючому дослідженні V. Mannaerts і соавт. (2010) порівнювали частоту СГЯ в групах з застосуванням коріфоллітропіна альфа (перша група) і рФСГ (друга група). Результати дослідження показали, що в групі з застосуванням коріфоллітропіна альфа СГЯ склав 6,9% (71/1023 пацієнтки) порівняно з 6,0% (53/880 пацієнток) в групі рФСГ. Відношення шансів для СГЯ склало 1,18 (95% довірливий інтервал 0,81-1,71), що вказує на те, що ризик СГЯ при використанні коріфоллітропіна альфа був співставим з таким при використанні рФСГ. При цьому захворюємість СГЯ легкої, середньої і важкої форми складала, відповідно, 3,0; 2,2 і 1,8% для першої групи і 3,5; 1,3 і 1,3% – для другої.

V.C. Tarlatzis і соавт. (2012) встановили, що одним з предикторів СГЯ при використанні коріфоллітропіна альфа і рФСГ є кількість фолікулів >18.

Devroey і соавт. (2009) порівняли середню кількість ооцитів, отриманих в групах застосування коріфоллітропіна альфа і рФСГ в стандартних дозах. Результати показали, що кількість яйцеклеток в першій групі склало 13,7 (150 мг) і 13,3 (100 мг), а во второй – 12,5 (200 IU) і 10,6 (150 IU).



Таблиця 1. Результати останнього метааналізу – узагальнення

Показатели	Кол-во исследований	Кол-во участников	Предполагаемые риски	Соответствующие риски	Odds Ratio (95% ДИ)
			Агонисты ГнРГ	Антагонисты ГнРГ	
Показатель живорождения	9	1515	314 на 1000	282 на 1000	0,86 (0,69-1,08)
Показатель продолжающейся беременности	28	5014	303 на 1000	277 на 1000	0,88 (0,77-1,0)
Показатель СГЯ	29	5417	66 на 1000	29 на 1000	0,43 (0,33-0,57)

Нет достоверной статистической разницы между группами по показателю живорожденных детей (9 RCTs; OR 0,86, 95% CI, 0,69 to 1,08)  
 Нет достоверной статистической разницы между группами по показателю развивающихся беременностей (28 RCTs; OR 0,88, 95% CI, 0,77 to 1,00)  
 Статистически достоверно ниже частота СГЯ (29 RCTs; OR 0,43, 95% CI, 0,33 to 0,57) – снижение на 50%

Таблиця 2. Порівняння тривалості лікування і дози ФСГ в циклах агоністів ГнРГ і антагоністів ГнРГ

	Агонист ГнРГ			Антагонист ГнРГ		
	Стандартная доза	Низкая доза	P	Стандартная доза	Низкая доза	P
ФСГ, МЕ	2800	1900	<0,001	1617	1273	0,001
Продолжительность	11,6	11,9		8,2	8,7	
рФСГ, МЕ	11,6	8,6	<0,001	8,2	6,4	<0,001
E2, нг/мл	2358	3235	<0,05	2044	2200	н/д
Прогестерон, нг/мл	1,1	1,1		1,2	1,1	

Продолжение на стр. 38.

## Вспомогательные репродуктивные технологии: ориентир на пациента

Продолжение. Начало на стр. 36.

К. J. Doody и соавт. (2011) показали в исследовании отсутствие связи между эндогенным ЛГ и беременностью в протоколах с антагонистами ГнРГ при применении корифоллитропина альфа и рФСГ в стандартных дозах.

J. Robert Norman (2011) изучил повторные стимуляции яичников с применением корифоллитропина альфа у пациенток в протоколе антагониста ГнРГ. Актуальность данного исследования вызвана необходимостью определить риск иммунного ответа или развития реакции гиперчувствительности при повторных циклах.

В трех последовательных циклах контролируемых стимуляций яичников было включено 682, 375 и 198 пациенток соответственно. У 192 пациенток, перенесших свой третий цикл после лечения, в образце крови не было обнаружено антикорифоллитропиновых антител.

Кумулятивная частота наступления беременности после трех циклов, в том числе трансфера замороженных эмбрионов и спонтанных беременностей, составила 61% (95% ДИ 56-65). Таким образом, корифоллитропин альфа может безопасно и эффективно индуцировать стимуляцию яичников в течение первых 7 дней у пациенток с нормальным ответом в трех циклах стимуляции без возникновения иммунологических проблем.

Активное применение препарата Элонва поднимает вопрос, связанный с временем введения триггера овуляции. Длительное время считалось, что стимуляция яичников ФСГ должна продолжаться не менее 12 дней, что объяснялось моделированием естественного цикла. Соответственно, триггер овуляции назначали на 13-14-й день цикла. Однако практика показывает, что 30% женщин готовы (3 фолликула >17 мм) к триггеру уже на 8-й день цикла. Учитывая, что действие препарата Элонва длится до 7 сут, у данной когорты женщин последующую стимуляцию суточными дозами рФСГ проводить нецелесообразно, следует переходить к введению ХГЧ.

Тактика ведения этой группы пациенток актуализирует следующий вопрос, касающийся возможности снижения шансов наступления беременности после введения ХГЧ на 8-й день. Исследование, проведенное у данной когорты женщин, показывает, что доля беременностей в группе (n=248) триггера овуляции на 8-й день была больше, чем таковая в группе (n=485) триггера овуляции после 8-го дня, и составила 44 против 38%.

Что касается показателей беременности в случае получения в результате стимуляции только 12 яйцеклеток, то, как показали исследования, количество яйцеклеток никак не влияет на потенциал имплантации.

В отношении безопасности практический интерес представляет исследование M. Bonduelle и соавт. (2012), в котором был изучен катанез плодов (n=838), зачатых в результате стимуляции яичников корифоллитропином альфа (n=440) и рФСГ (n=381). Результаты исследования указывают на отсутствие разницы в частоте преждевременных родов и заболеваемости новорожденных в обеих группах лечения. Общая частота новорожденных пороков развития у живорожденных младенцев обеих групп терапии составила 16,3 и 17,0%, в том числе с грубыми пороками развития – 4,0 и 5,4% соответственно (отношение шансов для основных пороков развития – 0,71%; 95% ДИ 0,36-1,38).

В 2013 г. подведены итоги масштабного исследования PURSUE, целью которого было изучение эффективности и безопасности однократного введения корифоллитропина альфа против ежедневного применения рФСГ.

В исследовании приняли участие 1390 женщин в возрасте от 35 до 42 лет. В первой группе (n=694) пациенткам вводили корифоллитропин альфа в дозе 150 мкг однократно. Второй группе (n=696) назначали ежедневно 300 МЕ рФСГ в течение первых 7 дней. Контролируемая стимуляция яичников прерывалась в случае созревания 3 фолликулов до 17 мм и более. Антагонист ГнРГ назначался на 5-й день стимуляции. В качестве триггера овуляции использовался рекомбинантный ХГЧ.

Частота наступления беременности в начатом цикле составила 23,9 и 22,2% в первой группе и 26,9 и 24,0% – во второй. Среднее количество ооцитов – 10,7 (7,2) и 10,3 (6,8) соответственно. Доля серьезных нежелательных явлений составила 0,4% в первой

группе против 2,6% – во второй. СГЯ – 0,7% против 1,4% соответственно.

Авторы исследования пришли к выводу, что корифоллитропин альфа не уступает по эффективности рФСГ и хорошо переносится женщинами в возрасте 35-42 лет.

Таким образом, 1/3 часть пациенток не требуют дополнительного введения рФСГ после 7-дневной стимуляции овуляции.

В сочетании с антагонистом ГнРГ корифоллитропин альфа по сравнению с ежедневным приемом рФСГ:

- имеет сопоставимые показатели беременности, живорожденных младенцев;
- имеет аналогичные показатели СГЯ;
- отличается упрощенной схемой стимуляции яичников;
- характеризуется уменьшением частоты инъекций;
- одна инъекция корифоллитропина альфа может эффективно и безопасно заменить ежедневный рФСГ в течение первых 7 дней контролируемой стимуляции яичников.



**Доктор К. Томас (Финляндия)** рассказал об особенностях протоколов применения антагонистов ГнРГ в циклах контролируемой стимуляции яичников.

– Появление в клинической практике аналогов ГнРГ – как агонистов ГнРГ, так и антагонистов ГнРГ – изменило исход стимуляции суперовуляции при использовании методов ВРТ.

Данная группа препаратов позволяет избежать преждевременных пиков ЛГ, являющегося причиной раннего созревания яйцеклеток и лютеинизации фолликула.

Эндогенный пик ЛГ также может замедлять рост фолликулов и вызывать преждевременную овуляцию. Подавление эндогенного ЛГ при помощи аналогов ГнРГ позволило снизить частоту прерванных циклов IVF с 20% до 2% и меньше.

История применения аналогов ГнРГ начиналась с применения агонистов ГнРГ.

Постепенный переход от агонистов ГнРГ к антагонистам ГнРГ продиктован в основном соображениями безопасности методик IVF. Однако на сегодня, кроме профилактики СГЯ, большое внимание уделяется селективному трансферу одного эмбриона, индивидуальному подходу к лечению, вопросам комфорта для пациентки (снижению стрессовости терапии), удобствам для медицинского персонала (возможности программирования).

Общие тенденции в репродуктивной медицине: уменьшение количества вводимых препаратов ФСГ, отказ от многоплодной беременности, стремление избежать пункции фолликулов в выходные или праздничные дни.

Усовершенствование ВРТ на базе накопленного опыта позволяет отказаться от агрессивной тактики, направленной на получение максимального количества яйцеклеток. Так, в скандинавских странах существенно увеличилось количество трансферов одного эмбриона, которое в прошлом году составило 65% от всех эмбриотрансферов в мире, что значительно уменьшило количество родов двойни.

В Финляндии придерживаются упрощенных схем ведения пациенток – полный объем обследований назначают в исключительных случаях. Такой подход позволяет не только сократить финансовые расходы, но и уменьшить количество визитов к врачу, а также инвазивных процедур. Следует понимать, что программы IVF – это прежде всего стресс для пациентки, что порой является главной причиной ее отказа от последующих лечебных циклов в случае неудачных предыдущих.

Протоколы применения антагонистов ГнРГ в значительной мере удовлетворяют современным требованиям к ВРТ, характеризуясь более коротким курсом лечения, уменьшением дозы гонадотропинов, снижением риска СГЯ, возможностью дифференцированного подхода к триггеру овуляции.

Однако следует учитывать, что применение протокола с антагонистами ГнРГ имеет ряд особенностей, на которые необходимо обращать внимание в практической

деятельности. Так, в стимулированных циклах имеют значение не столько размеры фолликулов (15 мм), сколько общая картина, отмечающаяся во всех органах-мишенях. Прием антагониста можно начинать при наличии достаточного количества фолликулов размерами 12 мм и при адекватных изменениях эндометрия. Мы отдаем предпочтение вечернему приему антагониста ГнРГ и не назначаем препарат на следующий день после применения ХГЧ. Если выполнение пункции фолликулов приходится на выходные дни, триггер овуляции предпочтительнее провести «раньше», а не «отсрочить».

Проведенные исследования, в которых изучали критерии для триггера овуляции (три фолликула размером по 17 мм, три фолликула – по 18 мм, ведущий фолликул – 18-20 мм, один фолликул – 18 мм и три фолликула – по 15 мм), не дали исчерпывающих ответов на эти вопросы.

Кроме того, динамика роста фолликулов на фоне применения агонистов отличается от таковой на фоне использования антагонистов. В циклах с антагонистами ГнРГ размеры фолликулов будут несколько меньшими, чем в циклах с агонистами ГнРГ, что, однако, не влияет на зрелость яйцеклеток. Поэтому в протоколах с антагонистами размеры фолликулов 17 мм и даже 15 мм имеют ооциты хорошего качества.

В своей практике мы не применяем ЛГ и не увеличиваем дозу ФСГ. Если учитывать указанные особенности, то протоколы применения антагонистов дают не меньше возможностей для модулирования и позволяют избежать работы в выходные дни.

Первые публикации об опыте применения антагонистов носили весьма сдержанный характер. Их результаты очень зависели от клиники, в которой проводили исследования, и опытности врачей. Кроме того, многие использовали протоколы применения антагонистов лишь у пациенток, у которых предыдущие попытки ЭКО были безуспешны, что объясняет плохие результаты.

Тем не менее статистические данные свидетельствуют о возрастающей популярности использования антагонистов ГнРГ. В 1999 г. в нашей клинике доля применения антагонистов равнялась 1%, в 2001 г. достигла 50%, а на сегодня составляет 85% всех проводимых циклов. Общий уровень беременностей при этом достиг 35% случаев (при использовании агонистов – 31% случаев).

В нашей клинике мы провели небольшое исследование (n=20), целью которого было выяснить преимущества применения антагонистов ГнРГ. В ходе исследования осуществили селективные пункции фолликулов разных размеров: 22 мм (первая группа), 17-21 мм (вторая группа), 14-16 мм (третья группа). Качество яйцеклеток и эмбрионов оценивали эмбриологи, которые отобрали 64% яйцеклеток из фолликулов второй группы, а 22% – из третьей группы. Таким образом, нам удалось показать, что даже из фолликулов небольшого размера могут развиваться яйцеклетки вполне удовлетворительного качества.

Подводя итог вышесказанному, позвольте представить рекомендации для врачей, желающих перейти к использованию антагонистов ГнРГ:

- следовать стандартным протоколам;
- исследование гормонального профиля и УЗИ проводить в начале цикла;
- стимуляцию препаратами ФСГ начинать на 2-3-й день и продолжать на 9-10-е сутки; антагонист ГнРГ назначать на 6-7-й день, при этом проводить мониторинг в соответствии с установленными правилами;
- не следует добиваться больших (20-22 мм) размеров фолликулов в стимулированном цикле.

В целом приверженность пациенток к циклам с антагонистами весьма высока. Об этом свидетельствуют данные английского исследования, в котором изучался выбор протокола после двух неудачных циклов с применением агонистов и антагонистов. Результаты этого исследования показали, что третьим протоколом всегда были циклы стимуляции яичников с антагонистом ГнРГ.

В последнее время с успехом используется препарат Элонва, в частности, для пациенток, у которых имеет место плохой ответ. Переход на протоколы с антагонистами ГнРГ уменьшает количество заборов крови и инъекций, этому также способствует внедрение препаратов длительного действия.

**Директор клиники Крымского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук Михаил Маркович Адамов** посвятил доклад проблеме использования ЛГ в циклах IVF.



— Изучение ЛГ в последние десятилетия было продиктовано поиском причин неудачи в циклах IVF, а также рассматривалось в контексте СГЯ.

Известно, что эффекты ЛГ зависят от стадии фолликулогенеза. Экзогенное введение ЛГ увеличивает синтез андрогенов (стимулируют фолликулярный пул) и эстрогенов (контролируют рост фолликулов).

На сегодня единственным показанием для назначения ЛГ в циклах IVF, имеющим доказательную базу, является гипогонадотропный гипогонадизм, который в практической врачебной деятельности встречается довольно редко.

В 1998 г. European Recombinant Human LH Study Group было проведено исследование, посвященное изучению оптимальной дозы ЛГ у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом. Согласно полученным данным, повышения концентрации ЛГ в сыворотке с увеличением дозы препарата не выявлено, а суточная доза в 75 МЕ рекомбинантного ЛГ признана эффективной для большинства женщин. Также было установлено, что сывороточная концентрация ЛГ не отражает уровень его воздействия и не может быть маркером определения группы пациенток, требующих введения рекомбинантного ЛГ.

На практике ЛГ применяют у женщин, имеющих плохой ответ в последующих циклах после предыдущих неудачных попыток стимуляции яичников. Однако все эксперименты по применению экзогенного ЛГ у сложных пациенток не дают желаемых результатов, о чем свидетельствуют данные доказательной медицины.

Так, добавление ЛГ при нормогонадотропных состояниях у пациенток в возрасте >35 лет в длинных протоколах с агонистами ГнРГ с 8-го дня стимуляции рФСГ способствует получению большего количества ооцитов в сравнении со стандартным протоколом нарастающих доз рФСГ, а добавление ЛГ при прогнозе скудного овариального ответа в группе пациенток в возрасте >35 лет в стандартном длинном протоколе

с агонистом ГнРГ или в протоколе с антагонистами ГнРГ увеличивает количество полученных зрелых ооцитов (Reprod Biomed Online, 2011).

Е. Bosch и соавт. указывают, что назначение ЛГ значительно увеличивает шанс имплантации у женщин в возрасте 36–39 лет, но процент клинических беременностей не имел достоверно значимой разницы с таковым у пациенток моложе 36 лет, которые не получают преимуществ от добавления рекомбинантного ЛГ.

В то же время имеются данные о том, что поддержка ЛГ стандартного протокола с антагонистами ГнРГ во вторую половину фолликулярной фазы у женщин в возрасте >35 лет достоверно не увеличивает процент наступления беременности, вероятность имплантации и овариальный ответ (Hum Reprod, 2013), а нецеленаправленное применение ЛГ не имеет дополнительных преимуществ, более того, может ухудшить результативность циклов стимуляции суперовуляции.

При анализе данных этого исследования целесообразно акцентировать внимание на механизме действия агонистов и антагонистов ГнРГ. Если первые блокируют выброс гормона в гипофиз, то вторые блокируют лишь рецепторы ЛГ и не уменьшают уровень эндогенного ЛГ, что дает основания предположить о достаточном его уровне в протоколах с антагонистами.

Kolibianakis (2007) в обзоре при изучении отношения шансов живорождения указывает лишь на 2 исследования, которые показали эффект от введения ЛГ с оптимальной дозой 75 IU. При этом не было отмечено зависимости от возраста пациенток и выбора агонистов или антагонистов ГнРГ.

В одном из исследований было проведено одинаковое количество циклов (170) с применением рФСГ без добавления и с добавлением ЛГ. Его результаты показали незначительное увеличение риска СГЯ в группе ЛГ у пациенток, имеющих плохой ответ.

Выводы:

— применение ЛГ у пациенток, у которых оно достоверно не имеет дополнительных преимуществ, остается одним из сложных вопросов;

— только в двух клинических исследованиях выявлена связь между уровнем ЛГ во время контролируемой

стимуляции яичников и достижением пролонгируемой беременности сроком более 12 нед в циклах с антагонистами ГнРГ;

— низкий уровень ЛГ в середине поздней фолликулярной фазы во время контролируемой стимуляции яичников с использованием антагонистов ГнРГ не влияет на снижение процента вынашивания беременности сроком более 12 нед;

— достоверной разницы в отношении шансов наступления клинической беременности и рождения живого ребенка при добавлении ЛГ не подтверждено; необходимо проведение дополнительных клинических исследований.



В рамках научного форума под руководством директора Клиники проф. А.М. Феськова (г. Харьков), доктора медицинских наук, профессора Александра Михайловича Феськова и главного врача клиники «Мать и дитя», кандидата медицинских наук Владимира Котлика проведена интерактивная дискуссия с разбором сложных клинических случаев, вызвавшая большой интерес у участников конференции.

Данный материал предоставлен компанией MSD в качестве профессиональной поддержки для специалистов в области медицины. Информация, относящаяся к любому продукту (продуктам), может быть не согласована с информацией по медицинскому применению данного продукта. Просим ознакомиться с полной информацией по медицинскому применению продукта для получения официально утверждённой информации по любым продуктам, обсуждаемым в данной публикации, до их назначения пациентам.

WOMN-1114946-0000

Подготовила **Наталья Карпенко**



## • Новости медицины

### Британский Минздрав опубликовал предварительный регламент проведения «ЭКО от трех родителей»

Британское министерство здравоохранения опубликовало в интернете предварительный регламент проведения так называемого «ЭКО от трех родителей» и призвало общественность страны принять активное участие в открытых публичных консультациях, посвященных этому вопросу, сообщает BBC. Эти консультации станут финальными перед ожидающейся в конце 2014 г. легализацией этой вспомогательной репродуктивной технологии в Великобритании, и, таким образом, она станет первой страной в мире, пошедшей на такой шаг.

Разработанный в лабораториях Великобритании и США экспериментальный метод призван помочь семьям, в которых прослеживаются митохондриальные заболевания (заболевания, связанные с дефектами ДНК митохондрий, передающихся только по материнской линии), иметь здоровых детей. Он заключается в удалении в процессе оплодотворения in vitro дефектной митохондриальной ДНК из яйцеклетки матери и переносе оплодотворенного ядра в безъядерную яйцеклетку женщины-донора, которая предоставляет будущему организму свои здоровые митохондрии, функция которых – обеспечение клетки энергией. Таким образом, получаем генетически измененный эмбрион, наделенный генами от трех родителей: матери, отца и женщины – донора яйцеклетки. В настоящее время разработаны две техники проведения трехродительского ЭКО – перенос материнского веретена деления (maternal spindle transfer – MST) и перенос ядра (pronuclear transfer – PNT).

Носительницами дефектной митохондриальной ДНК, которая может стать причиной неизлечимых заболеваний сердца, печеночной недостаточности, нарушений развития головного мозга, слепоты, диабета и мышечной дистрофии у ребенка, являются примерно одна из 5 тыс. женщин. В Великобритании ежегодно появляется на свет около 200 детей с митохондриальными заболеваниями.

Планируется, что по каждому случаю применения метода трехродительского ЭКО британское Управление по оплодотворению и эмбриологии человека (HFEA) будет принимать отдельное решение, определяя степень риска развития митохондриальных заболеваний у потомства. Ожидается, что разрешения на использование метода будут выдаваться только в самых серьезных случаях и их количество не превысит десяти в год.

Общественные консультации по поводу экспериментального метода продолжаются в Великобритании с сентября 2012 г. В марте 2013 г. HFEA по их итогам, показавшим высокий уровень поддержки этой спорной процедуры в разных слоях британского общества, рекомендовало правительству разрешить ее проведение в стране. В июне 2013 г. сообщалось о том, что британское правительство планирует подготовить законопроект относительно легализации «ЭКО от трех родителей» осенью того же года. Тем не менее в британском обществе не прекращаются дебаты, касающиеся этической стороны процедуры. Кроме того, остаются сомнения в ее безопасности.

Министерство здравоохранения Великобритании заявило, что надеется до конца мая текущего года собрать как можно больше мнений по поводу разработанного им предварительного регламента применения метода, чтобы затем передать его окончательный вариант на утверждение в парламент.

### Нормы длительности родов предложили пересмотреть

Второй период родов (изгнание плода) в норме является несколько более длительным процессом, чем было принято полагать до сих пор, а эпидуральная анестезия увеличивает его продолжительность в большей степени, чем считается традиционно.

Такие результаты были получены в ходе масштабного исследования, проведенного учеными из Калифорнийского университета (Сан-Франциско). Авторы призывают пересмотреть действующие рекомендации, а пока что предлагают всем специалистам учитывать полученные данные и избегать неоправданного вмешательства в процесс родов, основываясь лишь на кажущейся излишней длительности второго периода. Работа опубликована в журнале *Obstetrics and Gynecology*.

При эпидуральной (перидуральной) анестезии лекарственный препарат вводится через катетер в эпидуральное пространство позвоночника. Это приводит к потере болевой чувствительности благодаря блокаде прохождения нервных импульсов в спинной мозг. Считается, что этот вид анестезии в родах удлиняет процесс изгнания плода примерно на час. Согласно действующим рекомендациям Американского конгресса акушеров и гинекологов (ACOG) от 2003 г. продолжительность второго периода первых родов с эпидуральной анестезией считается аномальной, если она длится более 3 ч, и без эпидуральной анестезии – более 2 ч. В случае вторых и последующих родов эти цифры составляют 2 и 1 ч соответственно.

Авторы исследования провели анализ массива данных с 1976 по 2008 г. о 42 268 вагинальных родах, прошедших без осложнений. Примерно в половине случаев применялась эпидуральная анестезия. Исследователи сравнили среднюю продолжительность второго периода родов в случае использования эпидуральной анестезии и без нее, а также оценили наиболее распространенную частоту длительности этой стадии для обеих групп.

В результате было установлено, что продолжительность второго периода в 95-м процентиле для первых родов с эпидуральной анестезией составляет 5 ч 36 мин, а без нее – 3 ч 17 мин. Для вторых и последующих родов эти цифры составляют 4 ч 15 мин и 1 ч 21 мин соответственно. В целом, подытоживают авторы, применение эпидуральной анестезии удлиняет второй период не на один, а более чем на два часа как для первых, так и для последующих родов.

Кроме того, результаты исследования свидетельствуют о том, что процесс изгнания плода в норме более продолжительный, чем было принято считать до настоящего времени, и это подтверждено данными ACOG и Национальных институтов здоровья США (NIH), оглашенными в 2012 г. В ходе исследования авторы обнаружили, что, если исходить из действующих рекомендаций ACOG, аномальными можно признать 31% первых и 19% последующих родов.

«Пришло время пересмотреть понятия о норме и скорректировать рекомендации в соответствии с новыми данными», – цитирует *The New York Times* ведущего автора исследования Ивонн Чен (Yvonne W. Cheng).

«Полученные результаты свидетельствуют о том, что врачам не следует торопиться прибегать к таким мерам, как использование окситоцина, щипцов, вакуума или кесарева сечения, – прокомментировала итоги работы группы Чен исследователь NIH Кэтрин Лафлон (Katherine Laughon). – И медики, и сами роженицы в этом случае при принятии решения о вмешательстве должны найти баланс между пользой вагинальных родов и потенциальным риском для матери и ребенка».

Источник: [Medportal.ru](http://Medportal.ru)



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®



знімає біль у молочній залозі<sup>1</sup>



усуває напругу і набряк  
молочної залози<sup>2</sup>



зменшує скарги, пов'язані  
з ПМС<sup>3</sup>

Розкриваючи силу рослин

**Мастодинон®. Показання для застосування.** У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагубання і болючість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Wuttke W. et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569–574; Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The breast 1999, 8, 175–181.
2. Halaska M., Beles P., Gorkow S., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175-181.
3. Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЗЖ №4, 2004.

**Мастодинон®. Краплі оральні.** Р.п. № UA/6239/01/01 від 28.04.12. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.п. № UA/6239/02/01 від 26.07.13. **Виробник:** Біонорика (Німеччина).

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

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

**В.К. Чайка**, член-корреспондент, д.м.н., профессор, **Э.Б. Яковлева**, д.м.н., профессор, **М.Ю. Сергиенко**, к.м.н., **И.В. Бабенко-Сорокопуд**, к.м.н., Донецкий региональный центр охраны материнства и детства, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии НУИПО ДонНМУ им. М. Горького

# Актуальные вопросы детской маммологии

**В детской гинекологии молочная железа (МЖ) занимает особое место, поскольку она является одним из главных эстрогензависимых органов, ее развитие тесно связано с периодами функциональной активности гипофиза, яичников, коры надпочечников, щитовидной железы, формированием других органов и систем. Наблюдение за состоянием железы может помочь в диагностике патологии полового развития, становления ритма менструаций, выявить нарушения гормонального гомеостаза. Как орган «страдательный», МЖ чутко реагирует на нарушения в работе целого ряда органов и систем, ее патология часто служит первым сигналом их неблагополучия.**

В детском возрасте до начала пубертатного периода темпы развития МЖ у девочек очень замедлены: увеличение железы является изометрическим относительно поверхности тела. Рост МЖ называется телархе, как правило, начинается в возрасте 8-10 лет за счет соединительно-тканной стромы и жирового компонента. Развитие железистой ткани интенсифицируется во второй фазе пубертатного периода, т.е. после прихода менархе. Полного развития МЖ достигает после первых своевременных родов и лактации.

Сроки развития лобкового и аксилярного оволосения отстают от телархе или совпадают с ним. Если половое созревание начинается с развития полового оволосения, следует говорить о неправоильном пубертате.

Для МЖ девочек «нейтрального» периода характерны долики первого типа, они обладают наибольшей чувствительностью к влиянию эстрогенов. Периоду полового созревания соответствуют долики второго типа, которые развиваются в долики третьего типа во время беременности. Развитие МЖ заканчивается в период лактации, когда ее структура представлена дольками четвертого типа. В дальнейшем, в разные периоды репродуктивной активности женщины происходит переход строения долек из одного типа в другой, в постменопаузе структура МЖ представлена дольками первого-второго типов.

Нагрубание, появление уплотнения под ареолой МЖ после 8 лет является первым сигналом начала полового созревания. По классификации Тумилович Л.Г. это соответствует первой стадии развития МЖ. У девочек в этом возрасте, у мальчиков – около 14-го года жизни может отмечаться болезненное набухание и покраснение области ареолы и соска (mastitis adolescentium). Это преходящее состояние, не требующее лечения, обусловлено гормональными изменениями. Часто именно болезненность увеличенной МЖ при пальпации является поводом для обращения к врачу. Не всегда владеет проблемой, специалисты ставят диагнозы: «мастит», «мастопатия»; назначают противовоспалительную общую и местную терапию, консультацию хирурга, онколога. В данной ситуации речь идет о росте МЖ (телархе) и ее болезненности без изменения структуры (мастодинии), которые в большинстве случаев в медикаментозной коррекции не нуждаются. Возможно назначение витаминов Е, мастодина, что достаточно быстро купирует болевой синдром.

**Таким образом, консультируя девочку с жалобами со стороны МЖ, необходимо ответить на следующие вопросы.**

– Данное состояние является вариантом физиологической нормы или симптомом заболевания?

– Пациентка нуждается в дообследовании и назначении терапии или динамическом наблюдении?

– Как быстро должна быть назначена терапия?

– Существует ли необходимость в диспансерном наблюдении, каким специалистом?

В своей практике детский гинеколог сталкивается с патологией МЖ, которая может являться следствием отклонений в онтогенезе, реализации генетических факторов, эндокринных нарушений. Примером первой группы заболеваний может быть полителия – появление дополнительных сосков, которые формируются вдоль траектории первичной сосковой линии. Если полителия сопровождается и развитием железистой ткани, клинически реализуется другая патология: полимастия – избыточное количество молочных желез. Патология обычно

диагностируется с началом пубертата. Добавочные МЖ чаще встречаются в области подмышечной впадины. К этой же группе заболеваний следует относить амастию (недоразвитие МЖ) и ателию (отсутствие соска), расщепленный сосок.

Добавочная МЖ в нашей практике встречалась достаточно редко (0,5% в структуре патологии МЖ). Основные вопросы, которые предстоит решать врачу в процессе консультирования: показана ли хирургическая коррекция, в каком возрасте? Мы имели случай рецидива добавочной МЖ в 16 лет после ее удаления в 14-летнем возрасте.

Гораздо чаще встречается патология, которая обусловлена действием генетических факторов, влияющих на общую или региональную репликативность МЖ. Это гипо-, макро- и анизомастия.

Гипоплазия МЖ может быть самостоятельной патологией или являться проявлением гипозестрогении, т.е. выступать как симптом основного заболевания. Истинная гипоплазия МЖ часто является эстетической, а не медицинской проблемой, для коррекции применяется вакуум-массаж МЖ, эффективность терапии зависит от возраста, степени полового развития, наследственной предрасположенности. Лечение гипоплазии МЖ на фоне гипозестрогении заключается в коррекции основной патологии путем проведения циклической витаминной, физио-, фито-, ароматерапии, общеукрепляющей терапии, в случае неэффективности назначаются препараты заместительной гормональной терапии. Особого внимания заслуживают пациентки с нервной анорексией (НА), дефицитом массы тела, «голодной» аменореей, главной жалобой которых в борьбе за идеальные формы являются недостаточные размеры МЖ.

Большинство пациенток с нервной анорексией обращаются к врачу еще до развития тяжелых нарушений питания, с жалобами на нарушение менструальной функции, уменьшение объема молочных желез. Многие девушки-подростки, у которых в анамнезе пусковым механизмом НА являлась критика внешности, утверждают что мужчинам нравятся только пышные формы и они в первую очередь оценивают грудь. В такой ситуации врачу очень важно не упустить этот аргумент пациентки, превратив его в основной мотив восстановления массы тела. Важно напомнить во время консультации, что каждая девушка, которая хотя бы раз худела, знает, что в первую очередь уменьшается именно грудь, хотя этого как раз хочется меньше всего. Если девушка поправляется, то и грудь начинает увеличиваться. В таких случаях лечение может наступить спонтанно, без медикаментозного вмешательства.

Диагноз анизомастии ставится в случаях, когда молочные железы различаются на два размера и более. По нашим данным, в 30% случаев можно говорить о гипермастии одной из желез. С целью коррекции назначается вакуум-массаж менее развитой железы, витаминотерапия. Эффективность этих мероприятий сопоставима с плацебо. По мнению большинства авторов к 18 годам темпы развития и размеры МЖ выравниваются. Во всех случаях амастии, гипомастии, макромастии необходимо назначение психотерапии, направленной на повышение самооценки. Единого мнения по отношению к проведению пластики МЖ у пациенток с анизомастией нет. У девочек с макромастией пластика МЖ показана в случаях угрозы развития патологии опорно-двигательного аппарата, других органов и систем.

К группе заболеваний МЖ, обусловленных эндокринными нарушениями, следует

отнести преждевременное телархе (ПТ), т.е. развитие молочных желез у девочек до 7-8-летнего возраста. Оно может быть изолированным, т.е. безвредным вариантом нормы, или являться проявлением преждевременного полового созревания, которое представляет собой серьезную патологию. Этиология преждевременного телархе (на современном уровне знаний) достаточно сложна и противоречива. Несмотря на многообразие этиологических вариантов, ПТ реализуется через влияние эстрогенов. Врачебная тактика сводится к проведению дифференциального диагноза между преждевременным половым созреванием и изолированным телархе (ИТ), купированию увеличенной МЖ.

Для проведения дифференциальной диагностики между изолированным телархе и преждевременным половым созреванием, а также уточнения этиологии последнего используются следующие диагностические критерии: степень развития вторичных половых признаков; соответствие костного возраста календарному; соответствие степени развития внутренних гениталий календарному возрасту; наличие признаков активности фолликулярного аппарата яичников; наличие опухолевидных образований яичников, надпочечников; консультация невролога, нейрохирурга, проведение дополнительных методов исследования с целью исключения объемных процессов ЦНС; исследование гормонального профиля; консультация смежных специалистов: эндокринолога, психолога, психотерапевта.

Терапия девочек с диагнозом ИТ проводится с учетом следующих принципов: лечение осуществляется длительно; динамический контроль состояния вторичных половых признаков, степени развития внутренних гениталий, по показаниям – других диагностических критериев; при подборе препаратов – соблюдение принципа: от простого к сложному, от менее «агрессивных» препаратов – к более «агрессивным».

В терапии изолированного телархе широко используются фитоэстрогены. За счет структурного сходства фитоэстрогены оккупируют клеточные рецепторы для природных гормонов, а поскольку биологическая активность фитоэстрогенов значительно ниже (1-2% активности эстрогенов), гормональное воздействие на клетку оказывается значительно ослабленным. При этом фитоэстрогены обладают модулирующим действием: если эффект природных эстрогенов низкий – они повышают его, если высокий – снижают. По данным разных авторов, у девочек с изолированным телархе получен положительный эффект при использовании отвара листьев малины, настоя шалфея, сока сырого картофеля. Дозировку и концентрацию активных веществ таких в таких прописях трудно сопоставлять и контролировать.

Мы имеем положительный опыт применения препарата Мастодинон® с целью купирования увеличения размеров и нагрубания МЖ у девочек с ИТ.

Под нашим наблюдением находились 52 пациентки с диагнозом «изолированное телархе». У всех девочек отсутствовало половое оволосение, костный возраст соответствовал календарному.

При эхографическом исследовании внутренних гениталий матка определялась высоко в полости малого таза в виде недифференцированного тяжа размерами 16,8×6,0×13,7 мм, что соответствовало возрастной норме. В 46 (88,5%) случаях размеры яичников соответствовали возрасту



**В.К. Чайка**

(16,7×7,9 мм), имели однородную структуру с наличием малых фолликулов. У 6 девочек выявлено увеличение размеров яичников до 23,2×12,5 мм, чаще имеющее двусторонний характер. В структуре яичников визуализировались малые и средние фолликулы. Опухолевидных образований яичников и надпочечников у пациенток с изолированным телархе в наших наблюдениях выявлено не было.

13 (25,0%) девочек в течение первых лет жизни наблюдались невропатологом по поводу хронической гипоксии или асфиксии в родах. В медикаментозной коррекции не нуждались. Все пациентки консультированы психотерапевтом. В 21 (40,4%) случае выявлено нарушение сна, гиперактивность, эмоциональная лабильность, расстройственное внимание, нарушение социального поведения, страхи, в связи с чем проводилась семейная, индивидуальная игровая психотерапия, фитотерапия.

Исследование секрета гонадотропинов не выявило ее повышения, уровень ФСГ варьировал в пределах 0,9-1,8 мМЕ/л, ЛГ – от 0,7 до 2,2 мМЕ/л. Уровень эстрадиола не превышал возрастную норму, находился в пределах 15-29 пг/мл. У 45 (86,5%) обследованных секреция пролактина не была повышена, уровень ПРЛ находился в пределах 3,8-5,9 мкг/л. В остальных случаях определялось транзитное повышение ПРЛ до 10,1 мкг/мл (при верхней границе нормы – 8,3 мкг/мл).

В лечении изолированного телархе в литературе упоминаются следующие схемы: витаминотерапия; верошпирон; отвар листьев малины; Мастодинон®, тамоксифен.

Эффективность, доступность и безопасность перечисленных средств неодинакова. Эффективность первых четырех вариантов терапии варьирует от 41 до 70%, лечение тамоксифеном эффективно всегда, но имеет много побочных эффектов, при отсутствии терапии излечение наблюдается в 32,7% случаев.

Мастодинон® назначался в зависимости от возраста пациентки в дозировке 10-15 капель 2 раза в день на протяжении 3 мес. Спустя 4 месяца клиническое выздоровление наступило у 45 (86,5%) девочек, в 4 (7,7%) случаях заболевание носило рецидивирующий характер, в 3 (5,8%) – была достигнута стабилизация развития МЖ.

Нелактационные маститы у девочек – это серьезная патология, которая требует от врача предельного внимания, незамедлительного назначения антибиотикотерапии еще на этапе обследования, что связано с плохой способностью железистой ткани к ограничению и разрешению воспалительного процесса. Гнойно-воспалительные процессы в МЖ вне беременности и лактации возникают и развиваются, как правило, на фоне различных форм дисгормональных заболеваний молочных желез, в условиях сниженного уровня местного иммунитета и факторов неспецифической противомикробной резистентности организма. Постоянная изменчивость морфофункциональных

Продолжение на стр. 42.

**В.К. Чайка**, член-корреспондент, д.м.н., професор, **Э.Б. Яковлева**, д.м.н., професор, **М.Ю. Сергиенко**, к.м.н., **И.В. Бабенко-Сорокопуд**, к.м.н., Донецький регіональний центр охорони материнства і дитинства, кафедра акушерства, гінекології і перинатології НУІПО ДонНМУ ім. М. Горького

## Актуальные вопросы детской маммологии

Продолжение. Начало на стр. 41.

структур и высокая степень чувствительности эпителия МЖ к гормональным воздействиям приводит к частому возникновению различных заболеваний.

Различают следующие формы нелактационного мастита: начальная форма (серозный и инфильтративный мастит); деструктивный мастит (инфильтративно-гнойная и абсцедирующая форма). Заболевание чаще возникает у менструирующих девочек, во вторую фазу менструального цикла. Морфологической основой для развития мастита являются субареоларные кисты или расширенные протоки МЖ, которые на определенном этапе их формирования расцениваются как вариант нормы.

Лечение начальных форм мастита консервативное. Соблюдение следующих правил позволяет избежать прогрессирования воспалительного процесса и перехода в гнойные формы: незамедлительное начало антибиотикотерапии с назначением препаратов широкого спектра действия, комплексная терапия, включающая неспецифические противовоспалительные, антигистаминные препараты, антиоксиданты, витамины группы В, Е; местное лечение, динамическое наблюдение.

В случаях деструктивного мастита своевременное начало антибиотикотерапии позволяет локализовать процесс, уменьшить перифокальное воспаление. Хирургическое вмешательство осуществляется с максимальным щажением ткани МЖ. Богданова Е.А. с соавт. описывают опыт использования пункции абсцессов МЖ с дренированием полости, введением хитомиприна и гентамицина в течение 3–5 дней.

Под нашим наблюдением в течение 3 лет находилось 42 девочки 9–18 лет с диагнозом «острый нелактационный мастит» (ОНМ). Средний возраст пациенток составил 14,7 года.

По степени полового развития пациентки распределились следующим образом: большая часть девочек (38–90,5%) уже имела менструацию, т.е. находилась во второй фазе пубертатного периода. Гинекологический возраст (возраст от момента менархе до установления диагноза ОНМ) варьировал от 6 мес до 5 лет, в среднем составил 2,5 года. Менархе у наблюдаемой группы пациенток пришлось на возраст 11–15 лет, средний возраст менархе составил 12,4 года (средний возраст менархе по Донецкой области – 12,6–12,7 года). Неустойчивый менструальный цикл выявлен в 18 (42,9%) случаях, олигоменорея – в 15 (35,7%), обильные, длительные менструации – в 5 (11,9%). По поводу воспалительных заболеваний наружных и внутренних гениталий к гинекологу обращались 9 (21,4%) девочек. У трех пациенток в анамнезе были сведения о травме МЖ, в четырех случаях мастит возник повторно (трех случаях – на противоположной стороне), через 6–12 мес после консервативного, в одном случае – после хирургического лечения.

Исследование гормонального профиля проводилось 37 девочкам. Во всех случаях было выявлено нарушение в секреции тестостерона, ТТГ. В 7 (18,9%) случаях была диагностирована незначительная гиперпролактинемия (уровень ПРЛ не превышал 30 нг/мл). В случаях нерегулярных менструаций выявлено резкое снижение уровня прогестерона, при регулярном менструальном цикле – его умеренная недостаточность.

Давность заболевания до обращения на консультативный прием составила от одного до пяти дней. Все девочки предъявляли жалобы на боли в молочных железах, локальная гиперемия кожи определялась у 36 (85,7%) пациенток, повышение температуры тела до субфебрильных цифр в первый день заболевания отмечали 29 (69%) девочек, на момент первичного обращения – только 10 (23,8%). При обследовании

молочных желез во всех случаях пальпировались болезненные инфильтраты от 1,5 до 4 см. При ультразвуковом исследовании у всех больных определялось анэхогенное образование неправильной формы диаметром от 12 до 53 мм.

Всем девочкам был назначен антибактериальный препарат широкого спектра действия. Длительность терапии составила 7–10 дней. Параллельно назначались НПВС, витамины группы В, Е, С, местно – аппликации с бальзамом Вишневского на 8–10 часов дважды в день. В восьми случаях (19,0%) на фоне антибиотикотерапии была произведена пункционно-аспирационная биопсия абсцесса МЖ.

У всех пациенток проводимая терапия привела к выздоровлению, подтвержденному при ультразвуковом исследовании. С целью профилактики рецидивов ОНМ была продолжена витаминотерапия, фитотерапия, направленные на коррекцию дисгормональных нарушений. В дальнейшем 16 пациенток (38,1%) наблюдались гинекологом с диагнозом дисгормональная гиперплазия молочных желез. Повторных обращений по поводу ОНМ до настоящего момента выявлено не было.

Таким образом, чаще всего острый мастит у девочек развивался во второй фазе пубертатного периода. Возникновению мастита способствовали нарушения менструального цикла, воспалительные заболевания половых органов, травмы МЖ.

Назначение антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия (цефалоспорины, тетрациклины, фторхинолоны) на этапе обследования позволяет избежать хирургического вмешательства или локализовать воспалительный процесс в случаях деструктивной формы и проводить пункцию абсцесса на фоне антибиотикотерапии.

Девочки с острым маститом в анамнезе должны находиться под наблюдением детского гинеколога с целью профилактики рецидива ОНМ, устранения факторов риска, способствующих его развитию.

Частота дисгормональной гиперплазии молочных желез (ДГМЖ, подростковой мастопатии) у девочек-подростков по данным литературы варьирует от 5 до 35,9%, в ходе наших исследований во время профилактических медицинских осмотров патологии выявлялась в 7,3%. Такая высокая вариабельность показателей свидетельствует об отсутствии точных диагностических критериев для этой возрастной категории.

Клиническими проявлениями мастопатии являются болезненные нагрубания МЖ, усиливающиеся в предменструальном периоде, выделения из соска: серозные, типа молозива, грязно-зеленоватые, бурые. В подростковом возрасте и среди молодых женщин наиболее часто выявляется диффузный тип мастопатии с незначительными клиническими проявлениями, характеризующимися умеренной болезненностью. При пальпации МЖ определяется грубая дольчатость, тяжесть, мелкая зернистость, уплотнения структуры железы, выраженные неодинаково в одной или обеих МЖ. Наиболее часто эти изменения обнаруживаются в верхне-наружных квадрантах и центральной зоне груди (в местах с наиболее развитой железистой тканью). В наших исследованиях изменения в МЖ в 43,5% случаях локализовались в верхне-наружном квадранте, в 17,4% – в области верхних квадрантов, 13,0% – субареоларной области, 8,7% – верхне-внутреннем, 17,4% – во всех отделах. Патологический процесс локализовался в правой МЖ у 26,1% обследованных, в левой – у 17,4%, носил двусторонний характер у 56,5%.

На сегодняшний день не выявлено ни одного специфического фактора риска развития мастопатии. Установлен ряд факторов риска, которые характеризуют индивидуальную предрасположенность к данной

патологии (они не определяют развитие заболевания, а существенно увеличивают риск его возникновения).

К основным факторам риска развития ДГМЖ относятся: наследственный, возрастной, органический, травматический, гормональный, диетические факторы; особенность репродуктивного анамнеза; мастит; курение.

ДГМЖ относятся к группе так называемых гормональнозависимых заболеваний. Решающая роль в развитии мастопатии отводится прогестеродефицитным состояниям, т.е. абсолютной или относительной гиперэстрогении, нарушению соотношения между эстрогенами и прогестероном, которое является следствием особенностей функционального состояния яичников.

Исследование состояния МЖ у девушек с явлениями гипер- и гипоестрогении показало значительное преобладание диффузных и очаговых изменений при гиперэстрогении. При гипоестрогенных состояниях мастопатии, кисты МЖ диагностируются в 5% случаев, гиперплазии – в 7,5%, гипоплазии – в 45%.

У девочек с гиперандрогенией в каждом третьем случае выявляются очаговые или диффузные изменения молочных желез. Характерным для них является преобладание фиброзного компонента, которое сочетается с гипоплазией или гиперплазией железистой ткани.

В патогенезе развития патологии МЖ особое место занимает пролактин. Пролактин не только непосредственно влияет на развитие пролиферативных процессов в МЖ, но и увеличивает число рецепторов эстрогенов в МЖ, повышает их чувствительность к наиболее активной фракции эстрогенов – эстрадиолу, что в свою очередь может способствовать развитию пролиферативных процессов в тканях железы. По данным исследований последних лет, у большинства пациенток развитие и прогрессирование мастопатии связано с повышением уровня пролактина. Действие тиреоидных гормонов на МЖ реализуется различными путями непосредственно или через действие на рецепторы к другим гормонам, в частности к пролактину. Считается, что снижение функции щитовидной железы повышает риск развития мастопатии более чем в три раза.

Нами было проведено анкетирование 1000 девочек 15–17 лет, обратившихся к детскому гинекологу с целью профилактического осмотра. Кроме того, девочкам были розданы анкеты для мам, включающие вопросы, касающиеся течения беременности и родов, особенностей физического развития, питания, перенесенных соматических, эндокринных, гинекологических, инфекционных заболеваний. Нас интересовало наличие гинекологических, эндокринных проблем и патологии МЖ у мам и женщин – ближайших родственниц по материнской и отцовской линиям.

У ходе профилактического осмотра у 148 (14,8%) девочек при пальпации были выявлены гиперпластические изменения в МЖ. Учитывая то, что 59 из них находились во второй фазе менструального цикла, повторное обследование было проведено в первую неделю по окончании менструации, в 31 случае пальпаторные данные остались прежними. Таким образом, у 12% девочек 15–17 лет в ходе профилактического осмотра были выявлены гиперпластические изменения со стороны МЖ, подтвержденные в дальнейшем ультразвуковым исследованием. По данным российских ученых, выявляемость подростковой мастопатии может достигать 35,9%.

На основании результатов обследования МЖ была сформирована основная группа (120 девочек с изменениями со стороны МЖ), 880 девочек составили группу сравнения.

Для оценки возможности влияния наследственного фактора, особенностей течения беременности и родов, заболеваний, перенесенных в пре- и пубертатном периоде, на становление репродуктивной системы были проанализированы результаты анкетирования матерей обследуемых девочек.

Известно, что в развитии заболеваний МЖ существенное значение имеет наследственный анамнез – наличие доброкачественных и злокачественных заболеваний у родственников по материнской линии.

При изучении роли наследственных факторов мы столкнулись с определенными трудностями, так как многие девочки и их матери были плохо осведомлены о болезнях своих ближайших родственников, особенно по отцовской линии, поэтому полученные данные не являются полными, но все же отражают определенную зависимость. У мам и родственниц девочек основной группы чаще наблюдались как гинекологические, так и экстрагенитальные заболевания, тем или иным способом связанные с нарушением эндокринной регуляции репродуктивной системы.

Так среди мам и женщин, ближайших родственниц по материнской линии, частота опухолей и заболеваний МЖ нами отмечена в 20,8%, по отцовской – в 4,2% (25 и 50 случаев соответственно), в группе сравнения – 9,8 и 3,8% (87 и 33 случая соответственно).

На эндокринные заболевания у родственников было указано практически в каждой третьей анкете основной группы (37 – 30,8%) и в каждой четвертой анкете группы сравнения (210 – 23,9%). Подобные результаты подтверждают мнение, что генетическая информация может передаваться не только неполноценность ткани МЖ, но и гормональный дисбаланс, который способствует ее проявлению.

Анализируя особенности питания девочек обеих групп и предпочтение тех или иных продуктов, можно сказать, что мы не обнаружили роли метилксантинов (кофе, крепкий чай, шоколад) в развитии патологии МЖ, поскольку девочки основной группы употребляли их реже, чем в группе сравнения (41,7 и 50,6% и 50 и 445 случаев соответственно). Тем не менее, существуют рекомендации, предлагающие исключить продукты, содержащие метилксантины, из рациона питания пациенток с мастопатией.

По мнению Манушаровой Р.А., к косвенным факторам риска развития ДГМЖ относятся алкоголизм и курение. Пиво, за счет веществ пивного хмеля, вызывает активацию эстрогенового синтеза. Кроме того, злоупотребление любым видом алкоголя, но в особенности крепкими напитками, нарушает способность тонкой кишки всасывать различные вещества, включая витамины, микроэлементы и аминокислоты. Риск развития мастопатии значительно повышается у курящих девушек и пациенток с неполноценной диетой.

В нашем исследовании опрошенные основной группы чаще курили (74,2 и 29,4%), пили пиво (76,6 и 36,4%), вели малоподвижный образ жизни (87,5 и 65,1%), реже соблюдали физиологический режим сна и бодрствования (60,0 и 82,0%) ( $p < 0,05$ ).

Изучение перинатального анамнеза девочек обеих групп показало, что наиболее частыми осложнениями беременности в обеих группах были длительно текущий гестоз, частота которого оказалась в 1,7 раза выше у матерей девочек основной группы (32,5 против 19,5%,  $p < 0,05$ ), угроза прерывания беременности в 1,5 раза (12,0 против 7,95%,  $p < 0,05$ ), внутриутробная гипоксия плода – в 2 раза (4 – 3,3% и 14 – 1,6% соответственно). Нами не выявлено достоверных различий в сроке родов и характере родоразрешения между анализируемыми группами. Так, в срок родилось 82,5% (99) и 78,6% (692), путем операции кесарево сечение – 2,5% (3) и 2,3% (20) девочек основной и сравниваемой групп.

Нами получены интересные данные по поводу частоты гормонального криза в первый месяц жизни: у девочек с патологией МЖ набухание и появление серозного отделяемого из сосков отмечалось в 4,6 раза чаще, чем в контроле (8,3% – 10 случаев против 1,8% – 16 случаев соответственно). Вместе с тем развитие девочек в группах сравнения в течение первого года жизни по всем критериям (стала держать голову, сидеть, ползать, стоять, ходить, прорезывание зубов) не имело достоверных различий в сравниваемых группах.

Изучение показателей здоровья девочек в пре- и пубертатном периоде говорит о

низком его качестве в целом в обеих группах: не имели перенесенных заболеваний около 5% опрошенных.

В основной группе достоверно чаще регистрировались ОРВИ, гнойно-воспалительные заболевания (тонзиллит, отит, гайморит), патология гепато-билиарной системы, что могло оказать влияние на становление нейроэндокринной регуляции и формирование МЖ. Наши результаты совпадают с данными российских исследователей, которые показали, что около 25% больных мастопатией имеют в анамнезе гепатит и холестит. Заболевания печени играют опосредованную роль в возникновении патологии МЖ, часто сопровождаются развитием гиперэстрогении, вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени, что приводит к развитию гиперпластических процессов в МЖ. По данным Ульрих Е.А., Гуркина Ю.А., в анамнезе пациенток с ДГМЖ есть указание на гепатит, а в 75% случаев – на хронический тонзиллит.

Мы не выявили достоверных различий в последовательности появления вторичных половых признаков (ВПП) у девочек сравнимых групп. Классически физиологической считается следующая очередность развития ВПП: МЖ – лобковое оволосение – аксиллярное оволосение, что и прослеживалось у большинства анкетированных. Последнее время детские гинекологи все чаще наблюдают одновременный старт телархе и лобкового оволосения, что также считается вариантом нормы. Опережающее развитие лобкового оволосения может свидетельствовать о скрытой патологии коры надпочечников.

Известно, что одним из факторов риска патологии МЖ у женщин репродуктивного возраста является раннее телархе и менархе. Мы проследили эти показатели в обеих группах. В возрасте 11-13 лет молочные железы стали развиваться у большинства девочек обеих групп, средний возраст составил  $10,93 \pm 0,10$  и  $11,08 \pm 0,08$  лет соответственно. Однако в основной группе достоверно чаще отмечалось раннее телархе, а в группе сравнения – позднее.

В литературе среди факторов риска развития патологии МЖ упоминается раннее менархе. Средний возраст девочек, достигших менархе, в разных регионах мира колеблется от 12,5 до 13 лет, физиологические вариации находятся в пределах от 10 до 15 лет. Появление менархе до 9 лет и после 15 свидетельствует о патологическом половом созревании, эндокринных нарушениях. По мнению Ч. Мустафина, к факторам, приводящим к развитию мастопатии, относится раннее менархе до 12 лет.

У большинства девочек обеих групп наступление менархе пришлось на возраст от 11 до 13 лет (60,0 и 57,4%), первая менструация в 10-летнем возрасте чаще регистрировалась в основной группе (1,7 и 0,8%), более раннего начала в анкетах указано не было. Средний возраст менархе в основной группе был несколько ниже, чем в контроле (12,32 и 12,53 соответственно).

Нарушения менструального цикла в пубертатном периоде являются одной из основных причин развития патологических изменений со стороны МЖ, в структуре дисменореи преобладает олигоменорея (54,0%), по сравнению с менометроррагиями (26,0%) и аменореей (20,0%). По данным Жук С.И., нарушения гормональной функции яичников наблюдаются у двух третей больных ДГМЖ во всех возрастных подгруппах, в исследовании Хурасева Б.Ф., у девушек с мастопатией нарушения менструальной функции отмечены в 78,3% случаев.

Отчеты девочек позволили сравнить процессы становления менструальной функции в обеих группах. Под термином «нестабильный цикл» подразумевалось наличие ежемесячных менструаций, приходящих без определенной цикличности, либо чередование периодов регулярного цикла и его нарушений. После прихода первой менструации у девочек с мастопатией чаще наблюдалось НМЦ: в первый год после менархе в 43,3%, во второй – 21,7% ( $p < 0,05$ ). С увеличением гинекологического возраста такой закономерности не наблюдалось,

однако сохранялась высокая частота нестабильного менструального цикла (44,2%), которая в 2 раза превышала показатели в контроле ( $p < 0,05$ ).

Болезненность МЖ накануне менструации была более показательна для девочек с ДГМЖ (81,7 и 69,3%) ( $p < 0,05$ ), в 35% появлялась за 4-7 дней до начала менструации, в 23,3% – за 8-10 дней, в 6,7% – за 2 нед, т.е. длилась дольше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). В анамнезе пациенток с мастопатией в 1,4 чаще отмечались обращения к врачу по поводу проблем со стороны МЖ ( $p < 0,05$ ), в структуре заболеваний выявлены отличия по частоте мастопатии (12,5 и 1,1%) и нелактационного мастита (7,5 и 2,8%) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ позволил выявить ряд клинико-анамнестических показателей, которые могут быть факторами риска развития подростковой мастопатии, проанализировать особенности полового созревания, формирования МЖ и становления менструальной функции у девочек с ДГМЖ.

Полное обследование состояния МЖ производится с использованием так называемого «тройного теста», предложенного Американским онкологическим обществом (1996), который в модификации для девочек выглядит следующим образом: клиническое обследование МЖ; УЗИ; при наличии патологии – тонкоигольная аспирационная биопсия с цитологическим исследованием материала.

В лечении ДГМЖ у девочек-подростков чрезвычайно важным является правильный подход к выбору препарата, режимов назначения и путей введения. При назначении терапии следует учитывать следующие факторы: возраст; характер менструального цикла; наличие гиперандрогении, гиперпролактинемии, нарушений секреции гормонов щитовидной железы; наличие сопутствующей гинекологической патологии; наличие экстрагенитальной патологии, психоэмоциональных расстройств; эффективность негормональной терапии, способствующей нормализации гормонального гомеостаза.

Следовательно, назначение патогенетической терапии ДЗМЖ сводится к устранению нарушений метаболизма, инфекций, гормонального дисбаланса, психосоматических нарушений и т. п. в каждом конкретном случае.

Негормональная (базовая) терапия ДЗМЖ включает коррекцию диеты, психоэмоционального статуса, нормализацию функции печени, желудочно-кишечного тракта, назначение антиоксидантов, витаминов (Е, С, группы В), фитотерапии.

При выявлении гиперпролактинемии, гиперандрогении проводится их коррекция. Наши наблюдения показали, что в подростковом возрасте гиперпролактинемия чаще носит транзиторный характер: секреция ПРЛ находится на верхних границах нормы или превышает ее не более чем на 20%.

Мы имеем положительный опыт применения препарата Мастодинон® в терапии мастодинии и диффузной формы ДЗМЖ. Возможность его применения и прогноз положительных результатов был обусловлен доказанным влиянием препарата на уровень секреции ПРЛ, гонадотропинов, как следствие – нормализация второй фазы менструального цикла и секреции прогестерона.

Под наблюдением находилось 108 девочек 11-17 лет с различными функциональными нарушениями репродуктивной системы.

При отборе пациенток для исследования учитывалось наличие в анамнезе данных, которые могли быть сопряжены с риском развития гиперпролактинемии: психических стрессов, эмоциональной лабильности, раздражительности, депрессивных состояний, черепно-мозговых травм, нейроинфекций, нейроциркуляторной дистонии, эндокринной патологии, приема препаратов, влияющих на обмен дофамина. При сборе гинекологического анамнеза обращалось внимание на возраст менархе, характер менструальной функции в первый год после менархе и к моменту обследования, прием

комбинированных оральных контрацептивов, наличие напряжения, болезненности, выделений из молочных желез.

Таким образом, были сформированы три группы исследуемых. Первую группу составили 42 девочки 12-15 лет с нерегулярными менструациями.

Вторая группа была представлена 34 пациентками 10-17 лет, находящимися в первой и второй фазе пубертатного периода, основной жалобой которых была болезненность молочных желез. В третью группу были отнесены 32 девочки 12-17 лет со смешанной формой диффузной мастопатии.

Всем пациенткам после обследования назначали Мастодинон® в стандартной дозировке 30 кап. (1 таблетка) 2 раза в день в непрерывном режиме на протяжении 3 мес.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что наибольшую эффективность Мастодинон® оказывал при лечении мастодинии как самостоятельной патологии так и симптома дисгормональных нарушений молочных желез. Уменьшение напряжения молочных желез отметили 71,4% девочек второй и третьей групп, болезненных ощущений в молочных железах – 85,3 и 89,3% соответственно. У всех пациенток с галактореей прекратились выделения из молочных желез. Улучшение структуры молочных желез выявлено у 17 (53,7%) девочек с мастопатией, что является следствием не только целенаправленного действия препарата Мастодинон® на обменные процессы в молочных железах, но и опосредованного – через гормональную регуляцию яичникового стероидогенеза.

Очень важным, на наш взгляд, результатом явилась нормализация уровня пролактина у 75% девочек с мастопатией и у всех пациенток с нарушением менструального цикла. Отсутствие противопоказаний и доказанная эффективность позволяют рекомендовать Мастодинон® для лечения функциональной гиперпролактинемии с незначительным повышением уровня пролактина как наиболее приемлемый с точки зрения побочных эффектов или риска их развития.

Высокую эффективность показал Мастодинон®, способствуя восстановлению ритма менструаций у девочек в первые 1,5 года после менархе (66,7% в первой группе). У пациенток третьей группы, у которых гинекологический возраст в среднем составил 2,6 года, эффективность препарата была ниже – 46,7%. Полученные результаты подтверждают предположение о том, что причиной неустойчивого менструального цикла была латентная, транзиторная гиперпролактинемия.

Гормональные препараты тоже имеют свою область применения в подростковой маммологии. Наиболее широко используется трансдермальный прогестерон (прожестожель). Его применение позволяет в течение нескольких дней добиться уменьшения масталгии, что формирует у пациенток уверенность в успехе терапии. Если мастодиния развивается как осложнение проводимой заместительной гормональной терапии или приема КОК, назначение трансдермального прогестерона и быстрое купирование жалоб позволяют провести намеченный курс лечения в полном объеме.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) нельзя назвать препаратами первой линии в лечении подростковой мастопатии. Они назначаются в тех случаях, когда необходимо получить и другие положительные эффекты от их применения.

Нами разработаны следующие показания для назначения КОК девочкам-подросткам с ДГМЖ:

- отсутствие надежной современной контрацепции у сексуально активных подростков;
- отсутствие эффекта от негормональной терапии и терапии гестагенами;
- отсутствие эффекта от негормональной коррекции гиперандрогенемии;
- сочетание мастопатии с проблемами кожи (себорея, акне), которые снижают качество жизни пациентки;
- наличие сопутствующей гинекологической патологии, в лечении которой могут быть использованы неконтрацептивные эффекты препарата;

• операции на органах малого таза в анамнезе;

• наличие фиброаденомы МЖ до 1 см в диаметре или с целью профилактики рецидива после удаления фиброаденомы.

Предпочтение отдается препаратам, содержащим минимальные дозы этинилэстрадиола (ЭЭ) и высоко селективный прогестин гестоден.

Гестоден – высокоселективный гестаген третьего поколения. Несмотря на то что прогестагены нортестостеронового ряда последнего поколения обладают очень слабой остаточной андрогенной активностью, присутствие эстрогенного компонента КОК повышает синтез ГСПС, связывающего свободный тестостерон. Поэтому, КОК, содержащие гестоден, не только не проявляют андрогенного влияния, но и обладают антиандрогенной активностью.

Для гестодена, в отличие от всех других синтетических прогестинов, выявлен антиминералокортикоидный эффект и снижение уровня циркулирующего ренина, что объясняет меньшую частоту таких побочных эффектов, как головная боль, напряжение молочных желез, изменение артериального давления, массы тела.

В плане опасности развития рака МЖ в дальнейшем при применении КОК в подростковом возрасте, следует сказать, что гестоден подавляет экспрессию эстрогеновых рецепторов в клетках-мишенях, тем самым предупреждая чрезмерную стимуляцию этих клеток эстрогенами. Эти данные свидетельствуют о наибольшей безопасности гестодена в аспекте способности влиять на пролиферацию клеток-мишеней по сравнению с другими прогестинами. Подтверждением этому могут быть данные относительно способности гестодена дозозависимым образом подавлять рост клеток рака МЖ человека.

Еще одним преимуществом гестодена является то, что он, как липофильное соединение, очень быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте не подвергаясь метаболическим преобразованиям в печени. Это очень существенно, поскольку в наших исследованиях у девочек ДГМЖ-патология гепато-билиарной системы встречалась в 23,1%.

С 2003 по 2010 год под нашим наблюдением находилось 628 девушек 13-18 лет с ДГМЖ, в 195 случаях диагностирована железистая форма патологии. Линдинет 20 (20 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена) получали 109 девочек с железистой или смешанной (железисто-фиброзной) мастопатией. Лучшие результаты получены при железистой форме: симптомы масталгии стали уменьшаться уже на первом цикле приема препарата, через три месяца при УЗИ признаков гиперплазии железистой ткани выявлено не было. В случаях локального аденоза, железисто-фиброзной формы положительные результаты, подтвержденные эхографически, зарегистрированы спустя 6 месяцев терапии. Таким образом, назначение комбинированного микродозированного оральное контрацептива линдинет 20 позволяет проводить эффективную терапию железистой гиперплазии молочных желез в подростковом возрасте. Комбинация 20 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена является предпочтительной при назначении гормональной контрацепции девочкам-подросткам с явлениями масталгии и мастопатии в анамнезе.

В литературе существуют рекомендации к назначению в лечении мастопатии в подростковом возрасте антиэстрогенов (кломифен, тамоксифен), Диане 35. Мы не поддерживаем идею использования антиэстрогенов в подростковом возрасте, коррекции гиперандрогении мы достигаем назначением других прогестинов (хлормадина ацетат в составе препарата Белара).

Таким образом, в практике детского гинеколога существует широкий спектр заболеваний МЖ, диагностика и лечение которых требуют системного подхода и разработки четких алгоритмов ведения.

Наиболее целесообразно диспансерное наблюдение девочек с патологией МЖ детским гинекологом.

Список литературы находится в редакции.



**І.Б. Вовк, д.м.н., професор, керівник відділення планування сім'ї,  
О.І. Тимченко, О.О. Ревенько, О.М. Ревенько, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ**

# Аборт — предиктор порушень репродуктивного здоров'я жінки

**Репродуктивне здоров'я як складова загального здоров'я є важливим чинником забезпечення сприятливих демографічних перспектив країни, передумовою формування її демографічного і соціально-економічного потенціалу, забезпечення сталого розвитку як стратегічного завдання, що стоїть перед українським суспільством. Стан репродуктивного здоров'я залежить від умов його формування та збереження упродовж життя кожної особи.**

Аборт — це один із найбільш значних чинників розладу репродуктивного здоров'я жінки, що призводить до виникнення безпліддя, невиношування вагітності, запальних захворювань статевих органів, порушень менструального циклу. Штучне переривання вагітності і пов'язані з ним ускладнення призводять майже до кожної десятої материнської смертності. Статистика свідчить, що 1 млн подружніх пар в Україні є безплідними. Із них 870 тис. — через безпліддя жінки, причиною якого у 80% випадків є аборт. Прямі репродуктивні втрати від невиношування вагітності щороку становлять 36–40 тис. ненароджених дітей. Постабортні ускладнення реєструються в 40–70%, що негативно впливає на репродуктивне здоров'я жінок. Аборти мають нищівні наслідки для духовного та психологічного здоров'я: постабортний синдром матерів, їхніх чоловіків та членів сімей, медиків, руйнування сімейних відносин, криза моральних і гуманних цінностей у суспільстві.

З давніх часів і до цього дня питання про можливість переривання вагітності залишається предметом дискусій. Гострота в обговоренні проблеми абортів зберігається, незважаючи на те що вона стара, як світ.

Перша позиція відображена в клятві Гіппократа: «Я не дам жодній жінці абортівного песарія». Так у V столітті до нашої ери Гіппократ висловлює свою думку про етичну неприпустимість участі лікаря у виконанні абортів.

Ця позиція тим більше важлива, що вона прямо протилежна поглядам великих моралістів і законодавців Стародавньої Греції, які відображені в працях Аристотеля. Він писав у своєму трактаті «Політика»: «Якщо у подружньої пари має народитися дитина понад зазначеної кількості, то необхідно зробити аборт раніше, ніж у зародка з'явиться життя».

У VII столітті законодавство встановлює як покарання смертну кару. Такий підхід є типовим для європейського законодавства Середньовіччя та Нового часу. 1649 року смертна кара за аборт була введена і в Росії.

На сьогодні Україна — одна з тих країн, де поширена практика штучного переривання вагітності (абортів, вакуум-регуляція менструального циклу). Це глибоко суперечить багатовіковим традиціям українського народу, що ґрунтувалися на релігійному світогляді, глибокій повазі до людського життя, шануванні сім'ї та жінки саме як матері та носія життя, дбайливого ставленні до дитини.

Сьогодні простота і висока доступність штучного абортів стала наслідком неймовірної кількості ускладнень, що змусило задуматися над новими проблемами, які стоять перед суспільством і лікарями. Враховуючи це, 2000 року Україна приєдналася до глобально визнаним Цілям розвитку тисячоліття разом з іншими 189 країнами світу і взяла на себе зобов'язання щодо їх досягнення до 2015 року.

**Дані сучасної ембріології свідчать про те, що життя людини починається з моменту зачаття, тобто з моменту злиття статевих клітин батька та матері. Отже, штучне переривання вагітності на будь-якому етапі є перериванням життя людської особи.**

Україна має високий рівень розповсюженості абортів. Втрати народжуваності від абортів надзвичайно великі. До кола питань, пов'язаних з практикою легальних абортів, перш за все належить проблема демографічної кризи в Україні.

Чисельність населення будь-якої країни є одним із головних факторів національної безпеки. Аборт є однією з причин різкого зменшення чисельності населення України.

За даними Держкомстату на 1 січня 2008 року чисельність населення в Україні становила 46 372 тис.

осіб. Згідно з прогнозом демографічного розвитку України на період до 2050 року, розробленого фахівцями Інституту демографії та соціальних досліджень НАН, очікується, що до цієї дати населення України може скоротитися до 36 млн осіб.

Людське життя є незаперечною цінністю не тільки для самої людини, а й для держави, яку буде людина. Згідно зі статтями 3 та 27 Конституції України людина, її життя і здоров'я, честь і гідність, недоторканність і безпека визнаються в Україні найвищою соціальною цінністю, кожна людина має невід'ємне право на життя. Таким чином, існування практики абортів є запереченням права на життя людини.

Спільними зусиллями міністерств України у співпраці з релігійними та громадськими організаціями слід проводити політику поширення та плекання моральних, сімейних цінностей шляхом розробки та впровадження навчально-виховних, профілактичних програм і заходів, консультування, реабілітації, матеріальної та практичної підтримки.

Сучасний стан проблеми штучного переривання вагітності актуалізують такі чинники:

— Відкрита відмова від дітонародження — ідея, яка була штучно нав'язана українському народові та почала вкорінюватися у його свідомість за часів радянської влади на територіях колишнього СРСР шляхом прийняття відповідних законодавчих актів. Аборти в Україні стали явищем масовим, повсякденним, доступним.

— Високий рівень штучного переривання вагітності. З моменту легалізації абортів у 1955 році український народ втратив більш ніж 32 млн осіб, що втричі перевищує число жертв голодомору. Тільки за роки незалежності в Україні було зроблено понад 5 млн абортів. Але ця цифра не відображає реальності, оскільки велика кількість абортів залишається не зареєстрованими.

— Лоаяльне ставлення наших громадян щодо практики штучного переривання вагітності через недостатню інформованість сутності абортів та його наслідків. Новому поколінню молодих людей не слід сприймати таку практику як норму життя.

— Початок раннього статевого життя серед підлітків як результат негативного впливу поширення порнографії, пропаганда сексуальної розпусти, поширення міфу про так званий безпечний секс, рекламування шкідливих звичок.

— Недостатня поінформованість населення щодо здорового способу життя, альтернативи абортів — сучасних методів попередження непланованої вагітності. Завдяки розробленим науковим методикам подружня пара може жити повноцінним життям, планувати кількість дітей у своїй сім'ї, не порушуючи фізіологічних процесів в організмі.

Погляд на репродуктивне здоров'я як одну з основ здоров'я в цілому й головну детермінанту розвитку людини одержує все більше визнання у світі. Серед складових елементів репродуктивного здоров'я контрацепція — попередження небажаної вагітності — має можливість істотно поліпшити стан здоров'я і статус жінок. Вона дозволяє жінці самій визначати кількість народження дітей, дає можливість контролювати свою фертильність, управляючи репродуктивною стороною свого життя, що дає підставу для почуття впевненості в собі й поваги в суспільстві. Планування родини не тільки рятує життя, а й поліпшує його якість, попереджаючи неплановану вагітність і дозволяючи жінці планувати настання вагітності в терміни, зручні для жінки та безпечні для її перебігу. Надання послуг із планування родини жінкам, що бажають уникнути небажаної вагітності, але не мають доступу до контрацептивних



**І.Б. Вовк**

методів, за оцінками фахівців, дозволило б зберегти життя приблизно 900 тис. жінкам в усьому світі. До цих цифр можна додати ще щонайменше 25 млн небезпечних абортів, які мають місце щороку, з їх ускладненнями у вигляді кровотеч та інфекцій.

Науково визнано, що штучне переривання непланованої вагітності є важливою складовою проблем як формування, так і збереження репродуктивного здоров'я. Аборт вважається одним із чинників розладу здоров'я жінок за своїм шкідливим впливом втручання у природний процес змін в організмі жінки під час вагітності, можливістю післяабортних ускладнень.

Проблема абортів є всесвітньою проблемою. За даними ВООЗ, близько 50% вагітностей, які наступають щоденно, є незапланованими, 25% — небажаними, до 150 тис. з них закінчуються абортів, що становить до 55 млн штучних абортів щорічно, тобто з кожних 1000 вагітних штучно переривають вагітність 35 жінок. Однак це число варіює від 10 до 80 у деяких країнах. У розвинутих країнах частка жінок, які щорічно роблять аборт становить 5%, у Східній Європі — 14%, у Західній Європі — 3%, в Латинській Америці — 9%, в Африці — 11%. У більшості європейських країн на кожні 100 вагітностей припадає лише 10–15 абортів, в Україні — 27,6 (за даними 2012 року).

У 2012 р. зареєстровано 141 396 абортів по Україні, що становить 12,36 на 1000 жінок репродуктивного віку і 27,6 на 100 пологів; 4,6% від загальної кількості випадків материнської смертності в Україні пов'язані з абортів. Показник абортів вищий, ніж середній показник у країнах ЄС.

За оцінками ВООЗ, у світі щороку передчасно помирають 500 тис. жінок внаслідок причин, пов'язаних з вагітністю. Ця страшна статистика здобуває ще більш драматичне звучання, якщо врахувати, що 25–50% випадків материнської смертності доводиться на абортів, проведені в небезпечних умовах і пов'язані з незапланованою вагітністю. Сюди можна також віднести показники материнської смертності й незапланованої вагітності серед підлітків, захворювань, що передаються статевим шляхом, і безплідності.

Стан здоров'я жінки, у тому числі репродуктивного, формується до народження, у перші роки життя, а в подальшому лише зберігається і змінюється. Протягом життя потреби жінки в медичній допомозі змінюються. Тому національна система охорони здоров'я жіночого населення побудована з урахуванням концепції «життєвого циклу». Зміст її полягає в тому, що дбати про здоров'я майбутньої жінки потрібно на всіх етапах її життя починаючи від народження. Цей період включає захист ще не народжених дівчаток від перинатального відбору за ознаками статі, захист дівчат від сексуального насилля, вагітностей, абортів, інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), забезпечення можливостей формування і збереження фізичного, психічного здоров'я. Державною програмою «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 р. цільовими групами визначено дітей до 14 років і підлітків 15–17 років, а очікуваними результатами — зменшення підліткової вагітності на 20%.

Парадокс є у тому, що штучний аборт — єдиний безкоштовний метод регулювання народжуваності, передбачений системою охорони здоров'я. Чи слід очікувати зниження кількості перших абортів у країні? На жаль, ні. При зниженні відношення «аборт/пологи» ми бачимо, що зменшення кількості абортів відбулося не в наймолодших жінок, а в більш «досвідчених». Забезпечення населення контрацептивами, виходячи з їх вартості, має набувати пріоритетності при формуванні бюджетів усіх рівнів з передбаченням у них видатків на

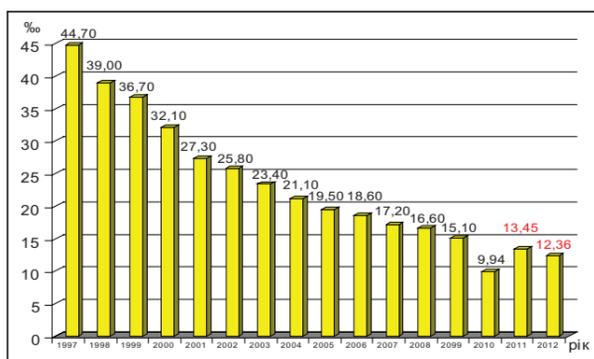


Рис. 1. Частота штучних абортів серед жінок України (1997-2012 рр.) на 1000 жінок фертильного віку

придбання контрацептивів та безкоштовне забезпечення ними відповідного контингенту жінок.

Однак, незважаючи на позитивну динаміку частоти абортів фертильного віку, цей показник у 2-6 разів вищий, ніж у Канаді, Нідерландах, Німеччині, Іспанії.

Серед співвідносно дії факторів, які впливають на рівень незапланованої вагітності, що в 85-92% закінчується абортами, вагоме значення має застосування контрацепції: за даними державної статистики, методами контрацепції (гормональними і внутрішньоматковими) щорічно охоплюється близько 30% жінок фертильного віку.

Актуальність проблеми непланованої вагітності зумовлена тим, що небажана вагітність становить також підвищений ризик для здоров'я дітей. Крім того, наявні й соціальні проблеми народжених небажаних дітей, які поповнюють контингент дітей-сиріт, безпритульних.

Згідно з представленою градацією ВООЗ рівня абортів (на 1000 жінок фертильного віку) маємо: високий рівень – понад 15 абортів; середній рівень – від 10 до 15 абортів; низький рівень – від 5 до 10 абортів; дуже низький рівень – менше ніж 5 абортів. До 2008 року Україна належала до країн з високим рівнем абортів.

Завдяки державній політиці з питань планування сім'ї та досягнутим успіхам у цьому напрямі (ВООЗ, 2009) Україна віднесена до країн з середнім рівнем абортів.

На тлі стабільної тенденції до зменшення кількості абортів відбуваються позитивні зміни у зменшенні кількості також позалікарняних абортів, що свідчить про наявну доступність до цієї послуги в закладах охорони здоров'я.

Окрім того, як свідчать статистичні дані, динаміка частоти реєстрації абортів та пологів в Україні носить позитивний характер – на фоні зниження частоти абортів у жінок репродуктивного віку частота пологів має стійку тенденцію до зростання. Починаючи з 2001 року частота пологів стала перевищувати частоту абортів, у 2011 році кількість пологів становила 492 218, кількість абортів – 156 193, з них небажана вагітність (аборти легальні за бажанням жінки) – 101 212 (табл. 1).

Ранні аборти серед підлітків – це наслідок їхнього небажання вирішувати свої проблеми (особисті, матеріальні). Неповнолітні батьки вважають, що дитина буде для них тягарем. Аргументація може бути досить цинічна: я хочу отримати задоволення, брати від життя все, що вона дає. Або ж інше пояснення: повсякденні проблеми, навчання, немає житла, фінансові проблеми, негативне ставлення батьків.

Але в обох цих аргументаціях присутній один елемент – дитина розглядається як річ і є тягарем або перешкодою, яку усувають. На підлітків у віці 15-19 років припадає щонайменше 10% від 50 млн проведених в усьому світі штучних абортів.

Звітний рік	Кількість абортів	з них небажана вагітність (аборти легальні за бажанням жінки, кримінальні)		Кількість пологів
		Абс. число	%	
2005	242 343	182 548	75,33	411 904
2006	229 618	168 146	73,23	454 813
2007	210 454	149 493	71,03	468 923
2008	201 087	143 504	71,36	501 678
2009	181 064	127 541	70,44	505 145
2010	164 467	111 407	67,74	491 621
2011	156 193	101 212	64,80	492 218

Суттєвий вплив на стан репродуктивного здоров'я майбутньої жінки мають аборти у неповнолітніх, що викликає окрему заклопотаність акушерів-гінекологів та суспільства в цілому. До 1996 р. частота абортів у дівчаток до 14 років становила 0,17 на 1 тис. дівчаток відповідного віку, а з 1997 р. відмічається тенденція до зниження цього показника: 0,14 – у 1997 р., 0,10 – у 2002 р., 0,08 – у 2012 р. (рис. 2). Незважаючи на докладені зусилля, за останні 5 років частота абортів у цього контингенту залишається на однаковому рівні

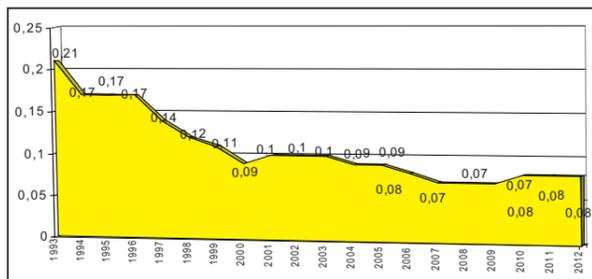


Рис. 2. Частота абортів у неповнолітніх дівчат (до 14) років в Україні (1993-2012 рр.) на 1000 відповідного віку

і не вдається її знизити. Медики зробили все можливе. Решту зусиль мають докласти батьки, школа і суспільство.

Зниження рівня абортів серед дівчат підліткового віку в Україні відбувалося більш інтенсивними темпами. Лише за останні п'ять років цей показник зменшився в 1,6 раза.

Представлені дані свідчать, що частота абортів у дівчат 15-17 років значно знизилася, проте залишається протягом 6 років практично на одному рівні (рис. 3).

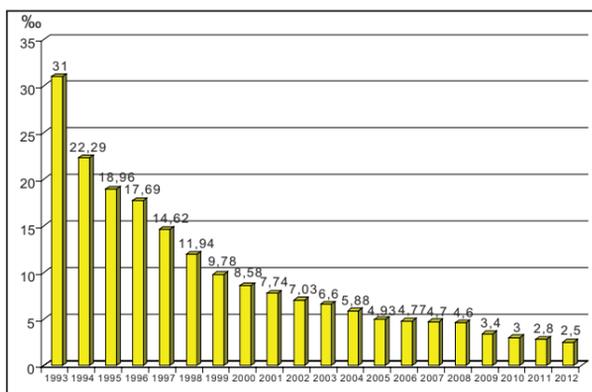


Рис. 3. Частота абортів серед дівчат 15-17 років в Україні (1997-2012 рр.) на 1000 відповідного віку

Аборт наносить непоправну шкоду здоров'ю жінки і репродуктивному здоров'ю обох членів подружжя. Вимушене втручання в гормональний стан жінки у разі переривання вагітності є надзвичайним стресом для гормональної та нервової системи організму й може стати причиною невиношування вагітності (самовільних викиднів та передчасних пологів), а також безпліддя, особливо, якщо переривається перша вагітність. Запальні ускладнення, які можуть виникнути відразу після абортів або мати прихований хронічний перебіг, часто можуть спричинити доброякісні і злоякісні пухлини репродуктивних органів у майбутньому. Хірургічне втручання під час абортів супроводжується травмою тканин шийки та тіла матки, якої можливо запобігти, якщо попередити аборт і народити дитину або використовувати методи профілактики виникнення небажаної вагітності.

На жаль, після абортів можуть виникати віддалені у часі ускладнення, перебіг яких тривалий і несподіваний, з серйозними наслідками, лікування яких може бути довготривалим, недостатньо ефективним та дорогим.

Навіть короточасні ускладнення після абортів негативно впливають на сексуальні відносини, а такі ускладнення, як невиношування та безплідність, стають причиною соціального напруження у сім'ї та розлучень.

За даними щорічних звітів, стан репродуктивного здоров'я в Україні знаходиться далеко за межами міжнародних стандартів. Наразі стан репродуктивного здоров'я нації характеризується низьким рівнем народжуваності на тлі високого рівня основних складових загрози репродукції особи – безпліддя, мертвороджуваності, спонтанних абортів, вроджених вад розвитку, материнської, перинатальної і малюкової смертності.

У рамках Національної програми «Здоров'я нації до 2015 року» з метою визначення шкідливого впливу абортів на репродуктивне здоров'я жінок в Україні були проведені спільні масштабні епідеміологічні дослідження за участю ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України» та ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Проведені епідеміологічні дослідження в Центральному та Південному регіонах України показали, що частота штучних абортів в країні поступово знижувалась як у регіонах, де проводилось дослідження, так і по Україні в цілому. Але частота штучних переривань вагітності на 1000 жінок фертильного віку в Запорізькій області та м. Києві за весь період спостережень перевищувала величину аналогічного показника на інших територіях.

На підставі епідеміологічних досліджень доведено, що наявність в анамнезі штучного абортів підвищувала ймовірність виникнення у подальшому самовільного викидня в 1,6 раза – серед жінок Запорізької області, у 1,5 раза в м. Запоріжжя, у 1,6 раза в Київській області і в 2,5 раза – серед жінок м. Києва (табл. 2).

Регіон (роки)	Відношення шансів	Довірчий інтервал
Запорізька область (2005-2009)	1,67	1,38-2,01
Київська область (1999-2003)	1,37	1,29-1,46
Київська область (2009-2010)	1,60	1,30-1,95
м. Київ (1999-2003)	2,53	2,06-3,11
м. Запоріжжя (2005-2009)	1,58	1,22-2,07

При визначенні впливу першого абортів на репродуктивні втрати дослідження показали, що наявність штучного абортів за першої вагітності збільшувала ризик самовільного викидня під час наступної вагітності у жінок Запорізької області в 1,5 раза, а у жінок м. Запоріжжя – у 1,3 раза (табл. 3).

Штучний аборт за першої вагітності	Запорізька область		м. Запоріжжя	
	Здорова дитина, %	Самовільний викидень, %	Здорова дитина, %	Самовільний викидень, %
так	14,40±1,16	20,10±1,18	17,46±1,95	21,94±1,43
ні	83,52±1,23	79,03±1,20	80,69±2,03	77,10±1,46
невідомо	2,09±0,47	0,86±0,27	1,85±0,69	0,96±0,34
разом	100,00	100,00	100,00	100,00

У м. Києві цей показник становив 1,4 раза. Таким чином, доведено, що штучний аборт збільшує величину ризику майбутніх репродуктивних втрат від 1,5 до 2,5 раза. При цьому переривання першої вагітності одразу збільшує ризик у 1,5 раза (табл. 4).

Штучний аборт за першої вагітності	1999-2003 рр.		2009-2010 рр.	
	Здорова дитина, %	Самовільний викидень, %	Здорова дитина, %	Самовільний викидень, %
так	7,95±0,87	8,51±0,69	7,69±2,34	8,06±2,00
ні	78,95±1,31	74,52±1,08	89,23±2,72	88,17±2,37
невідомо	13,11±1,08	16,96±0,93	3,08±1,51	3,76±1,40
разом	100,00	100,00	100,00	100,00

За даними відділення планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «ІПАГ НАМН України» у жінок штучні аборти призводять у подальшому до самовільних абортів у 26% випадків, завмерлих вагітностей – у 14%, ектопічних вагітностей – у 18%, тобто становить понад 50% (рис. 4).

Проведений аналіз репродуктивних втрат у жінок, які перенесли штучне переривання першої вагітності в терміні до 12 тижнів, свідчить про те, що майже у кожній п'ятій жінки після перенесеного абортів у подальшому вагітності втрачаються.

Продовження на стор. 46.

**І.Б. Вовк**, д.м.н., професор, керівник відділення планування сім'ї,  
**О.І. Тимченко, О.О. Ревенько, О.М. Ревенько**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

## Аборт — предиктор порушень репродуктивного здоров'я жінки

Продовження. Початок на стор. 44.

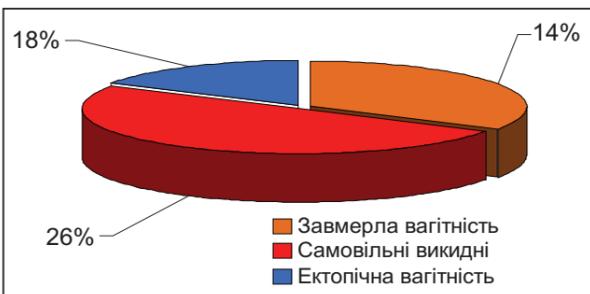


Рис. 4. Репродуктивні втрати у жінок після штучного переривання першої вагітності

Одним з інтегральних показників стану репродуктивного здоров'я є безпліддя. За даними офіційної статистики, рівень безпліддя є невисоким — 3,5-3,9 на 1000 осіб жіночого населення і 0,9 — чоловічого. Водночас соціологічні дослідження свідчать про те, що проблема безпліддя торкається 6,8% сімей України, тобто близько 1 млн подружніх пар. Безплідний шлюб є важливою медичною проблемою, яка потребує на кожному етапі розвитку суспільства і охорони здоров'я уточнення медико-організаційних форм надання медичної допомоги.

За даними центру Планування сім'ї ДУ ІПАГ НАМН України у жінок з вторинною безплідністю з штучним перериванням вагітності в анамнезі як етіологічний чинник переважали хронічні сальпінгофорити — 93,5%, спайковий процес органів малого таза — 62,5% та генітальний ендометріоз — 37,5%, які зумовлюють основну причину безплідності. Встановлено, що відносна кількість вагітностей у жінок зі штучним абортom в анамнезі становила 2,8 на одну жінку, а відносна кількість пологів лише 0,78.

Тобто, середня кількість абортів становила 2,0 на одну жінку, що перевищувало рівень пологів понад 2 рази. Встановлено, що після штучного аборту відмічається значна кількість ранніх ускладнень — ендометрити (13,8%), кровотечі з повторними вишкрібаннями стінок порожнини матки (8,6%). Пізні ускладнення штучного аборту проявлялись у вигляді порушення менструального циклу (5,2%). Частота ускладнень після абортів ще висока: кожен шостий аборт призводить до ускладнень, кожен 20-й закінчується госпіталізацією з приводу різних ускладнень. Найчастіше один аборт зустрічався у жінок віком 20-34 роки, а два і більше — у віці 35 років і старших. Оскільки за кількістю зроблених абортів переважають жінки, які проживають у місті, резервом з їх зменшення слід вважати покращення роботи і активізацію амбулаторної ланки охорони здоров'я.

При розгляді даних, отриманих у дослідженнях відділення «Планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції» ДУ «ІПАГ НАМН України» трубно-перитонеальна безплідність у хворих після переривання вагітності зустрічається частіше, ніж безплідність маткового походження та ендокринна.

Більша частина обстежених хворих отримувала неодноразово антибактеріальну та протизапальну терапію: з трубно-перитонеальною безплідністю — 82,2%, матковими факторами — 55,6%, а також ендокринною — 36,4%. Усе це свідчить про провідну роль

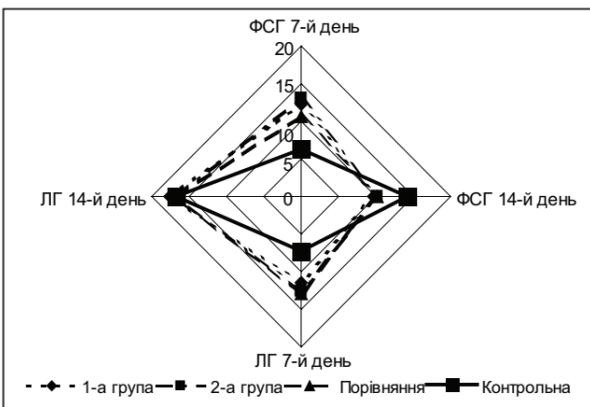


Рис. 5. Співвідношення показників гонадотропних гормонів в динаміці менструального циклу, МО/л

інфекційного агента у жінок з безплідністю після штучного переривання вагітності. Лікування цих ускладнень аборту обертається значними моральними і матеріальними затратами сім'ї.

Відмічено, що у жінок з безпліддіям як наслідок штучного переривання вагітності протизапальне лікування після аборту проводилось лише у 20,7%, що підтверджує необхідність проведення профілактики запальних ускладнень після штучного переривання вагітності для запобігання в подальшому розвитку порушень репродуктивної функції.

Після штучного переривання вагітності у жінок відзначалась значна кількість оперативних втручань на органах малого таза: позаматкова вагітність (10,3%), операції на яєчниках (19,0%).

Проведене бактеріологічне обстеження жінок з порушеною репродуктивною функцією та абортom в анамнезі дозволило встановити значну контамінацію піхви різними видами ентеробактерій. Негативне прогностичне значення має виявлення в слизу піхви у жінок асоціацій двох та трьох видів умовно-патогенної мікрофлори (78,8%). До складу асоціацій найчастіше входили сполучення коків та ентеробактерій або коків та грибів роду *Candida*.

У цілому методом бактеріоскопії з урахуванням «ключових клітин» гарднерельоз діагностовано у 46 (28,8%) обстежених. Частота реєстрації хламідіозу становила 40 (25,0%), мікоплазмозу — 30 (18,8%), уреаплазмозу — 24 (15,0%) випадків.

Пізні постабортні ускладнення характеризуються як гіпоталамічний стрес. Організм не встигає адекватним чином відреагувати на переривання вагітності і розвивається конфлікт між станом організму, який перебудований на розвиток вагітності і відсутністю плодового яйця.

Для жіночого організму аборт — це біологічний шок, який реалізується на усіх рівнях репродуктивної системи. У результаті цього «негайного гальмування» будь-який варіант переривання вагітності після зникнення ендокринно-активного ембріона супроводжується різкою компенсаторною активацією гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи. Наслідком гіпоталамічного стресу, як правило, бувають порушення менструального циклу, а також нейроендокринний синдром.

Указані зміни гормональної забезпеченості менструального циклу у вигляді підвищення концентрації ЛГ на 7-й день менструального циклу, зниження рівня ФСГ в середині менструального циклу, низькі концентрації естрадіолу на 14-й день циклу та прогестерону на 21-й день циклу свідчать про порушення процесів дозрівання фолікулів, овуляції та формування жовтого тіла. Проте ступінь гормонального дисбалансу більш виражена у жінок із трубно-перитонеальною формою безплідності, після перенесеного штучного переривання вагітності, що проявлялось достовірним зниженням концентрації ФСГ на 14-й день циклу та підвищенням секреції тестостерону (рис. 5).

Наслідком цих змін є різні порушення менструального циклу, особливо дисменорея, оліго- і аменорея, дисгормональних маткових кровотеч на тлі ановуляції, відносної гіперестрогенії і недостатності лютеїнової фази.

Гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція призводить до розвитку мастопатії (55-60%), полікістозу, фіброміоми матки, ендометріозу, гіперпролактинемії, гіпоталамічного та передменструального синдрому, новоутворень органів репродуктивної системи.

Крім «негайного ендокринного гальмування», при хірургічному аборті неминучі травматизація ендометрія. У соціальному масштабі травматичне пошкодження ендометрія, у якому відбулися зміни, які є типовими для ранніх термінів вагітності, виступає як інструмент реалізації потужної агресії відносно до репродуктивного здоров'я жінок, оскільки далеко не завжди пошкоджений ендометрій здатен на адекватне відновлення та негайну перебудову на циклічний режим функціонування на тканинному рівні. Прийнято вважати, що ускладнений перебіг післяабортного періоду спостерігається як мінімум у 1/3 жінок, а частота віддалених ускладнень після перенесеного

втручання — нейроендокринних порушень, проліферативних захворювань органів репродуктивної системи — досягає 60-80%.

У результаті вивчення структурних особливостей ендометрія у жінок з порушеною репродуктивною функцією, а саме безплідністю трубно-перитонеального генезу, які зазнали штучне переривання вагітності в анамнезі, у значній більшості із них було виявлено наявність патологічних змін в структурах ендометрія.

Найчастіше, у 73,3% випадків, виявляються ознаки хронічного ендометриту, на тлі якого залозисті поліпи спостерігались у 40% пацієток та у 40% проста та комплексна неатипова гіперплазія ендометрія.

Невідповідність розвитку ендометрія хронологічному дню менструального циклу, а саме відставання його дозрівання, встановлено у 20% жінок (рис. 6).

В основі виникнення цих патологічних станів лежать тонкі механізми зміни білків-регуляторів апоптозу, що впливають на процеси фізіологічного апоптозу. Зниження їх активності і призводить до розвитку гіперпроліферативних процесів в ендометрії, що підтверджують імуногістохімічні дослідження експресії проапоптотичного протеїну Вах в ендометрії (рис. 7).

Експресія проліферативного маркера Ki-67 спостерігалася досить інтенсивною. Однак в окремих

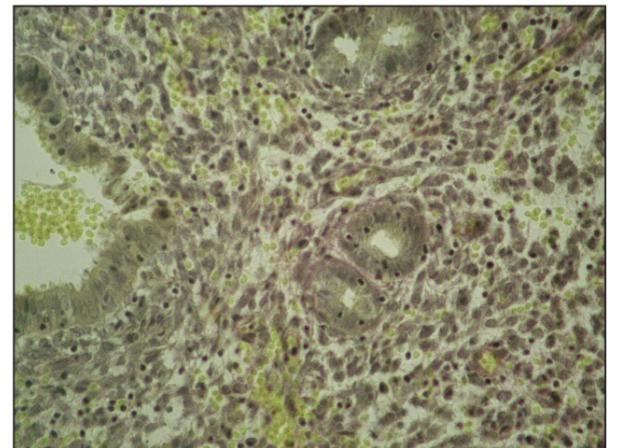


Рис. 6. Пацієнтка А. Ендометрій жінки з хронічним запальним процесом геніталій. Невідповідність дню менструального циклу. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном. Мікрофотографія. Ок.  $\times 10$ , об.  $\times 10$

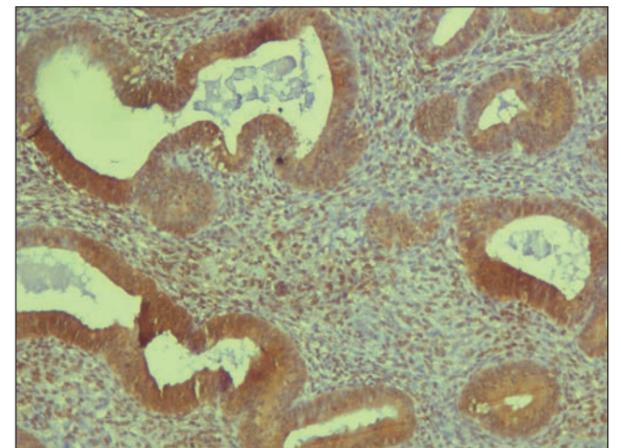


Рис. 7. Пацієнтка А. Фолікулярна фаза менструального циклу. Експресія проапоптотичного протеїну Вах в епітеліальних клітинах залоз ендометрія. Імуногістохімічний спосіб визначення Вах непрямым стрептавідин-пероксидазним методом. Збільш.  $\times 200$

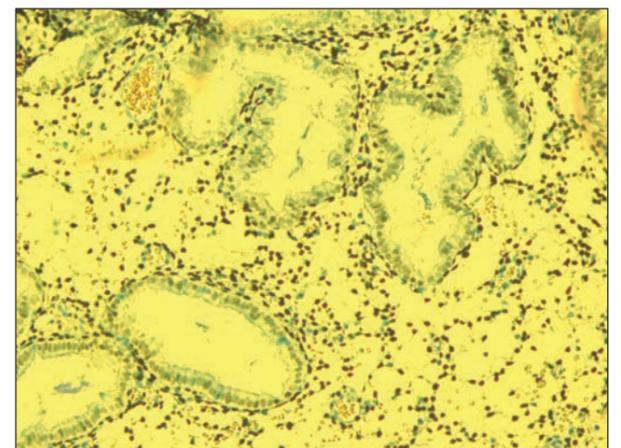


Рис. 8. Пацієнтка Н. Слабка експресія прогестеронових рецепторів в ядрах епітеліальних клітин залоз та вираза в клітинах строми ендометрія. Імуногістохімічний спосіб визначення прогестеронових рецепторів непрямым стрептавідин-пероксидазним методом. Збільш.  $\times 200$

ядрах клітин залоз і стромі ендометрія експресія проліферативного маркера була слабкою, що свідчить про порушення загальної здатності стромі ендометрія до регенерації.

Поряд з цим відзначалася нерівномірною експресією металопротеїнази I типу як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах ендометрія. У стромі ендометрія процеси проліферації та апоптозу менш збалансовані, що свідчить про інтенсивний патологічний гіперпластичний процес.

І як наслідок, виявлене зниження інтенсивності експресії рецепторів до прогестерону в стромі ендометрія вказує на погіршення рецептивності ендометріальних структур, що призводить до порушення процесу імплантації при наступній вагітності (рис. 8).

Таким чином, проведені дослідження з вивчення віддалених ускладнень штучного переривання вагітності показали, що медичний аборт призводить до підвищення ризику виникнення репродуктивних втрат у майбутньому, високої частоти хронічних запальних процесів на тлі значних змін мікроекології статевих шляхів.

Такі складні патогенетичні механізми розвитку ускладнень штучного переривання вагітності стали підґрунтям для розробки методу їх профілактики. З цією метою проведено вивчення мікробіоценозу статевих шляхів, імунологічного стану та гормонального профілю після хірургічного та медикаментозного абортів.

Встановлено, що у здорових жінок до хірургічного втручання показники мікрофлори слизових оболонок вагіни знаходились у межах норми в 17,5% випадків, а умовно-патогенна флора в незначних концентраціях відзначалась у 25,0% жінок (рис. 9). Неспецифічний вагініт був встановлений у 49% жінок, бактеріальний вагіноз – у 9%. При цьому у жінок із специфічним вагінітом у 25% обстежених були виявлені хламідії, у 18,8% – мікоплазми, у 15% жінок – уреоплазми.

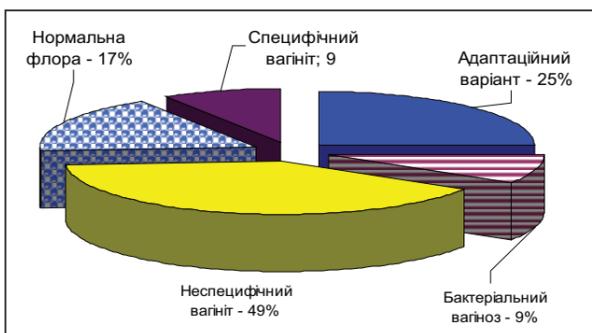


Рис. 9. Варіанти дисбіозу піхви у жінок перед хірургічним абортів

Після проведення хірургічного абортів без застосування антимікробної корекції показники адаптаційного варіанту та нормальної мікрофлори зрушилися в бік бактеріального вагінозу (27,5%), неспецифічного (50,0%) та специфічного (16,2%) вагініту (рис. 10).

З метою порівняння видового та кількісного спектра мікрофлори у жінок безпосередньо (через місяць) після різних методів переривання вагітності було проведено бактеріологічне обстеження жінок після медикаментозного та хірургічного абортів (рис. 11). Після медикаментозного абортів відмічено значно менше обстеження умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою: стафілокок епідермальний з гемолітичними властивостями – 14,0%, стафілокок золотистий – 10,0%, стафілокок гемолітичний – 7,1% та кишкова паличка з гемолітичними властивостями – 10,0%. ІПСШ діагностувались у 25,7% серед обстежених цієї групи, що свідчить про необхідність включення їх до групи ризику виникнення запальних ускладнень та обстеження всіх пацієнток у повному обсязі, незалежно від методу переривання вагітності.

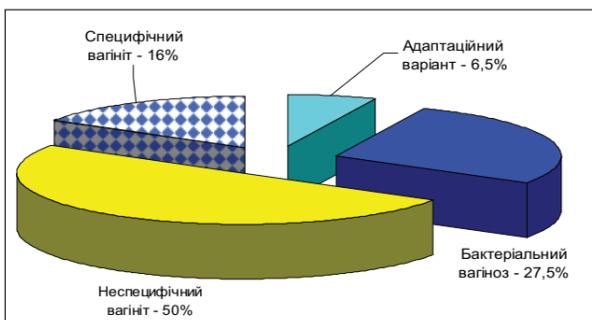


Рис. 10. Варіанти дисбіозу піхви у жінок після хірургічного абортів

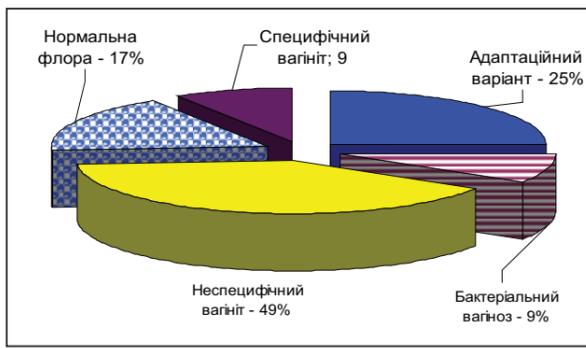


Рис. 11. Показники мікроекології піхви після штучного переривання вагітності різними методами, %

Отже, проведення профілактики запальних захворювань та інших ускладнень після абортів є дуже актуальним.

Антибіотикопрофілактика (наказ МОЗ України № 1177 «Комплексна допомога при небажаній вагітності») передбачає призначення до або під час операції:

- антибіотиків широкого спектра дії (пеніцилінового або тетрациклінового ряду);
- протимікробних і антипротозойних засобів, похідних 5-нітроїмідазолу (метронідазол).

За рекомендаціями ВООЗ:

- доксициклін у дозі 200 мг перорально за 1-2 год до втручання або – одноразове введення метронідазолу в дозі 100 мл внутрішньовенно (можливо при введенні внутрішньовенного наркотику).

Таким чином, основними етіологічними чинниками інфікування статевих шляхів жінок, які перенесли хірургічний аборт, є складні багатокомпонентні бактеріальні асоціації умовно-патогенної, патогенної флори та ІПСШ. Після медикаментозного абортів відмічено значно менше обсеменіння умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою при наявності лактобацил – у 84,3% випадків, але в значно менших концентраціях (lg 4,2 КУО/мл) порівняно зі здоровими жінками. ІПСШ також діагностувались у 25,7% серед обстежених цієї групи, що свідчить про необхідність обстеження всіх пацієнток у повному обсязі, які заважали перервати вагітність та незалежно від методу переривання вагітності.

Ситуація, яка склалася, зумовлює необхідність посилення інтегрованого підходу до вирішення соціальних, поведінкових, біологічних проблем, що впливають на формування і зміцнення репродуктивного здоров'я, та впровадження сучасних медико-організаційних технологій репродуктивного здоров'я, які ґрунтуються на доказовій медицині.

Спеціально розроблена за світовим зразком система планування сім'ї, яка включає комплекс медико-організаційної роботи, спрямованої на формування серед населення безпечної статевої поведінки, зацікавленості у збереженні і поліпшенні особистого здоров'я та основ відповідального батьківства, а також більш широке застосування сучасних методів контрацепції, направлених на попередження непланованої вагітності, – стала основою для формування репродуктивної функції підрастаючого покоління та збереження репродуктивного здоров'я у дорослого населення. В основу її діяльності покладена насамперед цілеспрямована робота з формування у молоді статевої культури та підготовки для створення сім'ї.

При цьому діяльність служби планування сім'ї в Україні з питань збереження репродуктивного здоров'я здійснюється спільно зі службами освіти на будь-якому структурно-організаційному рівні шляхом створення та затвердження спільних програм відповідно до вікової категорії жінок.

Таким чином, незважаючи на значні позитивні зрушення в останнє десятиліття, у сфері репродуктивного здоров'я в Україні надалі залишається істотна кількість прогалів.

Багатофакторна природа процесу зниження репродуктивного потенціалу в Україні визначає різні напрями щодо поліпшення репродуктивного здоров'я нації. Намічені протягом останніх років позитивні тенденції змін репродуктивної поведінки населення (збільшення народжуваності і підвищення ефективності процесу відтворення населення, зниження кількості абортів у країні, числа «втрат вагітності», а також поліпшення здоров'я нових народжуваних поколінь) характеризують правильність обраної стратегії охорони репродуктивного здоров'я.

## • Новини

### Минздрав Израиля вводит ограничения на ЭКО

Министерство здравоохранения Израиля начинает ограничивать количество процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), на которые женщины имеют право в рамках национальной программы медицинского страхования.

До сих пор женщины в возрасте до 45 лет, которые не имеют двоих детей, имели право на неограниченное количество процедур ЭКО, финансируемых государством.

Однако министерством была издана новая директива, накладывающая определенные ограничения, в соответствии с рекомендациями Национального совета по гинекологии, неонатологии и генетике.

Большинство женщин теперь будут ограничены восемью циклами ЭКО. В директиве также говорится, что через четыре последовательных цикла, в ходе которых не смогли имплантировать эмбрион, или восьми циклов, в результате которых не наступила клиническая беременность, женщина должна встретиться со своими медиками и социальным работником, чтобы обсудить варианты дальнейшего лечения. Клиническая беременность фиксируется, когда наличие плодного яйца подтверждается с помощью ультразвука.

Женщины старше 42 лет будут ограничены тремя циклами ЭКО, если эмбрион не удастся имплантировать в это время. Министерство здравоохранения поясняет: исходя из медицинских данных, зафиксированных по всему миру, в этом возрасте шансы на успешную беременность после трех неудач подряд близки к нулю.

Тем не менее попытки ввести оплодотворенные яйцеклетки, которые были заморожены во время предыдущих процедур, будут разрешены, поскольку они не будут рассматриваться как отдельное лечение, отмечают в министерстве.

Новая директива также позволяет женщинам в возрасте 39 лет и старше сразу же начать лечение с помощью ЭКО. До сих пор женщины, которые добивались ЭКО, были обязаны вначале попробовать другие виды лечения бесплодия, такие как таблетки или инъекции. Только в том случае, если эти неоднократно повторенные процедуры не давали результатов, женщины могли приступить к ЭКО.

В министерстве признают, что порой это правило вынуждало впустую тратить драгоценное время женщин, чей возраст приближается к концу пика рождаемости, поскольку после 40 лет репродуктивная способность организма резко снижается. Разрешение этим женщинам начинать процедуры сразу с ЭКО увеличивает их шансы забеременеть.

Одна из рекомендаций совета, которую министерство не приняло, – снизить максимальный возраст для лечения ЭКО и ограничить его 44 годами.

### Пробиотический вагинальный имплантат побеждает молочницу

Ученые во главе с Кристиной Верденелли из Университета Камерино создали устройство для лечения молочницы. Устройство включает полезные пробиотические бактерии, борющиеся с грибковой инфекцией, пишет The Times of India. Представленное устройство может стать альтернативой противогрибковым препаратам.

Эксперименты позволили доказать эффективность разработки. Специалисты протестировали пять штаммов лактобацилл против грибка Candida. Их интересовало, насколько стабильно пробиотические бактерии вырабатывают смертоносное для грибка соединение и могут ли они нормально расти на человеческих клетках рядом с грибом.

Из пяти штаммов формула Synbio зарекомендовала себя лучше всего. Она прекрасно прикреплялась к клеткам человека, росла вместе с грибом и вырабатывала перекись, убивающую грибок. Полученные результаты обнадеживают, ведь проблема лекарственной устойчивости патогенов становится все более актуальной.

<http://www.medlinks.ru/article.php>

О.М. Носенко, д.м.н., професор, І.Г. Постолюк, к.м.н., Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, В.Е. Дорошенко, Донецький регіональний центр охорони материнства та дитинства, О.І. Парницька, к.м.н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

# Патоморфогенез, діагностика та лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія (КНГЕ) у пацієнток із безпліддям



О.М. Носенко

## Термінологія, поширеність КНГЕ та частота порушень репродуктивної функції при цій патології

Збереження здоров'я жінок і вивчення пов'язаних з гендерною проблематикою захворювань залишаються пріоритетними напрямками інтелектуальної, профілактичної та персоналізованої медицини. Актуальність дослідження гіперпластичних процесів ендометрія зумовлена насамперед високим ризиком злоякісної трансформації, проблемами, пов'язаними з порушеннями менструального циклу (МЦ), аномальними матковими кровотечами й анемією у жінок, а також із настанням і виношуванням вагітності у жінок репродуктивного віку.

Гіперплазія ендометрія – основна форма гіперпроліферативних захворювань слизової оболонки тіла матки й найбільш поширена доброякісна патологія матки серед жінок різних вікових груп, в основі якої лежать зміни залозисто-стромальних взаємовідносин, зміни функції та морфології ендометрія із втраченою координацією між залозистим і стромальним компонентами, зумовленою порушеннями апоптозу, дії гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), гонадотропінів і статевих стероїдів на субклітинному рівні або моноклональним розростанням генетично змінених залоз.

За даними літератури, гіперпластичні процеси ендометрія становлять 15-40% у структурі всієї гінекологічної патології, а у разі поєднання з лейоміомою матки цей показник підвищується до 76%. В останні роки спостерігається зростання захворюваності на гіперпластичні процеси ендометрія, що пов'язують як з несприятливою екологічною обстановкою, так і зі збільшенням кількості хронічних соматичних захворювань і зниженням імунітету у жінок.

Серед пацієнток репродуктивного віку з безпліддям гіперпластичні процеси ендометрія виявляють з частотою до 50% випадків, і вони призводять до порушень репродуктивної функції. При цьому репродуктивна функція після лікування реалізується лише у 27% випадків. У метааналізі, проведеному С.С. Gunderson et al. (2012), було вивчено результати сучасних досліджень у сфері онкології та репродуктології за участю жінок з гіперплазією ендометрія при лікуванні прогестинами, опубліковані в базах даних MEDLINE з 2004 по 2011 р. За даними цього метааналізу, у 77,7% пацієнток спостерігалася реакція на гормональну терапію, повну відповідь на лікування прогестинами зареєстровано у 65,8% жінок, рецидив – у 23,2% пацієнток, неефективність лікування – у 14,4%, настання вагітності протягом трьох років – у 41,2%. Згідно з результатами метааналізу М. Koskas et al. (2014) вагітність при атипичній гіперплазії ендометрія настає протягом двох років лише у 32% випадків.

За даними проведеного нами ретроспективного дослідження, неефективне лікування КНГЕ у безплідних жінок спостерігається в 10,42% випадків, рецидиви після комбінованого лікування протягом року – у 8,99%, а вагітність – лише у 25,00%, що переконливо свідчить про необхідність розробки нових, більш ефективних способів лікування безпліддя при КНГЕ.

Протягом кількох останніх десятиліть було запропоновано та використано багато різних систем класифікації гіперплазії ендометрія. До 1985 р. такі терміни, як «легка», «помірна» і «тяжка гіперплазія», часто застосовували у США, а такі терміни, як «кістозна» й «аденоматозна гіперплазія», були більш популярними в Європі. Плутанина в термінології й розбіжності в критеріях між експертами, навіть у межах однієї й тієї самої країни, стали настільки серйозними, що в 1994 р. Всесвітня організація охорони здоров'я запропонувала свою класифікацію гіперплазії ендометрія (WHO94). Вона була заснована на дослідженнях, у яких було доведено кореляцію між наявністю цитологічної атипії і підвищеним ризиком раку ендометрія, і ця класифікація стала ефективним стандартом термінології в усьому світі. WHO94 використовує два критерії: наповненість ендометрія залозами (залозиста комплексність) і наявність ядерної атипії. Це дозволило виділити чотири категорії гіперплазії ендометрія: проста, комплексна, проста атипична й комплексна атипична гіперплазія, які мають різний ступінь ризику розвитку раку ендометрія – <1, 3, 8 і 29% відповідно.

У разі простої неатипової гіперплазії ендометрія залозисто-стромальне співвідношення незначно перевищує 1, і зміна конфігурації залоз обмежується випадковими відхиленнями від трубчастості або більш вираженими змінами залозистої архітектури. При КНГЕ спостерігається гістоструктурна атипія у вигляді значного зменшення стромального компонента і надзвичайно складної, комплексної конфігурації залоз. У деяких випадках трубчасті залози при КНГЕ так щільно прилягають одна до одної, що строма, яка їх розділяє, скорочена до тонких смужок з подовжених клітин.

Під час вивчення зразків ендометрія від пацієнток з КНГЕ і безпліддям визначено наявність різко вираженої вогнищевої або дифузної проліферації епітелію залоз. Залози були збільшені в кількості, розташовані тісно, місцями «спинка до спинки», мали химерну, розгалужену форму, проте інвазія епітелію в підлеглу строму була відсутня, залози були чітко відмежовані одна від одної. Просвіт ряду залоз був звужений, неправильної форми. В окремих випадках спостерігали багаторядні сосочкові структури, які вдаються в просвіт залоз, і структури типу «залоза в залозі».

Цікаво, що у більшості безплідних пацієнток з КНГЕ ендометрій, забраний при гістероскопії в період передбачуваного вікна імплантації, за своїми морфологічними властивостями відповідав хронологічно критеріям R.W. Noyes і О.И. Топчиевой (22-му дню МЦ) (рис. 1). У меншій частині жінок були відсутні хронологічно повноцінні секреторні зміни ендометрія, що відповідали 22-му дню МЦ за вищезазначеними критеріями (рис. 2).

## Морфологічний стан та рецептивність ендометрія у безплідних пацієнток з КНГЕ

Ендометрій являє собою гормоночутливу тканину, яка має здатність не тільки до циклічного оновлення майже всього клітинного складу, а й до певного реагування на всі зміни гормонів, цитокінів, молекул

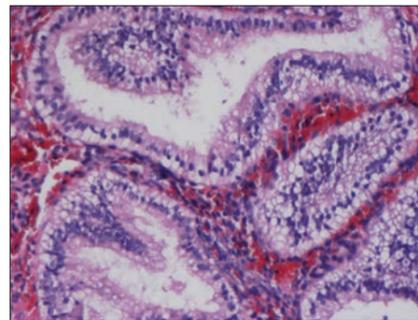


Рис. 1. КНГЕ з повноцінними секреторними змінами, хронологічно відповідними 22-му дню МЦ: наявність багатосарових епітеліальних сосочкових структур, що вдаються в просвіт залоз. Забарвлення гематоксилином та еозином,  $\times 100$

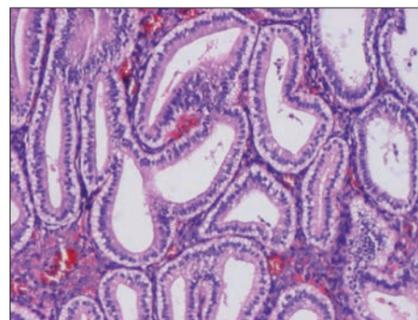


Рис. 2. КНГЕ без повноцінних секреторних змін, хронологічно відповідних 22-му дню МЦ. Просвіт більшості залоз звужений. Забарвлення гематоксилином та еозином,  $\times 60$

адгезії, факторів росту, біогенних амінів та інших біологічно активних речовин на рівні цілого організму. Ця взаємодія забезпечується завдяки комплексній мережі міжклітинних і внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, у якій усі вищеперераховані молекули діють паракринно, аутокринно або ендокринно. Крім того, на думку О.В. Шарипової і співавт. (2006), існує безліч хімічних речовин, здатних імітувати функцію гормонів для зв'язування з їх рецепторами, зміни сигналопровідних шляхів, синтезу інгібіторів стероїдних гормонів або безпосередньо змінювати метаболізм стероїдних гормонів.

У наш час гіперплазію ендометрія розглядають як послідовний спектр проліферативних змін, ступінь морфологічного і клінічного вираження яких поступово наростає від простої та комплексної гіперплазії без атипії до атипичних передракових станів ендометрія.

Гіперплазія й атрофія ендометрія можуть послідовно змінювати одна одну залежно від змін гормональних взаємовідносин у репродуктивній системі. Ендометрій як тканина-мішень, що відчуває на собі вплив статевих гормонів, надзвичайно чутливий до дії активних у проліферативному відношенні естрогенів. Вважається, що активні у проліферативному відношенні естрогени – основний фактор, що викликає гіперпроліферацію ендометрія, яка за відсутності впливу прогестерону прогресує в просту або комплексну гіперплазію ендометрія. Підвищені рівні фолікулоstimулюючого і лютеїнізуючого гормонів мають стимулюючу дію на функцію яєчників, які відповідають підвищеною продукцією естрогенів, не компенсованих дією прогестерону. Наслідком цього нерідко є поєднання гіперплазії ендометрія з лейоміомою матки,

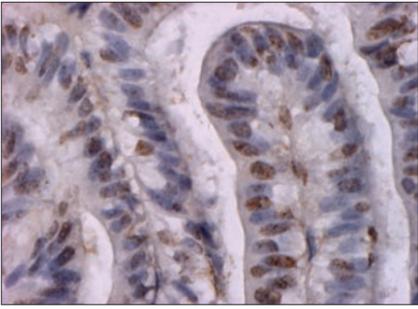
ендометріозом, доброякісними гормонально залежними захворюваннями молочних залоз. Однак, як свідчать інші дані, ці самі патологічні процеси виникають і без гіперестрогенемії.

Було встановлено нові загальнобіологічні закономірності дії естрогенів і стероїдних гормонів загалом. Стало зрозуміло, що для реалізації своїх ефектів у тканинах-мішенях естрогенові гормони використовують безліч позаклітинних і внутрішньоклітинних посередників. Порушення в роботі цих посередників призводять до зміни дії естрогенів на органи-мішені. У якості таких посередників виступають різні гормони, фактори росту, ліпідні медіатори, цитокіни, біогенні аміни та ін. Таким чином, можна припустити, що для того, щоб в ендометрії виник злоякісний процес, естрогени мають діяти на нього в сукупності з якимось ненормальним оточенням.

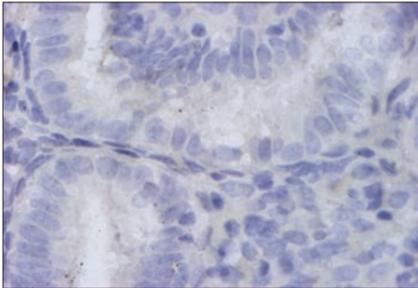
Але все-таки в першу чергу характер проліферації ендометрія зумовлений рівнем і співвідношенням гормонів і здатністю ендометрія до їх зв'язування, тобто кількістю і якістю специфічних рецепторів. Можна вважати, що генетично зумовлений дефіцит або надлишок рецепторів прогестерону й естрогенів, або порушення цієї рецепторної системи під впливом різних патогенетичних факторів є однією з причин неефективності гормонального лікування та безпліддя.

Літературні джерела свідчать про те, що вміст цитозольних рецепторів прогестерону й естрогенів при проліферативних процесах ендометрія коливається в широких межах і нерідко результати досліджень суперечливі. За даними деяких авторів, кількість рецепторів естрогенів у гіперплазованому ендометрії більша, ніж у проліферативну й секреторну фази нормального МЦ. На думку інших авторів, найбільш високий рівень рецепторів прогестерону й естрогенів визначається у тканині ендометрія в осіб з атипичною гіперплазією, найнижчий – при поліпах ендометрія. У ході досліджень виявлено, що концентрація рецепторів естрогенів при аденокарциномах нижча, ніж у гіперпластичному ендометрії, але вища, ніж у нормальному, а рівень рецепторів прогестерону, навпаки, в гіперпластичному ендометрії вищий, ніж у нормальному. В іншому дослідженні виявлено зниження експресії рецепторів прогестерону від нормального ендометрія до гіперплазованого. При поліпах ендометрія рівень рецепторів прогестерону відповідає пізній проліферативній фазі МЦ.

За нашими даними, рівень імунореактивних стероїдних рецепторів при КНГЕ широко варіює як у різних залозах, так і в різних ділянках строми ендометрія у різних пацієнток (рис. 3). В окремих спостереженнях визначено осередкове забарвлення епітелію залоз з високою інтенсивністю в ділянках багатосаровості епітеліальних клітин за іноді повної відсутності забарвлення в залозах з однорядним епітелієм (рис. 4). У частини пацієнток спостерігається виражене порушення стану рецепторного апарату ендометрія з відсутністю або слідами імунозабарвлення рецепторів: у залозах до естрогенів- $\alpha$  – у 27,11% випадків (рис. 4) і до прогестерону – у 15,06%, у стромі до естрогенів- $\alpha$  – у 27,11% випадків і до прогестерону – у 15,06%.



**Рис. 3.** Від відсутності до інтенсивної експресії: нерівномірна експресія рецепторів прогестерону в залозах і стромі ендометрія у пацієнтки з КНГЕ без хронологічно відповідних секреторних перетворень на 22-й день МЦ. ІГХ-забарвлення МАТ до прогестерону.  $\times 400$



**Рис. 4.** Відсутність експресії рецепторів естрогенів- $\alpha$  в залозах і стромі ендометрія у пацієнтки з КНГЕ з хронологічно відповідними секреторними перетвореннями на 22-й день МЦ. ІГХ-забарвлення МАТ до естрогенів- $\alpha$ .  $\times 400$

Певні успіхи, досягнуті в розумінні патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія, дозволили обґрунтувати існування двох патогенетично неоднорідних варіантів цього захворювання: у жінок з наявністю ознак ендокринно-обмінних порушень і за їх відсутності в організмі. Перший патогенетичний варіант пов'язують з дією естрогенів, молодим віком, наявністю надлишкової маси тіла, раннім менархе, підвищеною експресією рецепторів прогестерону й естрогенів, він не пов'язаний з дією  $E_2$  і, швидше за все, має інший механізм розвитку. Частота виникнення гіперплазії ендометрія знижується у разі пізнього менархе, наявності в анамнезі трьох і більше пологів, відсутності надмірної маси тіла, при прихильності до вегетаріанської дієти, курінні.

Гормональний фон, як відомо, не тільки визначає патогенетичний варіант і модулює біологічні особливості розвитку гіперплазії ендометрія, а й впливає на клінічний перебіг захворювання. Естрогени в невисоких дозах індують синтез рецепторів прогестерону і своїх власних рецепторів. Прогестерон запобігає естрогеніндукованому клітинному поділу.

На думку фахівців, уміст рецепторів прогестерону і естрогенів у тканині ендометрія визначає тяжкість гіперпластичного процесу й можливість ефективного терапевтичного впливу на нього. Проте в роботі О.В. Макарова і співавт. (2003) показано, що більше ніж у половині випадків за низького рівня рецепторів стероїдних гормонів у тканині ендометрія або навіть за їх відсутності спостерігається повне клінічне та морфологічне одужання. У літературі з'являється дедалі більше повідомлень про те, що зміна концентрації статевих гормонів не є обов'язковою умовою для виникнення гіперпластичних процесів ендометрія.

Вважається, що в більшості випадків внутрішньоматкова гіперплазія з атипією і гіперплазія ендометрія без атипії беруть початок з єдиної клітини-попередника, можливо, в результаті генетичних альтерацій.

Нормальний процес росту клітин вимагає тонкого балансу між гормонами, факторами росту та молекулами адгезії, у тому числі інтегринами й апоптоз-зв'язаними генами; зміна синтезу та/або експресії цих факторів може зумовлювати розвиток доброякісних або злоякісних проліферативних захворювань. Серед перерахованих факторів інтегрини, які належать до великого суперсімейства рецепторів клітинної адгезії,

координують розпізнавання клітинно-по-заклітинного матриксу й піддаються динамічним змінам у межах МЦ в жіночому ендометрії, є молекулами адгезії при імплантації ембріона.

Інтегрини являють собою гетеродімерні трансмембранні комплекси  $\alpha$ - і  $\beta$ -субодиниць, у яких цитоплазма модулює афінність рецептора зв'язувального ліганду, розподіл, поверхневу експресію, клітинну адгезію, а також поширення. Інтегринам належить провідна роль у регуляції проліферації і диференціюванні клітин завдяки їх впливу на різні шляхи передачі сигналу при кооперації з іншими молекулами, такими як гормони, цитокіни та фактори росту. Встановлено, що експресія інтегринів диференційовано регулюється в пухлинах і пошкоджується в ракових клітинах, корелює із змінами інвазивності, пухлинної прогресії і метастатичним потенціалом.

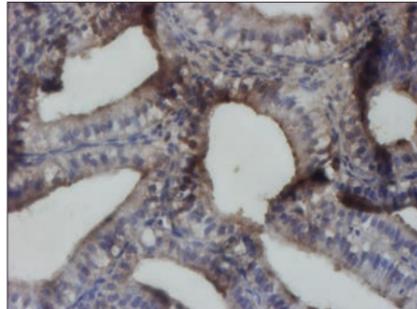
Водночас інтегрини відіграють найважливішу роль у репродукції, в рецептивності ендометрія. Спільна продукція  $\beta_3$ -,  $\beta_4$ - і  $\alpha_1$ -інтегринів спостерігається в залозистому епітелії тільки в період вікна імплантації. У жінок з різними видами безпліддя виявляють порушення секреції  $\alpha v \beta_3$ -інтегринів.

Лейкемія-інгібуючий фактор (ЛІФ) належить до сімейства лігандів і також є плейотропним цитокіном, що має велике значення в репродукції людини й розвитку ендокриннозалежних пухлин. Наявність достатньої експресії ЛІФ у період вікна імплантації є однією з необхідних умов для нормальної рецептивності ендометрія та успішної імплантації ембріона.

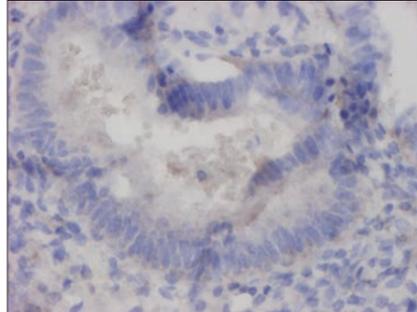
У ході проведених досліджень нами встановлено, що експресія таких молекул імплантації, як ЛІФ і  $\alpha v \beta_3$ -інтегрини, в ендометрії безплідних жінок репродуктивного віку з КНГЕ в період передбачуваного вікна імплантації знижена і становить від контрольних показників відповідно  $96,33 \pm 0,97$  ( $p < 0,01$ ) і  $90,24 \pm 0,52\%$  ( $p < 0,01$ ). При КНГЕ із секреторними змінами HScore ЛІФ перевищує такий за відсутності секреторних змін в 1,12 раза ( $p < 0,01$ ), HScore  $\alpha v \beta_3$ -інтегринів – в 1,06 раза ( $p < 0,01$ ). Характер імунозабарвлення переважно нерівномірний і варіює від помірної інтенсивності до відсутності (рис. 5–8). У поодиноких випадках спостерігалися відсутність експресії ЛІФ у залозах та її наявність у стромі.

Численні дослідження останніх років присвячено оцінці експресії в ендометрії в нормі та патології факторів росту і їх рецепторів, а також факторів проліферації (ядерного антигена проліферувальних клітин (PCNA), Ki-67), необхідних для реплікації геномної ДНК. Проведені нами дослідження показали, що при КНГЕ в період передбачуваного вікна імплантації різко збільшена проліферація клітин залоз і стромі ендометрія, при цьому інтенсивність процесів апоптозу в залозах знижена, а в стромі – підвищена. Значне переважання процесів проліферації над процесами апоптозу призводить до накопичення залоз в ендометрії та зміни його рецептивності. Процеси проліферації в період передбачуваного вікна імплантації більш виражені при КНГЕ без вихідної хронологічно повноцінної секреторної трансформації ендометрія, що свідчить про більш глибокі порушення морфофункціонального стану ендометрія саме при цьому різновиді КНГЕ. На тлі КНГЕ з вихідною хронологічно повноцінною секреторною трансформацією ендометрія спостерігаються менш виражені процеси проліферації і більша збалансованість між процесами проліферації й апоптозу, що забезпечує більш сприятливий прогноз при лікуванні безпліддя саме у цієї категорії пацієнток.

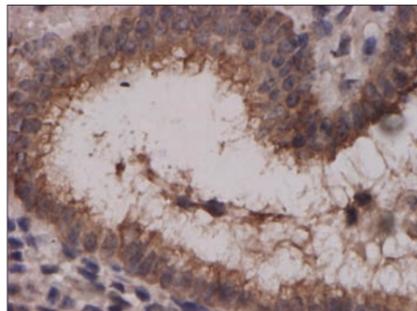
В останні роки встановлено, що в регуляції процесів клітинної проліферації ендометрія беруть участь не тільки естрогени, а й біологічні аміни (норадреналін, мелатонін, серотонін, гістамін, інсулін, простагландини), хоріогонін та інші пептиди, які продукуються клітинами так званої дифузної ендокринної системи – Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD-системи). У нормі



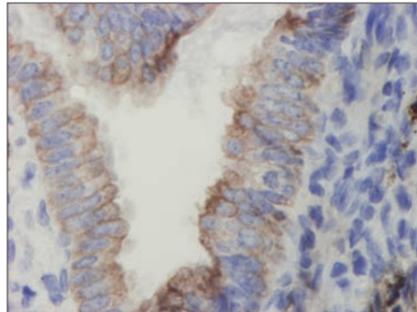
**Рис. 5.** Від відсутності до інтенсивної секреції: нерівномірна секреція ЛІФ в ендометрії на 22-й день МЦ у пацієнтки з КНГЕ без відповідних секреторних перетворень ендометрія. ІГХ-забарвлення МАТ до ЛІФ.  $\times 300$



**Рис. 6.** Відсутність секреції ЛІФ в ендометрії на 22-й день МЦ у пацієнтки з КНГЕ із секреторними перетвореннями, хронологічно відповідними 22-му дню МЦ. ІГХ-забарвлення МАТ до ЛІФ.  $\times 400$



**Рис. 7.** Знижена, нерівномірна, середньої інтенсивності секреція  $\alpha v \beta_3$ -інтегринів в ендометрії на 22-й день МЦ у пацієнтки з КНГЕ з хронологічно відповідними секреторними перетвореннями. ІГХ-забарвлення МАТ до  $\alpha v \beta_3$ -інтегринів.  $\times 300$



**Рис. 8.** Знижена, нерівномірна, середньої інтенсивності секреція  $\alpha v \beta_3$ -інтегринів в ендометрії на 22-й день МЦ у пацієнтки з КНГЕ без хронологічно відповідних секреторних перетворень ендометрія. ІГХ-забарвлення МАТ до  $\alpha v \beta_3$ -інтегринів.  $\times 300$

апудоцити наявні в багатьох органах, проте в злоякісних нейроендокринних пухлинах різної локалізації, у тому числі в ендометрії, виявляється багаторазове підвищення їх концентрації. Це створює умови для гіперсекреції біологічно активних речовин у загальний кровообіг і впливу останніх на організм пацієнтки в цілому. Встановлено, що в незмінній і атрофічній слизовій оболонці тіла матки апудоцити або відсутні, або містяться в низьких концентраціях, тоді як при дифузній гіперплазії й аденокарциномі їх рівень зростає в 5 і 20 разів відповідно.

Одним з ключових факторів успішного настання вагітності є стан ендометрія в період вікна імплантації. Саме в цей період активуються процеси апоптозу в ендометрії і їх наявність виступає в ролі біологічного маркера адекватно підготовленого до імплантації ендометрія. Гістони (компоненти ядер), що виділяються в процесі апоптозу, беруть участь у матковій секреції та проліферації іммунокомпетентних клітин, переважно великих гранулярних лімфоцитів, в ендометрії.

Відомо, що в нормальному ендометрії залежно від фази МЦ змінюється субпопуляційний склад лейкоцитів. У середній стадії секреторної фази в ендометрії переважають натуральні кілерні (НК) клітини, що експресують CD56+ і CD16-, які розглядаються як ланка місцевих імунних механізмів, що беруть участь в імплантації і розвитку вагітності.

У периферичній крові НК-клітини становлять 10–20% лімфоцитів і характеризуються CD3-CD56+ фенотипом гранульованих лімфоцитів. НК-клітини людини поділяються на два підтипи, один із яких – CD16+НК-клітини – демонструє високу цитотоксичну активність подібно до таргетних клітин, а інший – CD16-НК-клітини – забезпечує високу продукцію цитокінів, необхідних для імплантації ембріона. CD16+НК-клітини становлять близько 85–90% НК-клітин периферичної крові, тоді як CD16-НК-клітини – не більше 10–15%. На противагу НК-клітинам периферичної крові більшість ендометриальних НК-клітин є CD16-, які досягають 70–80% ендометриальних лімфоцитів у секреторну фазу.

Проведені нами дослідження показали, що в жінок з КНГЕ і безпліддям в ендометрії спостерігається дисфункція імунної реактивності, яка характеризується зниженням умісту CD56+НК-клітин і підвищеною інфільтрацією ендометрія CD16+НК-клітинами, що різко знижує позитивний прогноз настання вагітності і вимагає проведення специфічної імунomodуючої терапії поряд з таргетною гормонотерапією.

Активізація вікна імплантації в ендометрії супроводжується значними ультраструктурними змінами ендометриальних епітеліальних клітин. Сканування електронним мікроскопом поверхневого епітелію матки шурів, мишей і жінок дозволяє зафіксувати появу розвинених ектоплазматичних протруй ендометриальних епітеліальних клітин (піноподій) у короткий період часу, що відповідає вікна імплантації. Тривалість існування розвинених піноподій зазвичай не перевищує двох діб, однак конкретний день їх формування може варіювати у різних жінок. У природних циклах розвинені піноподії спостерігаються в дні LH +6–8 (20–22-й день МЦ).

Саме піноподії вступають у контакт із трофобластичною поверхнею бластоцисти. На ділянці концептуса, де відбувається перший контакт між трофобластом і епітелієм просвіту матки, надалі утворюються ворсини хоріона з подальшим формуванням гемохоріального типу плаценти. Інвазія відбувається шляхом інтрузії: синцитіотрофобласт проникає між клітинами епітелію матки, перш ніж їх фагоцитувати. Поширення трофобласта в строму матки супроводжується лізисом базальної мембрани шляхом активації протеаз і металопротеаз. Цей процес строго контролюється й обмежується місцем імплантації (на відміну від пухлинного процесу).

Як показали наші дослідження, у жінок з КНГЕ реєструють ділянки відсутності піноподій у 47,59% випадків, піноподії дрібних розмірів – у 79,52% і рясні, дрібні, товсті мікрворсинки – у 37,95% пацієнток, а також зниження частоти наявності розвинених піноподій у 2,72 раза, піноподій великих розмірів – у 3,39 і невеликої чисельності мікрворсинок – у 3,64 раза, підвищення частоти виявлення піноподій середніх розмірів у 3,65 раза, мікрворсинок у помірній кількості – у 3,74 раза. Характерною рисою ендометриальних піноподій при КНГЕ є наявність мозаїцизму їх форми (60,24%) та розмірів (64,46%).

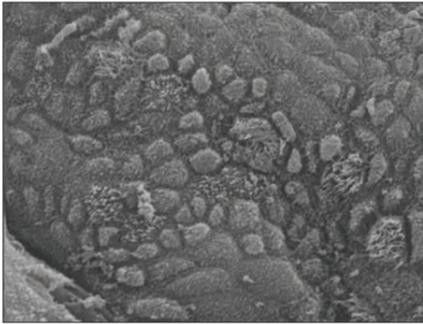
Особливості розвитку піноподій і мікрворсинок у жінок з КНГЕ залежать від ступеня вираження секреторних змін. У пацієнток з КНГЕ без хронологічно відповідних секреторних змін (рис. 9) порівняно з жінками з відповідними секреторними змінами (рис. 10) в 1,59 раза ( $p < 0,01$ ) частіше зустрічаються ділянки відсутності піноподій; в 1,31 ( $p < 0,01$ ) – піноподії, що розвиваються; в 1,38 ( $p < 0,01$ ) – піноподії

Продовження на стор. 50.

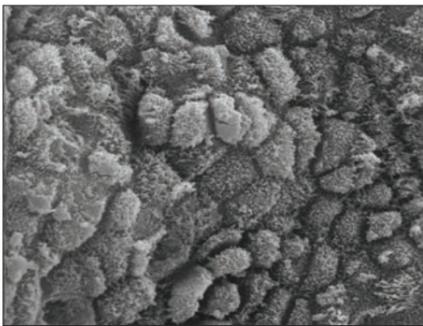
О.М. Носенко, д.м.н., професор, І.Г. Постолюк, к.м.н., Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, В.Е. Дорошенко, Донецький регіональний центр охорони материнства та дитинства, О.І. Парницька, к.м.н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

## Патоморфогенез, діагностика та лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія (КНГЕ) у пацієнток із безпліддям

Продовження. Початок на стор. 48.



**Рис. 9.** Скануюча електронна мікроскопія ендометрія пацієнтки з КНГЕ без хронологічно відповідної секреторної трансформації з порушенням формування й розвитку піноподій та їх мікроворсинок у період, хронологічно відповідний вікні імплантації: мозаїцизм форми та розмірів, ділянки відсутності піноподій; безліч коротких, товстих мікроворсинок; поява циліарних клітин. Шкала барів = 5 мкм



**Рис. 10.** Скануюча електронна мікроскопія ендометрія пацієнтки з КНГЕ з хронологічно відповідною секреторною трансформацією та порушенням формування піноподій і їх мікроворсинок у період, хронологічно відповідний вікні імплантації: мозаїцизм, безліч коротких, товстих мікроворсинок; поява циліарних клітин. Шкала барів = 5 мкм

середніх розмірів, тоді як розвинені і великі піноподії – рідше у 3,91 ( $p < 0,01$ ) і 2,70 ( $p < 0,01$ ) раза.

**Адипонектин як фактор, що перешкоджає розвитку інсулінової резистентності і розвитку захворювань, які характеризуються патологічною естрогензалежною проліферацією**

Ожиріння є добре відомим фактором ризику виникнення гіперпроліферації ендометрія. Жінки з підвищеною масою тіла мають збільшений рівень ендогенних естрогенів у зв'язку з перетворенням андростендіону в естрон у периферійній жировій тканині. Продукція цих естрогенних субстанцій, пов'язаних із кількістю жирової тканини, може бути важливим джерелом естрогенів у жінок, які страждають на ожиріння. Таке збільшення рівня циркулюючих естрогенів має локальний вплив на ендометрій, що призводить до його проліферації, розвитку ендометріальної гіперплазії, а в деяких випадках – до раку ендометрія.

Адипонектин був відкритий і детально досліджений майже одночасно з лептином. Встановлено хімічну структуру адипонектину (поліпептид, що складається з 244 амінокислот, молекулярна маса 30 кДа). Секреція гормону відбувається безпосередньо в судинну систему, що забезпечує досить високі його концентрації в сироватці крові – приблизно 0,01% від усіх білків плазми крові; його рівень варіює від 1,7 до 30 мкг/мл. Рівень адипонектину зворотно корелює зі ступенем розвитку резистентності до інсуліну: чим вона вища, тим нижчий рівень адипонектину в сироватці. У зв'язку з цим адипонектин розглядають як фактор, що перешкоджає розвитку інсулінорезистентності.

У низці досліджень останніх років показано, що інсулінорезистентність є фактором ризику виникнення захворювань, що характеризуються патологічною естрогенною проліферацією. Оскільки маркером резистентності тканин до інсуліну є адипонектин, логічно припустити, що зниження його рівня може слугувати непрямим оцінкою ризику естрогензалежних гіперпластичних процесів.

Адипонектин реалізує свої біологічні ефекти, маючи різну четвертинну структуру, а саме – у вигляді мономерних молекул або олігомерних комплексів, які можуть містити від 3 до 18 субодиниць (молекул) адипонектину. Крім того, сам мономер адипонектину може існувати у вигляді неповнорозмірної молекули, точніше, її глобулярного або фібрилярного домену.

Адипонектин має два види рецепторів – AdipoR1 і AdipoR2, які здатні до олігомеризації з утворенням гомо- й гетеромерних комплексів. Кожна з вищезазначених форм молекули адипонектину, крім фібрилярного домену, має певну афінність щодо рецепторів: глобулярний домен молекули адипонектину зв'язується з обома типами рецепторів, тоді як повнорозмірний мономер адипонектину, а також його олігомери мають спорідненість до AdipoR25. Фібрилярний домен молекули, можливо, має свій власний рецепторний апарат. Взаємодія різних форм адипонектину з рецепторами зумовлює низку метаболічних перебудов: підвищення утилізації глюкози тканинами, посилення  $\beta$ -окислення жирних кислот, зниження глікогенезу в печінці, що на системному рівні виражається в поліпшенні ліпідного профілю плазми крові та відновленні чутливості тканин до інсуліну. З цієї причини зниження рівня адипонектину традиційно є маркером інсулінорезистентності, а підвищення його рівня – маркером відновлення інсулінової чутливості.

Противухлинну, антипроліферативну і проапоптотичну активність адипонектину було продемонстровано в дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. Зокрема, адипонектин інгібував ріст клітин мієломоноцитарної лейкемії, клітин раку грудної залози ліній MDA-MB-231, MCF-7 і T47D, клітин раку ендометрія HIC-1-A та RL95-2. Внутрішньопухлинне введення адипонектину супроводжувалося значним пригніченням зростання фібросаркоми лінії T241. В одному з досліджень показано, що після тижневої терапії розмір пухлини зменшився на 60%. Схожі результати отримано й на клітинах раку грудної залози MDAMB-231. В експерименті нокаутуванням за геном адипонектину мишам вводили рекомбінантний адипонектин, після чого реєстрували значне зменшення розміру прищепленої пухлини та ступеня її метастазування.

Одним із механізмів, що пояснюють пряму антипроліферативну активність адипонектину, може бути взаємодія з низкою ростових факторів, які впливають на клітинну проліферацію. Це, у свою чергу, перешкоджає їх взаємодії зі своїми рецепторами. Адипонектин селективно зв'язує фактор росту тромбоцитів BV, гепаринзв'язувальний епідермальний фактор росту, основний фактор росту фібробластів; усі вони є мітогенами для клітин-мішеней. Таким чином, адипонектин здатний блокувати проліферативні каскади не тільки на рецепторному, а й на дорецепторному рівні.

Нещодавно проведені дослідження виявили наявність рецепторів адипонектину на багатьох типах клітин, у тому числі в естрогензалежних тканинах. Вивчення регуляторних механізмів експресії рецепторів до адипонектину становить величезний практичний інтерес, насамперед з огляду

на можливість її фармакологічної корекції, що є одним із перспективних підходів до лікування патологічної естрогенної проліферації. Існує чіткий взаємозв'язок між рівнем сироваткового інсуліну й рівнем експресії рецепторів до адипонектину: гіперінсулінемія має патофізіологічний вплив на експресію обох типів рецепторів. Показано, що на тлі гіперінсулінемії експресія AdipoR1 і AdipoR2 істотно знижується, що створює умови для порушення фізіологічних функцій адипонектину. Зниження експресії рецепторів адипонектину призводить до розвитку так званої адипонектинової резистентності. Цей феномен проявляється наступним чином. Незважаючи на адекватний сироватковий рівень адипонектину, у клітинах не спостерігаються адипонектиніндуковані сигнали, оскільки щільність рецепторів до нього надзвичайно низька. Феномен адипонектинової резистентності нерозривно пов'язаний зі стійкістю тканин до інсуліну: при гіперінсулінемії блокується експресія рецепторів до адипонектину, що відіграє істотну роль у формуванні порушень функцій адипонектину і, як наслідок, у розвитку інсулінорезистентності. Тому цей взаємозв'язок можна характеризувати як «хибне коло». У підвищення транскрипційної активності генів AdipoR1 і AdipoR2 роблять вагомий внесок агоністи рецепторів активації проліферації пероксисом PPAR $\alpha$  і PPAR $\gamma$ , які також традиційно використовують для корекції інсулінорезистентності. Є також дані про те, що адипонектин активує PPAR $\alpha$ -рецептори. Тому можна стверджувати, що взаємодія адипонектину зі своїми рецепторами супроводжується збільшенням рівня останніх.

У кількох дослідженнях показано зв'язок між адипонектином і репродуктивною функцією. У щурів адипонектин, рецептори адипонектину AdipoR1 та AdipoR2 експресуються в клітинах теки, жовтого тіла й овоцитах. Плазмовий рівень адипонектину зменшується при преєклампсії, визнають низькі показники сироваткового вмісту адипонектину у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Деякі дослідники встановили, що бластоцисти мишей і кроликів експресують AdipoR1 і AdipoR2 мРНК, проте тільки бластоцисти кроликів виділяють мРНК адипонектину. У матці кроликів адипонектин, AdipoR1 і AdipoR2 експресуються в залозах у передімплантаційному стадію. Інше дослідження продемонструвало високу експресію AdipoR1 і AdipoR2 у середині секреторної фази ендометрія людини. Крім того, сироваткові рівні адипонектину знижуються в жінок з ендометріозом, ановуляторним СПКЯ, гестаційним діабетом і раком ендометрія. Ці дослідження показують, що адипонектин і AdipoR1/R2s гормонально регулюються в критичні моменти в перитимплатарній стадії і відхилення у продукції адипонектину й AdipoR1/R2s спостерігаються при деяких патологічних станах, пов'язаних із втратою вагітності та патологією імплантації. Хоча було створено кілька різних моделей дефіциту адипонектину, AdipoR1 і AdipoR2 у мишей, про репродуктивний фенотип постійно не повідомлялося або він не був досліджений на систематичній основі. Така неясність не дає змоги визначити, чи має цей ліганд і його рецептори важливе значення для жіночої репродуктивної функції. Крім того, кілька паралогів адипонектину було ідентифіковано у мишей – C1q/TNFA-залежні білки, а отже, вони можуть компенсувати адипонектин у нульовій мишей у процесі передімплантаційного розвитку, імплантації та децидуалізації. Проте формальні дослідження залежності

перехресних перешкод між адипонектином і жіночою репродуктивною системою під час імплантації та ранньої вагітності досі поодинокі. У дослідженні вивчали продукцію і гормональну регуляцію адипонектину, AdipoR1/R2s у передімплантаційному ембріоні й матці миші і встановили наявність адипонектину, AdipoR1 і AdipoR2 мРНК в децидуальних клітинах місця імплантації у мишей і в штучно децидуалізованих клітинах. Уперше було показано, що адипонектинова сигналізація може відігравати важливу роль у передімплантаційному розвитку ембріона й рецептивності матки аутокринним і паракринним шляхом.

Нами встановлено, що до розвитку КНГЕ призводить зниження продукції адипонектину порівняно зі здоровими жінками в 1,51 раза ( $p < 0,02$ ), яке вірогідно більш виражене у жінок з підвищеною масою тіла. Існує зворотний кореляційний зв'язок між рівнем адипонектину у хворих на КНГЕ і масою тіла ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ), індексом маси тіла ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ), рівнем інсуліну ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ), наявністю інсулінорезистентності ( $r = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ).

### Відновлення репродуктивної функції у пацієнток з КНГЕ

На сучасному етапі, незважаючи на вдосконалення діагностичних, терапевтичних і хірургічних методів, проблема лікування гіперпластичних процесів ендометрія залишається актуальною. Складність і неоднорідність патогенезу захворювання, різноманітність тлумачень окремих його ланок, неоднозначність тактичних підходів (з/без урахування індивідуальних особливостей гормональних порушень) створюють певні труднощі у виборі патогенетично обґрунтованого лікування, особливо гормональної терапії. Саме цими обставинами зумовлений підвищений науковий і практичний інтерес до цієї проблеми.

Згідно з протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р., лікування пацієнток з КНГЕ включає такі етапи:

- видалення зміненого ендометрія з наступним морфологічним дослідженням і деталізацією подальшої тактики залежно від виду патології;
- гормональна терапія, спрямована на супресію ендометрія (гестагени, агоністи GnRH);
- оптимізація гормонального статусу з метою попередження подальшого розвитку гіперестрогенемії. У репродуктивному віці – відновлення двофазного МЦ за необхідності збереження репродуктивної функції: використання гормональних контрацептивів з гестагеном, що має антипроліферативний ефект на ендометрій, або локальне застосування гестагену, що виділяється в порожнину матки (левоноргестрел-виділяюча система);
- корекція обмінно-ендокринних порушень, нормалізація стану центральної і вегетативної нервової системи, корекція імунного статусу. Диспансерне спостереження протягом 3 років: лікувально-охоронний режим, дієтоterapia, реабілітаційні та протирецидивні заходи.

Для лікування КНГЕ за клінічним протоколом рекомендується призначення таких препаратів:

- медроксипрогестерону ацетат, або гестонорону капрат у осіб віком до 18 років (після погодження терапії з онкогінекологом) і віком 19-40 років, причому в обох групах – у дозі 200-400 мг внутрішньом'язово 1 раз на тиждень упродовж 6 міс;
- 17-гідроксипрогестерону капронату (17-ГПК) по 500 мг внутрішньом'язово 2 рази на тиждень протягом 6 міс;

– гозерелін 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів упродовж 3-6 міс;  
 – бусерелін 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів протягом 3-6 міс;  
 – бусерелін спреї назальний 900 мкг/добу щоденно.

Проте слід зазначити, що результати клінічних і наукових досліджень останніх років свідчать про необхідність перегляду рекомендацій клінічного протоколу щодо представлених препаратів для гормонотерапії гіперплазії ендометрія (доцільності їх призначення й режимів застосування).

При такому способі лікування у жінок репродуктивного віку гіперплазія ендометрія рецидивує через рік у 41,67% випадків, порушення МЦ зберігаються у 36,67% пацієнток, а вагітність у жінок, які її планують, настає лише в 28,33% випадків.

Відповідь на прогестини при терапії гіперплазії ендометрія істотно залежить від статусу рецепторів до стероїдних гормонів. Відсутність рецепторів до естрогенів і прогестерону є несприятливим фактором для успішності лікування КНГЕ гестагенами, що підтвердили наші дослідження.

В останні роки виявлено, що тривала монотерапія гестагенами і/або тамоксифеном (антиестрогеном), індукуючи атрофію ендометрія, може стимулювати проліферацію ендоцервікальних залоз і клітин резерву, спровокувати розвиток певних видів метаплазій аж до виникнення відповідних їм форм раку: муцинозної, світлоклітинної аденокарциноми і серозної карциноми. Це змушує фахівців більш обережно ставитися до застосування цих препаратів у лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія і в разі виявлення певних метапластичних змін в ендоцервікальному епітелії надати перевагу іншим методам терапії, наприклад призначенню агоністів ГнРГ.

Основний механізм дії агоністів ГнРГ заснований на тому, щоб викликати медикаментозну менопаузу шляхом пригнічення синтезу всіх статевих стероїдів (естрогенів, прогестерону, андрогенів) у яєчниках за рахунок десенситизації рецепторів гіпофіза і зниження його гонадотропної функції, а також пригнічення мітогенних факторів росту, неоангіогенезу, онкогенних факторів та інгібіторів апоптозу.

У наш час остаточно не з'ясовано механізми неефективності гормонального лікування окремих пацієнток із гіперплазією, а також причини виникнення рецидивів захворювання. Застосування традиційних гормональних препаратів, що діють на системному рівні, у низці випадків призводить до розвитку побічних ефектів, що обмежує їх використання. Усе це диктує необхідність пошуку препаратів, які діють на молекулярні ланки патогенезу гіперплазії, не створюючи системних ефектів, та вибірково тільки на клітини з аномально високим проліферативним потенціалом.

Такі властивості мають препарати на основі індол-3-карбінолу, агоністи PPAR $\alpha$ -рецепторів, гіполіпідемічні засоби – фіbrates (гемфіброзил, фенофібрат, безафібрат, ципрофібрат), агоністи PPAR $\gamma$ -рецепторів – глітазони, які призначають для корекції синдрому інсулінорезистентності (розиглітазон, піоглітазон, троглітазон).

Багаторічні дослідження механізмів антипроліферативної дії індол-3-карбінолу за кордоном дозволили встановити його високу вибірково протипухлинну активність. Індол-3-карбінолу утворюється при ферментативному гідролізі глікозинолатів – речовин, що містяться у великій кількості в клітинах рослин родини хрестоцвітних роду Brassica (у таких овочах, як броколі, брюссельська капуста, білокачанна й кольорова капуста). У клітинах цих овочів також містяться ендогенний рослинний фермент мірозназа, під впливом якого й утворюється індол-3-карбінолу.

Основна антипроліферативна дія індол-3-карбінолу полягає в тому, що цей препарат нормалізує метаболізм естрогенів у печінці. У нормі естрогени під впливом CYP1A1 і CYP1A2 метаболізуються в 2-ОН-естрон (дві частини) і під впливом

CYP1B1 – у 16 $\alpha$ -ОН-естрон (одна частина). 2-ОН-естрон має фізіологічну активність, слабку естрогенну дію і не викликає проліферацію естрогензалежних клітин. 16 $\alpha$ -ОН-естрон являє собою 79% активності E<sub>2</sub>, проникаючи в клітину та її ядро, з'єднується з естрогеновими рецепторами, запускає проліферацію і сприяє трансформації клітин. 16 $\alpha$ -ОН-естрон має більш сильний вплив: здатний діяти в більш низьких концентраціях, демонструє більш виражену проліферативну активність, має потужний онкогенний потенціал. Таким чином, метаболітам 2-ОН-естрону і 16 $\alpha$ -ОН-естрону властиві абсолютного протилежні біологічні ефекти. 2-ОН-естрон не впливає на проліферацію клітин, тоді як 16 $\alpha$ -ОН-естрон, навпаки, стимулює ріст клітин і є агоністом естрогенів. Співвідношення 2-ОН-естрон/16 $\alpha$ -ОН-естрон – біологічний маркер прогнозу, діагностичний критерій при визначенні ризику і прогнозу розвитку естрогензалежних гіперпроліферативних процесів. Нормальним є баланс >2. При гіперплазії ендометрія це співвідношення змінюється з перевагою утворення 16 $\alpha$ -ОН-естрону.

Препарати індол-3-карбінолу мають антиестрогенні, антипроліферативні та проапоптотичні властивості. Індол-3-карбінолу блокує надлишкове утворення 16 $\alpha$ -ОН-естрону в печінці, тим самим відновлюючи правильне співвідношення метаболітів естрадіолу й запобігаючи проліферації в естроген-чутливих тканинах. Індол-3-карбінолу здатний вибірково індукувати апоптоз пухлинних клітин, регулюючи баланс про-і антиапоптотичних факторів як на рівні транскрипції генів, так і за допомогою блокади активності зрілих білків. Індол-3-карбінолу також проявляє прямий апоптотичний ефект, підсилюючи експресію природних пухлинних супресорів, які є інгібіторами циклінзалежної кінази – основного стимулятора пухлинного клітинного циклу. Аналіз даних свідчить про те, що індол-3-карбінолу впливає на різні сигнальні шляхи проліферативних каскадів, забезпечуючи різнобічний вплив на ключові молекулярні механізми розвитку гіперпластичних процесів. Препарати на основі індол-3-карбінолу призначають з розрахунку 200 мг двічі на добу, причому курс лікування триває 3 міс. На особливу увагу на сьогодні в Україні заслуговує препарат індол-3-карбінолу в поєднанні з епігалокатехін-3-галатом (епігалін). Епігалокатехін-3-галат додатково активує фагоцитоз, стимулює завершеність фагоцитозу, збільшує кількість фагоцитуючих клітин, має виражену антигостатичну дію (пригнічує патологічний ріст нових судин), сприяє зменшенню росту новоутворень; пригнічує інвазивну активність клітин ендометрія; пригнічує активність ЦОГ-2 і простагландинів. Характеризується здатністю гальмувати ріст судин у міоматозних вузлах, перешкоджає проникненню клітин ендометрія у м'язовий шар матки, тобто є ефективним засобом у боротьбі з аденоміозом.

Експресія рецепторів до адипонектину регулюється PPAR $\alpha$ -рецепторами. Їх активність супроводжується збільшенням щільності експресії рецепторів до адипонектину на клітинах. Також відомо, що взаємодія адипонектину із власним рецептором активує PPAR $\alpha$ , що також призводить до збільшення експресії рецепторів адипонектину. Тому призначення препаратів, які використовують для корекції інсулінорезистентності, у тому числі агоністів PPAR $\gamma$ -рецепторів, зумовлює підвищення рівня адипонектину і його рецепторів.

Таким чином, корекція феномена адипонектинової резистентності досягається, окрім іншого, шляхом нормалізації експресії його рецепторів на клітинах-мішенях естрогенів, що необхідно для розвитку протипухлинної активності адипонектину. Одним із класів речовин, здатних коригувати ці молекулярні порушення, є агоністи PPAR $\alpha$ - і PPAR $\gamma$ -рецепторів.

Рецептори активації проліферації пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) – суперсімейство ядерних

стероїдних рецепторів, до якого входять рецептори сімейства PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , PPAR $\gamma$ , рецептори до стероїдних гормонів, вітаміну D, ретиноевої кислоти, мінералокортикоїди. PPAR – транскрипційні фактори, що активуються специфічними лігандами (агоністами). У комбінації з рецептором X ретиноевої кислоти (RXR) утворюється комплекс PPAR/RXR, який зв'язується зі специфічними елементами на ДНК (так званий peroxisome proliferating responsive elements, PPRE), завдяки чому в клітині запускається експресія безлічі генів. Щоб «запустити» вищеописаний механізм, необхідна взаємодія PPAR-рецептора з агоністами.

До агоністів PPAR $\alpha$ -рецепторів належить низка природних сполук, зокрема ейкозаноїди, жирні кислоти, а також синтетичні сполуки, у тому числі гіполіпідемічні засоби, які широко застосовуються в клінічній практиці, – фіbrates (гемфіброзил, фенофібрат, безафібрат, ципрофібрат). Агоністами PPAR $\gamma$ -рецепторів слугують деякі ейкозаноїди, жирні кислоти, а також антидіабетичні препарати – глітазони, які використовують для корекції синдрому інсулінорезистентності (розиглітазон, піоглітазон, троглітазон).

Наведено переконливі дані на користь того, що застосування агоністів PPAR $\alpha$ -рецепторів нормалізує інсулінорезистентність шляхом зниження продукції адипоцитокінів білою жировою тканиною і значного підвищення рівня експресії AdipoR обох типів. Дослідники наголошують на доцільності поєднаного використання агоністів PPAR $\alpha$  і PPAR $\gamma$ , оскільки цієї комбінації властивий синергізм дії та більш сприятливий профіль побічних ефектів порівняно з монотерапією. PPAR $\gamma$  підвищують рівень багатомерного адипонектину, а PPAR $\alpha$  підвищують щільність експресії його рецепторів на клітинах.

PPAR $\alpha$ -рецептори мають протипухлинну активність щодо багатьох типів пухлин, їх експресія на активність на пухлинних клітинах надзвичайно висока. Експресію PPAR $\alpha$ -рецепторів було показано на ланці пухлинних клітинних ліній: на клітинах раку легень, печінки, лейкемії, передміхурової залози, підшлункової залози, сечового міхура, кишечнику, гліобластоми, гемангіоми, меланоми, раку грудної залози, яєчників. У дослідженнях *in vitro* агоністи PPAR $\alpha$ -рецепторів блокували зростання клітинних ліній раку кишечника, печінки, грудної залози, ендометрія, шкіри. Нещодавно виявлено ще одну додаткову функцію агоністів PPAR $\alpha$  – антиангіогенну. У дослідженнях на тваринах з імплантацією пухлин показано, що застосування агоністів PPAR $\alpha$ -рецепторів сприяє пригніченню росту меланоми, гліобластоми і фібросаркоми, що зумовлено зниженням васкуляризації та прозапальних реакцій.

Блокування росту нових судин є необхідною умовою для припинення кровопостачання тканини, яка активно проліферує, що робить істотний внесок у лікування захворювань, для яких характерний патологічний неоангіогенез. До таких захворювань належать усі захворювання пухлинної природи, а також багато пограничних станів, що супроводжуються гіперпластичними процесами, у тому числі розвиваються на тлі естрогенної проліферації. Не менш вагоме значення у розвитку антипроліферативних подій мають агоністи PPAR $\gamma$ -рецепторів. Активація PPAR $\gamma$ -рецепторів сприяє підвищенню рівня сироваткового ендогенного адипонектину, що відновлює чутливість клітин до інсуліну і знижує рівень інсуліну в крові. У свою чергу адипонектин, взаємодіючи з клітинами, пригнічує їх проліферативну активність. З іншого боку, спостерігається пряма антипроліферативна, апоптотична активність PPAR $\gamma$ -рецепторів, спрямована безпосередньо на пухлинні клітини-мішені. Так, показано, що PPAR $\gamma$  мають інгібуючий вплив на активатор транскрипції генів NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) і блокують субодиницю рецептора до естрогена- $\alpha$ , якому властива найбільша

порівняно із субодиницею рецептора до естрогена- $\beta$  проліферативна активність. Крім того, нещодавно проведені дослідження також продемонстрували здатність PPAR- $\gamma$  блокувати патологічний неоангіогенез. У ході доклінічних і клінічних досліджень показано, що поєднане застосування агоністів PPAR $\gamma$ -рецепторів зі стандартними хімотерапевтичними препаратами підвищує ефективність лікування й дозволяє знизити токсичне навантаження при деяких проліферативних захворюваннях, зокрема щодо раку передміхурової залози, легень, меланоми.

Таким чином, сучасні підходи до корекції патологічної естрогензалежної проліферації можуть полягати в тому числі й у застосуванні агоністів PPAR $\alpha$ - і PPAR $\gamma$ -рецепторів як самостійно, так і в комбінації з традиційною терапією. Ця група сполук має плейотропну дію на гіперпластичні процеси. Крім ефектів, пов'язаних з активацією транскрипції генів, що регулюють метаболічні процеси в клітині, клітинний цикл, апоптоз, глітазони і фіbrates мають і позагеномні ефекти, реалізація яких також призводить до блокування проліферативних реакцій і апоптотичної загибелі клітин. Одним із можливих механізмів розвитку протипухлинної активності агоністів PPAR $\alpha$ - і PPAR $\gamma$ -рецепторів є активація адипонектинового каскаду в клітинах-мішенях адипонектину. Щоб ці молекулярні події відбулися, необхідна наявність адипонектину з одного боку, і рецептора до адипонектину на клітинах – з іншого. Комбінована терапія агоністами PPAR $\alpha$ - і PPAR $\gamma$ -рецепторів дозволяє відновити рівень адипонектину, який знижений при низці гіперпластичних процесів, а також його рецепторів на клітинах, що зумовлює нівелювання синдрому адипонектинової резистентності й уможливило реалізацію адипонектиніндукованих антипроліферативних сигналів. Таким чином, синергізм агоністів PPAR $\alpha$  і PPAR $\gamma$  можна розглядати, як один із нових підходів, застосовуваних з одного боку, для корекції резистентності до адипонектину, а з іншого – для блокування патологічної проліферації в естрогензалежних тканинах.

Як показали проведені нами дослідження, пацієнткам із безпліддям на тлі КНГЕ після проведення гістероскопії поряд з основним таргетним гормональним засобом доцільно призначати препарати індол-3-карбінолу по 200 мг двічі на добу *per os* під час їди або комбінацію індол-3-карбінолу з епігалокатехін-3-галатом (епігалін), а у разі підвищеної маси тіла і/або наявності інсулінорезистентності – фіbrates (фенофібрат мікронізований 200 мг по 1 капсулі на добу *per os* під час одного з основних прийомів їжі) та глітазони (піоглітазону гідрохлорид 15 мг по 1 таблетці один раз на добу *per os*).

Пацієнткам із безпліддям на тлі КНГЕ за наявності вихідної хронологічно повноцінної секреторної трансформації ендометрія можна призначити в якості основного таргетного засобу як гестагени, так і агоністи ГнРГ, а без вихідної хронологічно повноцінної секреторної трансформації ендометрія – лише агоністи ГнРГ.

Застосування вищеописаної схеми лікування КНГЕ у пацієнток із безпліддям порівняно з традиційною терапією сприяє вірогідному покращенню гормонального профілю периферичної крові, підвищенню секреції адипонектину в 1,27 раза ( $p < 0,01$ ), вірогідному підвищенню рецептивності ендометрія, зниженню проліферативної та підвищенню апоптотичної активності, зниженню цитотоксичних властивостей, що в сукупності збільшує частоту настання вагітності у 2,56 раза ( $p < 0,01$ ), зумовлює меншу залежність від вихідної маси тіла і вірогідно більші показники настання вагітності в жінок з вихідними хронологічно повноцінними секреторними змінами ендометрія – у 2,21 раза ( $p < 0,01$ ) і з неповноцінними – у 4,73 раза ( $p < 0,02$ ).

Список літератури знаходиться в редакції.

39

# Ендометріоз: хвороба, яка залишається загадкою

**Ендометріоз (ЕМ) – гінекологічна патологія, яка визначається розростанням тканини, є подібною до ендометрія матки і розташована в фізіологічно невідповідних тканинах та органах. Найчастіше ендометрію тканину виявляють у порожнині малого таза, у тому числі в яєчниках, матково-крижових зв'язках і порожнині Дугласа. Ендометрію тканина містить залози та струму, функціонально здатна реагувати на екзогенний, ендогенний або місцевий гормональний вплив.**

Уперше опис ЕМ як патології, його клінічної нозології було здійснено 300 років тому, але і сьогодні питання щодо належної характеристики цього захворювання, клінічної нозології або патології є актуальним (Sampson, 1918-1920). На ЕМ страждають 8-10% жінок репродуктивного віку, у 30% із них ЕМ пов'язаний із первинним або вторинним безпліддям. Початок та перебіг захворювання є доволі мінливими, у деяких випадках може мати легкий перебіг із мінімальними проявами. Описано різні випадки: іноді ЕМ самостійно зникає і, навпаки, може мати важку симптоматику з інфільтрацією в суміжні тканини, прогресування з утворенням «шоколадних» кіст, важких тазових спайок або тазових закупорювань судин, що, в свою чергу, впливає на інші органи. Зазвичай регрес ЕМ відбувається з настанням менопаузи, що зумовлено зниженням рівня естрогену. Однак у деяких жінок захворювання може активуватися і в постменопаузальний період за наявності ятрогенних або ендогенних гормональних впливів.

Хоча ЕМ визнано доброякісним пухлинним захворюванням, іноді він може переростати в злоякісні пухлини яєчників, особливо ендометрію і світлоклітинну аденокарциному. Це свідчить про те, що у деяких пацієнток перебіг ЕМ є подібним до перебігу злоякісних процесів. Таким чином, питання патогенезу й патофізіології ЕМ досі залишається не з'ясованим та широко обговорюється, а його змінна морфологія характеризує його біологію не як єдине ціле, а як континуум індивідуальних проявів та прогресії.

ЕМ не має патогномонічних симптомів, тому його важко діагностувати. У той же час на сьогодні терапія цієї нозології є недостатньою: методи лікування суперечливі, впливаючи на біль і безпліддя, вони не виключують хворобу. Гістеректомія з двобічною аднексектомією є єдиним хірургічним методом, який, з одного боку, виключає рецидив захворювання, а з другого – є небажаним або протипоказаним у молодих жінок, які планують у перспективі завагітніти. Консервативне хірургічне втручання у вигляді лапаротомії або лапароскопії, як правило, використовується для лікування цих пацієнток у поєднанні з гормональною терапією, але це питання є спірним.

Беззаперечним є лише той факт, що ЕМ – це захворювання у жінок, а також у деяких приматів. На думку Emery Wilson, ЕМ «залишається загадкою, яка загорнута в таємницю середини загадки».

## Історичні дані

Хоча ЕМ вважається хворобою ХХІ ст., перший опис симптомів хвороби, що нагадує ЕМ, датований 1500 р. до н. е. (папірус Еберса, Єгипет), у ньому вказано про лікування «хворобливих розладів менструації». Однак більш детальний опис перитонеального ЕМ подано у праці Данієля Шроена (Daniel Shroen) Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri (1690 р.), у якій йдеться про ендометрію і спайки.

Кнарр пропонує цікавий історичний огляд відомостей про ЕМ, які були в ХVІІ і ХVІІІ ст. У ХVІІІ ст. учні з Англії, Німеччини, Голландії та Шотландії зафіксували важливі ознаки ЕМ: це жіноча хвороба (A. Ludgers, 1776), яка може виникнути після менархе (S.C. Duff, 1769; C. Stolzel, 1797), пов'язана зі змінами в матці, асоціюється з болем у тазу, безпліддям і повторними викиднями (J. Gebhard, 1786). У медичній літературі ХІХ ст. з'являються згадки про кистозні вогнища, пов'язані з ЕМ.

Термін «шоколадна кіста» вперше був застосований Breus у 1894 р. У 1896 р. Cullen звернув увагу на залозисті вкочення, які були отримані зі слизової оболонки матки. У 1903 р. Runge докладно описав симптоми ЕМ, а R. Meyer – ЕМ післяопераційного рубця передньої черевної стінки і пізніше кишковий ЕМ.

У цей період були запропоновані декілька гіпотез щодо патогенезу хвороби. У 1905 р. Pick запропонував вважати причиною ЕМ персистенцію мезонефральної (вольфової) протоки; у 1924 р. з'явилася лімфатична теорія виникнення ЕМ, яку висунув Halban.

У 1921 р. J. Sampson опублікував статтю під назвою «Перфорація геморагічних («шоколадних») кіст яєчника», у якій детально, з використанням малюнків описав патологічні результати 23 випадків перфорації геморагічних («шоколадних») кіст.

При дослідженні двох пацієнток у період менструації Sampson виявив, що кісти були встелені тканиною, яка є подібною до ендометрія, що свідчить про менструальне закидання крові.

У 1922 р. учений опублікував ще одну важливу роботу з хірургічного лікування ендометріальної кишкової аденоми. У 1927 р. Sampson сформулював нову концепцію в статті «Перитонеальний ендометріоз, викликаний рефлюксом менструальної крові, та ендометріальна тканина в черевній порожнині».

Упродовж 1921-1940 рр. J. Sampson опублікував понад 20 статей і був першим, хто запропонував гіпотезу ретроградної менструації й імплантації як факторів ЕМ. Ця теорія стала домінуючою в науковій літературі на подальші 80 років.

Крім того, J. Sampson запропонував застосовувати хірургічне лікування ЕМ, а також виявив зв'язок захворювання зі злоякісними пухлинами яєчників.

Починаючи з 1921 р. Cullen, Meyer і Sampson видали низку публікацій, у яких була піднята проблема гістогенезу ЕМ.

За останні 30 років численні публікації, які були присвячені ЕМ, зосереджувалися на пов'язаних із цим складним захворюванням проблемах – безпліддям, етіопатогенетичних і патофізіологічних механізмах; розробках нових методів лікування.

## Актуальність проблеми

Незважаючи на те що існує багато досліджень, наукових та технологічних досягнень, проблеми ЕМ висвітлено у спеціалізованих журналах та на міжнародних конгресах, він залишається доволі поширеним і суперечливим захворюванням

у жінок репродуктивного віку, водночас це є серйозною суспільною проблемою, зокрема для системи охорони здоров'я.

У понад 6% жінок, які звертаються за гінекологічною допомогою з приводу контрацепції або профілактичної перевірки, діагностують ЕМ. Враховуючи, що ці пацієнтки часто звертаються до лікаря повторно, ймовірно, понад 20-30% гінекологічних консультацій пов'язані саме з цим захворюванням. У 2012 р. у нашому відділенні під час різних оперативних втручань, у тому числі при лапароскопії, лапаротомії, вагінальній гістеректомії, раку грудної залози, у 17% пацієнток були виявлені ознаки ЕМ.

Для оцінки соціально-економічних витрат, пов'язаних із хірургічно підтвердженим ЕМ (у тому числі прямих витрат на охорону здоров'я), репродуктивних витрат та витрат працездатності, у 2009 р. Levy та співавт. провели дослідження в клініках Альберти та Квебека (Канада). Результати показали, що середні річні соціальні витрати на одну пацієнтку з хірургічно підтвердженим ЕМ становлять 5200 доларів, а загальна сума витрат 1,8 млрд доларів.

Таку ж оцінку провели в 2006 р. в Німеччині Orpelt та співавт., зокрема, фінансові витрати на лікування у стаціонарі ЕМ на одну хвору в середньому становили 3056 тис. євро. Загальний обсяг витрат на стаціонарне лікування ЕМ – 40 708 716 євро. Серед хірургічних процедур, які найчастіше здійснюють при лікуванні ЕМ, були гістеректомії – 24,70% випадків.

В Австрії середньорічні витрати на одну пацієнтку з ЕМ дорівнюють 7712 євро (5605 євро прями витрати і 2106 євро – непрямі). У загальній структурі витрат на терапію ЕМ найбільшими є частки витрат на стаціонарне лікування (45% випадків) і на втрату працездатності (27% випадків). Крім цього, близько 13% від медичних витрат оплачують безпосередньо жінки.

Загальний економічний збиток від ЕМ у Австрії на сьогодні можна порівняти зі збитками, пов'язаними із хворобою Паркінсона.

Великі витрати на медичне обслуговування цього захворювання також мають місце в Бельгії. Simoens та ін. у 2008 р. при аналізі даних 909 жінок з ЕМ показали, що середньорічні витрати на одну таку пацієнтку становлять 9579 євро. Частки витрат на охорону здоров'я у загальній структурі розподілилися в основному таким чином: операції – 29%, моніторинг тестів – 19%, госпіталізації – 18%, відвідування лікаря – 16%.

Головною причиною збільшення витрат на медико-санітарної допомогу та в цілому суспільних витрат стало зниження якості життя.

Хірургічна лапароскопія з кишковою резекцією на сьогодні є поширеною терапією ЕМ. Ця процедура описана у багатьох публікаціях щодо лікування глибокого ЕМ. Технічний прогрес і розширення діагностичних можливостей сприяли розповсюдженню цього способу лікування в останні роки. Однак при його застосуванні необхідно зважати на

ступінь больового синдрому й вартість процедури, особливо у випадках, коли останню виконують у молодих пацієнток.

У зв'язку з високою вартістю лапароскопічного втручання його здійснюють тільки у жінок, які мають мінімальний або помірний ЕМ.

## Типи, локалізація та морфологія ЕМ

Диференційовано дві форми цього захворювання: внутрішній ЕМ, або аденоміоз, та зовнішній ЕМ, або ЕМ. Аденоміоз виникає, коли ендометрій проникає у м'язову стінку матки.

Аденоміома є вогнищем аденоміозу, який інкапсульований в міометрій тканини. На сьогодні відомо, що деякі з цих утворень можуть відноситися до іншого типу патології. Зовнішній ЕМ характеризується ектопічним вогнищем ендометрія, який може бути розташованим у будь-якому місці таза (яєчнику, матково-крижових зв'язках, ректовагінальній перегородці чи міхурово-матковій складці), черевної порожнини (кишечнику, сальнику) або за межами цих ділянок (у легенях, мозку). Проте багато авторів відносять глибокий ЕМ до аденоміозу, мова йде про вогнища, які локалізовані в ректовагінальній перегородці або інфільтрують порожнину Дугласа чи кишечник.

Ці вузлики, що складаються із залоз і скудної струми, оточені гіперпластичними гладком'язовими клітинами і викликають серйозні клінічні симптоми.

Що стосується розташування, то ендометрію ділянки гетеротопії знаходили в будь-яких ділянках жіночого організму, частіше в порожнині малого таза. Найбільш часто вражаються яєчники, порожнина Дугласа, матково-крижової зв'язки, міхурово-маткова складка, серозна поверхня матки, маткові труби, круглі зв'язки і ректовагінальна перегородка. ЕМ також може бути розташованим у статевих шляхах і поширюватися в шийку матки та піхву, особливо в задню її стінку.

Ендометрію ділянки гетеротопії можуть бути в промежині (особливо на шрамах після епізіотомії) або бартолінової залози. Іншими екстрагенітальними ділянками, які можуть бути уражені ЕМ, є шлунково-кишковий тракт (апендикс, пряма та сигмоподібна кишка), сечостатева шляхи, грудна клітка.

## Макроскопічна морфологія

ЕМ представляє широкий спектр макроскопічної мінливості: візуальна оцінка (під час лапароскопії) з оперативного місця огляду як при мінімальних та легких, так і при важких формах ЕМ підлягає значній варіабельності. Поширеною є картина кістозно-зміненого одного або обох яєчників, спланих із задньою стороною матки, широкими та матково-крижовими зв'язками. Розмір кіст яєчників може бути від 1 до 6 см, зрідка досягають 14-15 см. Ці кісти часто розриваються, виділяючи в черевну порожнину «шоколадну» рідину, що містить підвищену кількість фібриногену й заліза, які генерують щільні спайки з прилеглими органами. Це може викликати у пацієнток гострий біль у животі та вимагає термінового оперативного втручання. Маткові труби, як правило, вільні від ендометрію ділянок гетеротопій, але іноді вражаються тазовими спайками, які є характерними для ЕМ. Спайки можуть мати щільну консистенцію у вигляді грубих

смуг фіброзної тканини з геморагічними ділянками. Ця форма проникаючого ЕМ в основному локалізується у крижово-маткової ділянці, прямій кишці, передній стінці сигмовидної кишки, яєчниках, задній стінці матки. ЕМ, який блокує простір Дугласа, може викликати важкі ускладнення. При зовнішніх локалізаціях, таких як лапаротомічний шрам, рубець промежини або пупка, ЕМ може бути у вигляді болючого, жорсткого, синьо-чорного або коричневого вузлика, що збільшується в розмірах під час менструації. У шийці матки ЕМ може набувати вигляду оксамитово-червоних вогнищ протягом менструального циклу, які можуть потемнішати до темно-фіолетового кольору під час кровотечі.

#### Мікроскопічні аспекти

Мікроскопічно ЕМ діагностується наявністю залоз і стромі. Ця ектопічна тканина може мати циклічні зміни, в яких залози виявляють мінімальну проліферативну активність або неадекватну секреторну трансформацію. Така активність з'являється, тому що ендометріодні вогнища експресують естроген і прогестерон специфічними рецепторами ендометріодної тканини, хоча в нижчій концентрації та без експресії В-рецепторів прогестерону. Тому реакція останнього на гормональну стимуляцію може бути різною.

Ектопічний ендометрій не часто змінюється протягом менструального циклу через сильну запальну реакцію, яка стимулюється в проксимальному напрямку. Вона спричиняє виникнення щільного атрофічного рубця, що може вплинути на приплив крові в напрямку до ендометріодних вогнищ, тим самим мінімізуючи відповідь на гормональні зміни. Інші молекулярні зміни при ЕМ, такі як аберантна експресія активного Р450 ферменту ароматази та її стимуляція ІЛ-6 або TNF- $\alpha$ , призводять до безперервного місцевого продукування естрогену незалежно від рівнів циркулюючих естрогенів.

У третині типових випадків клінічного ЕМ у гістологічних зразках ендометріодної тканини не виявлено, але в них наявна велика кількість лейкоцитів, гістіоцитів і гемосидерину, а також макрофаги (сидерофаги) як важливий компонент сполучної тканини. Ці вогнища також відносять до ЕМ, вони є наслідком повторних менструальних десквамацій і тиску на вогнище через затримку крові в кістозній порожнині.

Строма судин може містити тромби, які викликають зони інфаркту і призводять до самодеструкції в ендометріодних вогнищах. Отже, у клітинах, що залишилися, можуть візуалізуватися пікнотичні ядра, які є подібними до атипичного ЕМ. Ці пікнотичні ядра насправді можуть бути нетиповим для ЕМ білком р53. Крім того, плоскоклітинну метаплазію або ендосальпінгоз маткової труби можна виявити в інших випадках.

#### Гістогенез

У першій половині ХХ ст. на підставі клінічних та експериментальних даних з'явилось декілька теорій стосовно гістогенезу ЕМ. За Ridley, таких теорій було три: трансплантації, ціломічної метаплазії та метаплазії, індукованої факторами черевної порожнини. Існує також теорія ектопічних мюллерових протоків. Найбільш поширеною є теорія трансплантації та імплантації Сампсона (теорія ретроградної менструації), яка пояснює виникнення ектопічних вогнищ ендометрія внаслідок поширення та прикріплення ектопічних клітин ендометрія за межами матки, це відбувається через

маткові труби або лімфатичним, гематогенним, механічним шляхом.

Деякі теорії (зокрема, метаплазії, мюллерових протоків та ретроградної менструації) є суперечливими.

Згідно з першими двома теоріями, ЕМ виникає на очеревині або структурах, які походять з мюллерової протоки, у той час як, відповідно до теорії ретроградної менструації, гістогенез цієї патології пов'язаний із трансплантацією та імплантацією клітин ендометрія. Проте розвиток метаплазії або збільшення мюллерової протоки можуть бути спричинені менструальними залишками, які потрапили в тазову очеревину внаслідок ретроградних менструацій. Отже, ці теорії доповнюють одна одну.

За цими теоріями імплантація ендометрія та ціломічної метаплазії може призвести до мінімальних або мікроскопічних перитонеальних пошкоджень, які доволі часто трапляються і мають розглядатися не як захворювання, а фізіологічний ЕМ. Ці «імплантати» зазвичай спонтанно регресують або прогресують до зрілих чорних вогнищ та рубцевих білих вогнищ. Лише у деяких жінок ці вогнища розвиваються в «ендометріодне захворювання», яке характеризується наявністю щільних спайок (внаслідок патологічної місцевої реакції), ендометріодних кіст яєчників і глибоко-проникного ЕМ (ректовіагінальної перегородки).

За Nisolle і Donnez існують три типи ендометріодних уражень: ЕМ очеревини, ЕМ яєчників і ректовіагінальний ЕМ. Проаналізувавши ці вогнища, вчені запропонували гістопатогенетичну теорію виникнення ЕМ: обумовлений ретроградною менструацією (при перитонеальному ЕМ); мезодермальною мюллеровою протокою (при ректовіагінальному ЕМ) і метапластичним гістогенезом (при ЕМ яєчників). Теорія ретроградної менструації є найбільш розповсюдженою. Однак слід враховувати, що ретроградний закид крові під час менструації може спостерігатися в будь-якої жінки. У понад 90% випадків клітини ендометрія піддаються фагоцитозу або апоптозу (при фізіологічному ЕМ). Головною причиною розвитку ендометріодних імплантатів є дефіцит або зміни в імунній системі. Найбільше дискутуються питання стосовно патофізіології та патогенезу ЕМ.

#### Еволюція біології: етіопатогенез та патофізіологія

Хоча встановлено, що ЕМ виникає лише в деяких жінок, існують предиктори розвитку хвороби: вік, генетичні і екологічні фактори, а також їх сукупність.

Дослідження на близнюках і сімейні дослідження показали підвищений відносний ризик ЕМ у сім'ях. Рекурентність захворювання збільшується на 7% у всіх родичів 1-го ступеня спорідненості. Ймовірність появи ЕМ у жінок з обтяженою спадковістю сягає 61% випадків проти 24% випадків без наявності такої.

#### Генетичні чинники

Щоб визначити генетичні чинники розвитку ЕМ, проведено дослідження GWAS, в якому вивчали геноми двох етнічних груп із послідовним відтворенням у них результатів. Попередні дослідження показали генетичні асоціації з ЕМ однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) у різних локусах хромосом. В рамках GWAS були визначені локус на 7p15.2, пов'язаний із ЕМ у дослідженні Painter та співавт. Результати Falconer та співавт., які вивчали GWAS і транскрипт послідовності, показали, що гени, локалізовані

в ділянці 1p36, є важливим фактором розвитку ЕМ, а також раку, пов'язаного з ЕМ. Нещодавно Wnt4, CDKN2BAS і FN1 локуси були підтверджені в якості перших виявлених загальних локусів у пацієнток із ЕМ. Тому GWAS показав, що деякі гени можуть бути причетні до виникнення ЕМ і раку яєчників, але вся ця інформація знаходиться в початковій стадії дослідження.

Wang та співавт. вивчали циркулюючі мікроРНК, які були виявлені при аналізі експресії сироватки мікроРНК генома як неінвазивних біомаркерів для ЕМ. Дослідження показали, що циркулюючі мікроРНК (мікроРНК-199а, мікроРНК-122, мікроРНК-145 і miR542-3p) потенційно можуть бути неінвазивними біомаркерами для ЕМ. Крім того, мікроРНК-199а також можуть відігравати важливу роль у прогресуванні захворювання. Інші протеомнічні аналізи та плазмові мікроРНК патерни експресії сьогодня широко досліджуються в якості нових біомаркерів для ЕМ і пов'язаних із ним раком яєчників.

#### Фактори, пов'язані зі способом життя, та ендокринні розлади

Вік (зазвичай понад 19-20 років) є фактором ризику виникнення ЕМ. Якщо ЕМ маніфестує у хворої у віці до 19-20 років, слід виключити вади розвитку статевих органів обструктивного характеру. До інших предикторів відносяться раса, соціально-економічний статус, зріст і вага. ЕМ виникає частіше у високих і худих жінок. Також спосіб життя, раннє менархе, акушерський анамнез і контрацепція є потенційними факторами ризику ЕМ. Крім того, жінки з природним рудим волоссям можуть мати підвищений ризик розвитку ЕМ у зв'язку з можливим поєднанням порушень коагуляції та імунних функцій.

Доведено, що захворювання може бути спричинене генетичною схильністю, ретроградною менструацією, очеревинним, матковим та екологічним факторами (наприклад, діоксинами).

Сьогодні вивчається інтенсивність впливу бісфенолу А, фталатів на репродуктивне здоров'я та розвиток ЕМ. Зростає кількість хімічних забруднень, які можуть впливати на гормональну сферу. Йдеться про так звані руйнуючі ендокринну систему з'єднання. Завдяки їх структурній подібності до ендогенних гормонів вони мають здатність взаємодіяти з гормонами транспортних білків, що порушує гормонально-метаболічні шляхи. Таким чином, ефекти ендогенних гормонів можна імітувати або в деяких випадках блокувати. Значна кількість забруднювачів навколишнього середовища, таких як поліхлоровані біфеніли, діоксини, поліциклічні ароматичні вуглеводні, фталати, бісфенол А, пестициди, алкілфеноли і важкі метали, негативно впливають на гормональну функцію.

У дослідженні впливу шкідливих чинників на гормональну сферу, яке було проведено у мишей, встановлено, що дія бісфенолу А в пренатальний період призводить до ендокринних розладів в період внутрішньоутробного розвитку та викликає ураження яєчників, що в подальшому є причиною розвитку ЕМ у особин жіночої статі. Caserta та співавт. вивчали ендокринні розлади у безплідних жінок. Частина пацієнток, у крові яких виявлений бісфенол А, була значно вищою серед безплідних жінок у порівнянні з фертильними. Пацієнтки з ЕМ мали більш високі рівні рецептору активатора проліферації пероксидом, ніж решта жінок з іншими причинами безпліддя.

#### Запальні/імунні фактори

Головним недоліком теорії Sampson є неспроможність пояснити причину розвитку ЕМ у певної частини пацієнток (8%), оскільки доведено, що ретроградна менструація є фізіологічним процесом, який буває в багатьох жінок. Очевидно, що, окрім закиду крові в черевну порожнину, існують також інші фактори, які визначають розвиток захворювання.

Розглядаються дві можливі причини розвитку ЕМ: перша – наявність внутрішніх аномалій ектопічного ендометрія, які не дають можливості перитонеальному імунним клітинам виконати функцію фагоцитозу, друга – хвороба є наслідком зміненої функції макрофагів і природних клітин-кілерів, які не в змозі ліквідувати ендометріодні імплантати.

Перитонеальне середовище може викликати альтерацію в ектопічній тканині ендометрія у пацієнток із генетичною схильністю, таким чином сприяючи імплантації та вторгненню. Проте надлишок рефлюксного ендометрія може провокувати прозапальний процес і змінювати гормональний фон. Це призводить до змін ендометрія та сприяє метаплазії ціломічного епітелію, у якому вже відбулися зміни внаслідок перитонеального запалення. Деякі молекулярні зміни при ЕМ пов'язані з порушеннями ангиогенезу та регуляції апоптозу імунних та ектопічних клітин ендометрія.

У дослідженнях інших авторів підтверджується думка стосовно аутоімунного походження ЕМ, але ймовірно, що на прогресування захворювання у цих пацієнток впливають імунологічне порушення регуляції або імунологічна толерантність. Ембріотоксичність, яка була виявлена в сироватці крові та перитонеальній рідині безплідних жінок з ЕМ, скоріше за все, пов'язана з високим рівнем ІЛ-6, ІЛ-8 і НК-клітин у цих рідинах.

Вважається, що в більшості випадків мінімальні або м'які форми ЕМ є фізіологічним і тимчасовим процесом, який самоліквідується за допомогою цитолізу клітини ендометрія. Імунна відповідь та її наслідки, які викликані для усунення цих імплантатів (розрив лютеїнізованого фолікула, гіперпролактинемія, зміна моторики маткових труб і фагоцитоз гамет), а також зміни перитонеального середовища, можуть бути відповідальні за ЕМ, що пов'язаний із безпліддям.

Хвороба не прогресує в імунокомпетентних жінок, проявляючись тимчасовим безпліддям, яке схоже до такого в жінок з нез'ясованою субклінічною нефертильністю. Проте в інших випадках генетична або конституційна схильність та імунологічна толерантність до антигенів ендометрія (зниження НК-активності і Т-клітин енергії) призводять до прогресування ЕМ. Ця прогресія проявляється вузловими проникненнями і кістозними вогнищами з клінічними ознаками, які прогресують в більш важких стадіях. У цих випадках безпліддя викликане механічними факторами, такими як спайки, деформації матки або змінення якості ооцитів.

Для відновлення імунологічних порушень регуляції ми розробили кілька різних клінічних випробувань із використанням внутрішньокістозного рекомбінантного ІЛ-2 в якості імуномодуючого посередника у пацієнток з ЕМ, але отримані результати є непереконливими.

#### Стрес та місцева стероїдна модуляція

Останнім часом найбільш цікавими гіпотезами щодо етіопатогенезу ЕМ є такі,

Продовження на стор. 54.

П. Асьєн, І. Веласко, Університет Сан-Хуан, м. Аліканте, Іспанія

## Ендометріоз: хвороба, яка залишається загадкою

Продовження. Початок на стор. 52.

що пов'язані зі стресом, запаленням і місцевими гормональними змінами. Tagiverdian і соавт. запропонували концепцію поширення ендометрія в результаті порушення нейроендокринної імунної рівноваги у відповідь на високі рівні сприйнятого стресу, викликані головними клінічними симптомами ЕМ. Цей стрес спричиняє порочне коло, обтяжуючись перитонеальним запаленням і ангіогенезом, і, як наслідок, болем і безпліддям. Роль стероїдних гормонів у прогресуванні ЕМ також підкреслюється.

Нормальний еутопічний ендометрій експресує ізоформи А (PR-A) і В (PR-B) рецепторів прогестерону в секреторну фазу, прогестерон побічно індукуює 17β-гідроксистероїддегідрогенази тип 2 (17β-HSD-2), який перетворює естрадіол (E2) в естрон (E1), що призводить до апоптозу клітин ендометрія. У ектопічному ендометрії низький рівень PR-A, а PR-B і 17β-HSD-2 не виявляються. Як наслідок, відбувається накопичення E2, який, імовірно, індукуює проліферацію внутрішньоматкової тканини. Крім того, фермент ароматаза, який наявний в ектопічній тканині, синтезує E1, який далі перетворюється на E2 17β-HSD-1 (17β-HSD-1), тим самим сприяючи накопиченню E2. Крім того, E2 і прозапальні цитокіни активують COX-2, які експресують ЕМ. Ця активність стимулює поділ клітин і ангіогенез та інгібує апоптоз, таким чином, використання селективних інгібіторів циклооксигенази-2 може пригнічувати ріст імплантатів з антиангіогенним ефектом.

Інші зміни пов'язані з гормональною залежністю ектопічного ендометрія. Мова йде про експресію рецепторів естрогену і прогестерону або експресію аномальної P450 ароматази. Ферментативна активність призводить до конверсії циркулюючого андростендіона в естрон у цій тканині. Місцевий синтез естрогенів може сприяти зростанню ендометріодних імплантатів. Ми повідомили про присутність ароматази в ектопічному ендометрії в 70% пацієнок, у той час як вона була відсутня в еутопічному ендометрії. Ця ферментативна активність може регулюватися складною взаємодією перитонеальних макрофагів, які продукуються, як показано в досліді in vitro, IL-6, TNF-α або перитонеальною рідиною, що викликає збільшення активності захворювання, його тяжкості; болями в ділянці таза. Таким чином, інгібітори ароматази в поєднанні з аналогами гонадотропін-релізінг-гормона (ГнРГ) або оральними контрацептивами можуть бути наступним поколінням терапії ЕМ.

### Симптоми, клінічні форми і постановка

Найбільш поширеними симптомами ЕМ є дисменорея (під час і в кінці менструації), глибока диспареунія, хронічний тазовий біль і безпліддя (в 30% випадків). Інтенсивність симптомів може варіюватися від легкої до важкої, але це не завжди пов'язано із серйозністю захворювання.

Найбільш частою причиною консультацій є постійний біль в одній або обох клубових ямках, який часто посилюється в момент овуляції і відповідної візуалізації геморагії жовтого тіла. Інші пацієнтки потрапляють до відділення невідкладної

допомоги з причини раптового, гострого болю у животі під час або після менструації, що пов'язано з розривом ендометріоми і внаслідок цього подразненням очеревини. При адекватному зборі анамнезу пацієнтка, як правило, відзначає інші симптоми, такі як передменструальні кров'янисті виділення протягом 2-4 днів, головний біль, дратівливість, або передменструальний синдром. Однак оскільки ЕМ не завжди має чітко окреслені симптоми, верифікація діагнозу захворювання може відбуватися не тільки на основі клінічних ознак.

Згідно з іншими дослідженнями, ЕМ діагностується за допомогою лапароскопії у хворих з хронічним тазовим болем у 4-52% випадків. Тому, незважаючи на те що глибокий інфільтративний ЕМ корелює з болем, чіткого пояснення різних симптомів захворювання немає. Можливими причинами є геморагія жовтого тіла, ендометріодний розрив кісти, тканинна інфільтрація або подразнення чутливих нервів.

### На наш погляд є три клінічні форми ЕМ.

1. Перитонеальний ЕМ відповідає мінімальному або помірному ЕМ. Прогресування не характерне.

2. ЕМ кіст яєчників, характеризується наявністю ЕМ яєчників, які нефіксовані або злегка фіксовані до задньої сторони широкої зв'язки.

3. Інфільтративний і ретракційний ЕМ може не мати жодних симптомів, але призводить до загальної тазової блокади матки, кишкового та інфільтрації ректовагінальної перегородки. Цей тип ЕМ є найважчим та інвалідизуючим типом. Глибока аденоміозна інфільтрація задньої сторони матки може бути знайдена за допомогою трансвагінального УЗД.

Ми вивчили кореляцію між цими типами ЕМ і провели градацію його симптомів і методів обстеження, але результати не є остаточними.

Схема найбільш широко використовується для класифікації ступеня захворювання, є однією з тих, що застосовується Американським товариством репродуктивної медицини (ASRM), була переглянута у 1996 р. Ця система була створена для прогнозування результатів народжуваності і не корелює з більш загальними симптомами болю в області таза.

У 1987 р. Dmowski's порівняв стадійність ЕМ до оцінки пошкодження шкіри з системним червоним вовчаком. Помірні або тяжкі випадки розглядаються як реальні приклади ЕМ.

### Діагностика

ЕМ діагностується за допомогою анамнезу, клінічного обстеження, трансвагінального УЗД і аналізу крові. Необхідно враховувати дві важливі ознаки: виражену диспареунію і вогнища в порожнині Дугласа.

У ході візуального огляду в області зовнішніх статевих органів, промежини, пупка, а також у ділянці лапаротомного рубця можна спостерігати певні форми ЕМ. Вони мають вигляд синіх вузликів, які часто бувають щільними і болючими та збільшуються в розмірах під час менструації. За допомогою дзеркал подібні вузлики можна знайти на шийці матки або задній стінці піхви (пов'язані з ректовагінальним ЕМ). З метою діагностики може бути виконана біопсія вузлика.

Вогнища, які локалізовані на яєчниках, щільні болючі вогнища в крижово-маткових зв'язках, порожнині Дугласа, ретроцервікальній ділянці, можуть бути виявлені за допомогою ректального або вагінального огляду. Нерідко положення матки у малому тазу може мати суттєві відхилення, а її розмір може бути збільшений за рахунок аденоміозу/аденоміоми або асоційованої лейоміоми. У молодих пацієнток потрібно оцінити наявність галактореї або вад статевого розвитку.

Хоча ЕМ не має специфічного показника аналізу крові, з метою диференціальної діагностики кілька лабораторних показників можуть бути корисними. Так, загальний біохімічний аналіз крові дає можливість виключити інші запальні процеси або злоякісні пухлини. Хоча цей аналіз, як правило, нормальний при ЕМ, лікар, який оцінює результати досліджень, повинен звернути увагу на швидкість осідання еритроцитів і наявність пухлинних маркерів (особливо СА-125), які часто підвищені у цих пацієнтів.

Сьогодні ведуться дослідження щодо встановлення нових біомаркерів для ЕМ і пов'язаних з ним раком яєчників. Допоки не існує надійного неінвазивного біомаркера для клінічної діагностики ЕМ, але циркулюючі мікроРНК можуть виступати як біомаркери. Значні зусилля були вкладені в пошук менш інвазивних методів діагностики ЕМ. Попередні дослідження показали змінені рівні гена CALD1 (кодує кальдесмон-білок) при ЕМ.

Meola та співавт. співставляли експресію CALD1 і рівень кальдесмон-білка диференційно видозміненого ендометрія та ендометріодних вогнищ. Учені оцінювали ефективність гена CALD1 і кальдесмон-білка в якості потенційних біомаркерів для ЕМ. Кальдесмон-білок наявний в ендометрії пацієнок з ЕМ і без ЕМ з 95% чутливістю (100% специфічність) і 100% чутливістю (100% специфічність) для м'яких форм ЕМ в проліферативній фазі менструального циклу відповідно. У секреторну фазу м'яка форма ЕМ була виявлена з 90% чутливістю і 93,3% специфічністю. Тому кальдесмон-білок є можливим предиктором ендометрія регуляції у хворих на ЕМ, але перспективні дослідження необхідно продовжувати для підтвердження потенціалу кальдесмон-білка як ексклюзивного біомаркера захворювання.

Ми не вважаємо, що рання діагностика ЕМ є суттєвою. Незважаючи на те що, на думку деяких авторів, для вирішення проблеми ЕМ можуть бути корисними заходи первинної профілактики, враховуючи, що ефективного лікування ЕМ на сьогодні немає, інвазивні діагностичні зусилля (наприклад, лапароскопія) не будуть виправданими у випадках м'якої форми захворювання.

На практиці діагностувати ЕМ не так легко через його мінливості в симптоматиці, наявності аномічного та клінічного паралелізму. Досвід показує, що організація діагностики в медичному офісі допомагає у верифікації діагнозу ЕМ більше, ніж традиційно вважалося. ЕМ легко діагностувати за допомогою трансвагінального УЗД та аналізу крові. Глибокий ЕМ часто підтверджується наявністю болючості піхви, прямої кишки, порожнини Дугласа, ректовагінальної перегородки або крижово-маткової зв'язки. Корисним інструментом для оцінки тяжкості симптомів є візуально-аналогова шкала для ЕМ, яка включає в себе симптоми дисменореї, диспареунії і хронічного тазового болю та оцінюється за 10-бальною шкалою.

Кілька прикладів складних діагнозів ЕМ. Пацієнтці поставлено діагноз двостороннього ЕМ яєчників і інфільтруючого

ЕМ, аденоміозу, ЕМ сигмовидної кишки через п'ять років після лапаротомії, лікування запалення захворювання тазових органів. Інша пацієнтка з повторними геморагічними асцитами і важкою анемією. Дивно, але асцит зазвичай виникає при великих ендометріомах, що кровоточать. Подібні випадки опубліковані в гастроентерологічних журналах.

### Лікування ЕМ

Терапія ЕМ включає призначення гормональних препаратів (протизаплідних таблеток, медроксипрогестерону, даназолу, гестринону, аналогів ГнРГ або левоноргестрелу ВМС), хірургічне втручання (лапаротомія або лапароскопія) або комбіновані методи лікування.

Медичні процедури показали обмежену ефективність і можуть негативно впливати на фертильність як під час лікування, так і після. Гістеректомія з двобічною аднексектомією є єдиним хірургічним методом, що виліковує захворювання. Однак вона є небажаною або протипоказаною у молодих жінок. Ефективність консервативної хірургії (лапаротомія, лапароскопія), яка, як правило, використовується для ведення цих пацієнок і часто поєднується з гормональною терапією, також є недостовірною.

Використання гормонів ґрунтується на доказах, що ектопічний ендометрій модулюється статевими гормонами. Поточне гормональне ведення ЕМ ґрунтується на двох основних механізмах дії: ятрогенна менопауза для створення гормонального клімату гіпоестрогенії для зменшення тропізму ендометріодних уражень (агоністи ГнРГ, антагоністи ГнРГ та інгібітори ароматази); псевдовагітність, яка створюється для псевдоцидуалізації ендометрія (прогестини, внутрішньоматкова левоноргестрел-релізінг система – LNG-ВМС), внутрішньоматковий або вагінальний даназол і естроген-прогестинові комбінації).

Поточні терапевтичні підходи для лікування ЕМ орієнтовані насамперед на зниження у жінок болю і зменшення випадків безпліддя. Ці підходи включають в себе ведення безсимптомних пацієнок і медичні або хірургічні втручання для пацієнок із симптомами. На жаль, хірургічне видалення або медичне пригнічення ендометріодних імплантатів часто дає тільки тимчасове полегшення, що пов'язано з рецидивуючим характером захворювання у випадку, якщо радикальну операцію не виконано. Вибір терапії залежить від потенціалу малігнізації та віку пацієнтки, рівня безпліддя, уражених органів, тяжкості симптомів або пов'язаної з ними патології органів малого таза.

Недавній прогрес у розумінні патогенезу ЕМ привів до розробки нових лікарських засобів, які впливають на запалення, ангіогенез, імунітет та гормональну регуляцію. Ці нові препарати здатні інгібувати ЕМ або є альтернативними варіантами неінвазивних методів для ведення цього захворювання. У кількох дослідженнях було розглянуто терапію на основі імуномодуляторів, таких як IL-2, анти-ФНП або пентоксифілін. Крім того, були запропоновані препарати, пригнічуючі ферменти ароматазу, COX-2 або ангіогенез, в якості ефективних терапевтичних агентів для ЕМ. На сьогоднішній день наша група проводить клінічні дослідження у пацієнок з ЕМ, які отримують пероральні інгібітори ароматази (анастрозол) з LNG-ВМС. Попередні результати не є остаточними.

Незважаючи на високий рівень захворюваності, хірургічне висічення глибокого ЕМ, інфільтруючого кишечника (сегментарна резекція кишечника), стало

популярним методом лікування, що у значній мірі пов'язано з удосконаленням метода оперативної лапароскопії. Результати великої кількості досліджень свідчать про численні випадки, в яких було виконано лапароскопічну сегментарну резекцію кишечника, на жаль, клінічна причина або показання до проведення втручання часто погано документовані. Деякі автори досліджень проаналізували якість життя пацієнток, які перенесли лапароскопічну резекцію товстої кишки, у порівнянні з тими, у яких не було проведено резекції кишечника. Хоча якість життя покращилася у більшості пацієнток, які лікувалися з коло ректальною резекцією, досі не зрозуміло, чи може аналогічне оздоровлення бути досягнуто за допомогою менш агресивної операції.

Таким чином, оперативне лікування ЕМ, яке включає резекцію кишечника, рідко виправдане. На наш погляд, багатьом пацієнткам з ЕМ ректовагінального перегородки доцільно уникати хірургічного видалення цих ушкоджень, обмежуючись призначенням протизаплідних таблеток у низьких дозах, антипрогестинів та інгібіторів ароматази. Крім того, гістеректомія і двостороннє видалення придатків матки без резекції кишечника забезпечує дуже хороші результати, тоді як клінічні ефекти при висіченні проникаючого ЕМ не є достовірними. Тому дуже важливо, аби пацієнтки мали точну інформацію про переваги та ризики того чи іншого методу лікування.

Нещодавно у публікації ми повідомляли про клінічні результати, що спостерігалися в 42 пацієнток із глибоко проникним і ректовагінальним або колоректальним ЕМ, які не піддавались хірургії кишечника. Згідно з нашими даними, пацієнтки, яким проведено тільки гістеректомію та двостороннє видалення

придатків матки, продемонстрували відмінні клінічні результати без будь-яких рецидивів, незважаючи на тривалу гормональну замісну терапію.

#### Зв'язок між ЕМ і раком яєчників

Ще один суперечливий аспект стосовно ЕМ – зв'язок цієї патології з раком яєчників. Уперше цей взаємозв'язок описав Sampson, і його критерії були використані для виявлення злоякісних пухлин, які виникають при ЕМ. Scott також встановив злоякісну трансформацію або перехід в доброякісний ЕМ яєчників. Велика кількість публікацій підтверджують патогенетичний зв'язок ЕМ із раком яєчників, особливо в гістологічних підтипах світлоклітинної карциноми та ендометріодної аденокарциноми.

Атиповий ЕМ був описаний як попередній вогнища, що можуть призвести до певних видів раку яєчників. Крім того, ЕМ, що викликаний запаленням та авто- і паракринним синтезом статевих стероїдних гормонів, може сприяти генезі пухлин яєчників, тому що ці зміни забезпечують мікросередовище, яке сприяє накопиченню генетичних змін і пов'язаних з ЕМ злоякісних пухлин. Ці умови викликають патофізіологічні зміни, які починаються з атипової проліферації епітелію (атиповий ЕМ і метаплазія) з наступним утворенням чітко окреслених пухлин із подальшою трансформацією в рак яєчників.

Наразі серед запропонованих теорій, які стосуються етіології, факторів захисту та ризику, а також загальних патогенетичних механізмів, не продемонстровано взаємозв'язку між ЕМ та раком яєчників.

Наша група провела обсерваційне дослідження у пацієнток (n=202) з епітеліальними пухлинами яєчників (ЕПЯ) у порівнянні з іншою когортою пацієнток (n=202) із вираженими формами ЕМ.

Наші результати показали, що пацієнтки з ЕМ були значно молодшими, ніж хворі, які мали пухлини з окресленими контурами або злоякісними пухлинами. Пацієнтки з ендометріоз-асоційованими ЕПЯ були, як правило, молодші, ніж хворі із злоякісними пухлинами яєчників без ЕМ. Крім того, більшість пацієнток з ЕПЯ мали в анамнезі повторні пологи (63,9%), тоді як більшість жінок, які страждають на ЕМ, – одні пологи (65%). У 65% пацієнток із злоякісними пухлинами були стадії III/IV, у 47% пацієнток з ендометріоз-асоційованими ЕПЯ була стадія I, і у 40% пацієнток були стадії III/IV.

У пацієнток з пухлинами з обмеженим контуром ЕМ зустрічається в 10% випадків. У злоякісних пухлинах ендометріоз-асоційовані ендометріодні та світлі клітини, які є у понад 40% пацієнток, контрастують із відсутністю зв'язку з іншими злоякісними клітинами. Інші цікаві результати цього дослідження: ендометріальна карцинома спостерігалася в 5,4% пацієнток з ЕПЯ; рак грудної залози діагностовано у 5,9% жінок з ЕПЯ в порівнянні з 0,5% хворих на ЕМ. Таким чином, ми виявили істотний зв'язок між ЕМ (у тому числі атиповими формами) та ендометріодними і світлоклітинними карциномами, але не з іншими гістологічними типами ЕПЯ. ЕПЯ також були пов'язані з ендометріальною карциномою та карциномою грудної залози.

Злоякісна трансформація ЕМ є рідкісним, але відомим ускладненням захворювання. Ектопічний ендометрій сприяє виникненню місцевої запальної реакції з активацією макрофагів і цитокінів, які можуть мати загальний негативний вплив на регулювання проліферації, що призводить до передракових змін або в ектопічному ендометрії або власне імплантації. Перехід від легкого до атипового ЕМ

спостерігається в 1-2% випадків нормальної ендометріодної тканини, в той час як атиповий ЕМ вважається передраковим захворюванням і стійко асоціюється з ендометріоз-асоційованим раком яєчників. ЕПЯ і прилеглі патології ендометрія показали загальні генетичні зміни, такі як PTEN, p53, і VCL генні мутації, що свідчить про можливий спектр злоякісного генетичного переходу.

Рак яєчників може виникнути внаслідок ендометріому. Окрім того, можна визначити перехідний спектр від доброякісного ЕМ до інвазивного захворювання в межах тієї ж тканини яєчників, як показано в дослідженні Wei і співавт. Однак найбільш часта знахідка – зв'язок між раком яєчників і ЕМ у в постменопаузі. Прикладом може бути один із наших клінічних випадків. У 72-річної жінки було діагностовано змішану серозну ендометріодну карциному на лівому яєчнику з лютеїнізацією строми (стадія IIIc). У неї також був ЕМ на правому яєчнику і сальнику, аденоміоз, лейоміома та гіперплазія ендометрія. Поки що невідомо, чи була основна карцинома викликана попереднім існуванням ЕМ, який розвинувся до ендометріодної карциноми з лютеїнізацією строми чи ендометріодної карциноми з гормонпродукуючою функцією строми вже існуючого ЕМ. Wei та співавт. підтримують перший сценарій, хоча також може статися другий. Ще в одному клінічному випадку показано первинний плоскоклітинний рак яєчника, який був пов'язаний з ЕМ. Наразі взаємозв'язок між ЕМ і яєчниками не доведено.

<http://www.hindawi.com/isrn/obgyn/2013/242149/>

Скорочений переклад **Анатолія Якименка**

# Здоров'я України<sup>®</sup>

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті  
**www.health-ua.com**

повна версія всіх номерів  
медичної газети  
«Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні номери



Архів з 2003 року

Н.Ю. Осовська, д.м.н., професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

# Складні питання тривалого лікування серцево-судинних захворювань у вагітних



Н.Ю. Осовська

**Серцево-судинні захворювання (ССЗ) у вагітних жінок посідають перше місце серед усієї екстрагенітальної патології. Частота виявлення хвороб серця у них коливається від 0,4 до 14%. Складність діагностики та лікування захворювань серцево-судинної системи (ССС) у вагітних полягає в тому, що фізіологічні гестаційні зміни гемодинамічних, гормональних, метаболічних та інших процесів можуть стати причиною декомпенсації серцево-судинної патології. Коли терапія вагітних становить суто хірургічну проблему, полягає у збереженні життя жінки і проводиться за життєвими показаннями, вагітність та стан плода відходять на другий план. У разі тривалого медикаментозного лікування вагітних, особливо із ССЗ, стан здоров'я жінки й безпека плода – на першому плані, що й є основною стратегією терапії вагітних. Серцево-судинні препарати мають великі обмеження для застосування у вагітних через токсичну й тератогенну дію на плід, а також через системні зміни з порушенням плацентарного кровотоку, тому вибір і комбінації лікарських засобів є основною проблемою як кардіолога і сімейного лікаря, так і акушера-гінеколога.**

Останнім часом кількість вагітних і породіль, які страждають на ССЗ, збільшилася. Це пояснюється ранньою діагностикою захворювань серця, розширенням показань до збереження вагітності, збільшенням групи жінок, оперованих з приводу переважно набутих та вроджених вад серця.

Проте сьогодні не існує узгоджених рекомендацій щодо лікування вагітних, наприклад, з серцевою недостатністю. Майже всі лікарські засоби із будь-яким впливом на серцево-судинну систему протипоказані у І триместрі вагітності, 2/3 засобів – взагалі не рекомендуються за вагітності. Отже, ця стаття – це спроба узагальнити існуючі рекомендації й накопичений клінічний досвід щодо лікування вагітних з різними серцево-судинними захворюваннями.

Найбільш суттєві зміни гестація викликає саме в ССС, причому ситуація динамічно змінюється в кожному триместрі вагітності. Основні зміни гемодинаміки пов'язані зі збільшенням маси тіла за рахунок зростання матки і плаценти, маси плода, посиленням обміну речовин, розвитком фізіологічної гіперволемії, формуванням матково-плацентарного кровотоку.

Найбільш важливим гемодинамічним зсувом під час вагітності є збільшення ударного об'єму, яке у стані спокою є максимальним і становить 30-45% від величини, яка була до вагітності. Зростання цього показника відбувається вже в початковій терміні гестації – на 4-8-му тижні й сягає максимуму на 26-32-му тижні.

Під час вагітності розвивається фізіологічна тахікардія – частота серцевих скорочень (ЧСС) до кінця терміну гестації збільшується на 15-30 уд./хв. Відбувається зниження загального периферичного опору судин (ЗПОС) у середньому на 12-34%, і в міру наростання ударного об'єму збільшується хвилиний об'єм серця, який досягає максимуму – 33-50% від початкового рівня на 26-32-му тижні гестації.

З перших тижнів вагітності і до кінця І триместру знижується артеріальний тиск (АТ) – систолічний на 10-15 мм рт. ст., діастолічний на 5-15 мм рт. ст. У ІІ триместрі АТ залишається стабільним, у ІІІ – підвищується, досягаючи до моменту пологів рівня АТ до вагітності, а в багатьох випадках, перевищує його на 10-15 мм рт. ст.

У період гестації розвивається фізіологічна гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) – маса міокарда зростає до кінця ІІІ триместру на 10-30% і після пологів швидко повертається до вихідного рівня (упродовж 1-2 місяців).

Об'єм циркулюючої крові (ОЦК) збільшується вже в І триместрі вагітності і досягає максимуму до 29-36 тижнів. У пологах зміни ОЦК зазвичай відсутні, але він помітно знижується (на 10-15%) у ранньому післяпологовому періоді. Через різке виключення матково-плацентарного кровотоку й усунення здавленості нижньої порожнистої вени відразу після народження плода відбувається швидке збільшення ОЦК, яке хворе серце не завжди може компенсувати зростанням серцевого викиду.

Значно збільшуються основний обмін і споживання кисню, які перед пологами перевищують вихідні рівні на 15-30%. Це пов'язано зі зростанням метаболічних потреб плода і матері та навантаженням на ССС. На самому початку пологів споживання кисню збільшується на 25-30%, у другому періоді – на 70-85%, на висоті потуг – на 125-155%. Різке зростання споживання кисню під час пологів і в ранньому післяпологовому періоді є значущим фактором ризику для породіль із захворюваннями ССС. У ранньому післяпологовому періоді робота лівого шлуночка (ЛШ) наближається до такої, що була в кінці терміну вагітності. Завдяки зростаючому притоку крові до серця, зменшенню розмірів матки, підвищенню в'язкості крові знову посилюється робота серця на 3-4-ту добу після пологів. Усе це може загрожувати жінці із ССЗ розвитком декомпенсації кровообігу перед пологами, у пологах і після них.

Виходячи з вищеперерахованих даних про зміни гемодинаміки, виділяють періоди вагітності, упродовж яких найчастіше відбувається загострення й декомпенсація практично всіх ССЗ. Саме в ці періоди вагітні з порушеннями гемодинаміки або із загрозою таких станів на тлі ССЗ підлягають стаціонарному обстеженню й лікуванню з визначенням тактики подальшого ведення вагітності.

**Початок вагітності – 16 тижнів.** У цей термін найбільш часто загострюється ревмокардит, дає про себе знати артеріальна гіпертензія (АГ).

**26-32 тижня.** Максимальні гемодинамічні навантаження, збільшення ОЦК, хвилиного об'єму серця, зниження гемоглобіну, пік гестаційної АГ, декомпенсація вад серця та хронічної серцевої недостатності (ХСН).

**35 тижнів – початок пологів.** Збільшення маси тіла, утруднення легеневого кровообігу через високий рівень стояння дна матки, декомпенсація вад серця, набряк легень через підвищення АТ.

**Початок пологів – народження плода.** Підвищення АТ, збільшення систолічного і хвилиного об'єму серця, ризик тромбоемболії.

**Ранній післяпологовий період.** Можливі післяпологові колапси через різкі зміни внутрішньочеревного і внутрішньоматкового тиску, венозні тромбози, загострення ХСН будь-якого генезу.

Найчастішою кардіоваскулярною причиною госпіталізації вагітних є АГ. До того ж, АГ спричиняє інвалідизацію жінок і материнську смертність, а також дитячу перинатальну захворюваність і смертність. Тому АГ у період вагітності розглядається як незалежний фактор ризику ССЗ й ускладнень. Такі жінки мають бути під пильним наглядом як кардіолога і сімейного лікаря, так і акушера-гінеколога.

Згідно з рекомендаціями ESH/ESC-2013 щодо лікування АГ у вагітних виділяють:

1. АГ, що передувала вагітності або виникла до 20 тижнів гестації і триває більше 42 днів після пологів.

2. Гестаційну АГ:

– АГ без протеїнурії, що виникла після 20 тижнів вагітності і зникає в межах 42 днів після пологів;

– прееклампсію – гестаційну АГ, пов'язану із значимою протеїнурією (більше 300 або 500 мг/добу, або ++ чи більше);

– поєднану прееклампсію АГ, що передувала вагітності в поєднанні з гестаційною АГ з протеїнурією;

– еклампсію – судомний напад (напади) у жінки з прееклампсією;

– гіпертензію неуточнену – виявлену після 20 тижнів вагітності і не підтверджену попередніми вимірюваннями АТ.

Гіпертензію, пов'язану з вагітністю, діагностують й оцінюють за ступенем підвищення переважно діастолічного АТ, який більше характеризує периферичний судинний опір і є менш варіабельним, ніж систолічний АТ.

АГ вагітних характеризується підвищенням систолічного АТ на 25 мм рт. ст. і більше та/або діастолічного АТ – на 15 мм рт. ст. і більше порівняно з АТ до 20-го тижня гестації або АТ >140/90 мм рт. ст. З практичної точки зору, небезпечна не величина АТ, а його різкі коливання. При швидкому зниженні діастолічного АТ (менше 80 мм рт. ст.) у вагітних з високою АГ розвивається загроза загибелі плода і матково-плацентарної апоплексії.

У разі лікування вагітних жінок необхідно дотримуватися принципу мінімально необхідного втручання. На сьогодні немає жодного гіпотензивного препарату, безпечного для вагітних. Більшість відомих ліків мало вивчені через неетичність проведення багатоцентрових досліджень у вагітних, тому досвід прийому антигіпертензивних препаратів носить більше збірний уривчастий, ніж науково обґрунтований характер.

У І триместрі, коли плід надзвичайно чутливий до будь-яких зовнішніх впливів, за І ступеня підвищення АТ призначення гіпотензивних препаратів не обґрунтоване. Рекомендовані седативні фітопрепарати, препарати магнію, легкі спазмолітики (бендазол, папаверину гідрохлорид). Винятком є хворі з тяжкою АГ та жінки, що погано переносять будь-які підвищення АТ, а такі вагітні становлять 10-15% незалежно від віку.

Антигіпертензивну терапію доцільно проводити у разі підвищення АТ до 150-160/100 мм рт. ст. і більше. Препаратом вибору з точки зору безпеки плода є метилдопа (250-1000 мг на добу).

Серед усіх груп антигіпертензивних препаратів відносно безпечними є антагоністи кальцію: у вагітних переважно застосовують ретардовані форми ніфедипіну 10-20 мг 1-2 рази та верапаміл 40-80 мг 2-3 рази на добу. Перспективним препаратом є амлодіпін, який доцільно використовувати в дозі 5-7,5 мг 1-2 рази на добу під контролем гемодинамічного профілю та ЧСС, хоча в національних рекомендаціях він не відмічений. Для швидкого зменшення АТ доцільним є прийом короткотривалого ніфедипіну в таблетках або в розчині.

Неодностанне ставлення лікарів до групи β-адреноблокаторів. β-Адреноблокатори

без α-адреноблокуючого ефекту у вагітних довго використовувати не варто. Вони не мають тератогенного впливу, але знижують ударний об'єм, ЧСС й у разі тривалого застосування підвищують ЗПОС, збільшують тонус матки. Перевагу слід надавати селективним бета-адреноблокаторам у невеликих дозах. У першому триместрі вони протипоказані.

У випадках, коли необхідно швидко знизити АТ, або у разі неефективності метилдопи використовують клонідин. Він діє швидко (через 0,5-1 год), але нетривало (4-8 год). Недоцільно призначати діуретики (фуросемід і торасемід) на тривалий час (зменшують об'єм циркулюючої крові).

**Протипоказано використання в будь-який термін вагітності інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністів ангіотензинових рецепторів, резерпін.**

Інгібітори АПФ спричиняють маловоддя, затримку росту плода, контрактури кінцівок, деформацію обличчя, гіпоплазію легень, інколи антенатальну загибель плода. Препарати цієї групи більш небезпечні у другій половині вагітності, тому якщо хвора завагітніла, приймаючи інгібітор АПФ, і продовжувала лікування в І триместрі, ризик ушкодження дитини низький і питання про переривання вагітності не ставлять. БРА виявили такі самі негативні дії на плід, що й інгібітори АПФ, клінічного досвіду їхнього застосування немає.

При гіпертонічних кризах у вагітних перевагу має прийом 10-20 мг ніфедипіну, іноді доводиться вдаватися до парентерального застосування клонідину, фуросеміду й торасеміду. Несистемний прийом цих препаратів під час вагітності (лише у разі кризів) не є токсичним для плода, хоча може викликати зменшення як АТ у вагітних, так і плацентарного кровотоку з гострою гіпоксією плода.

Застосування у вагітних з ризиком серцево-судинних ускладнень (АГ, вад серця, аритмії тощо) малих доз аспірину (50-75 мг на добу), починаючи з кінця І триместру вагітності, може поліпшувати прогноз як для матері, так і для плода. Аспірин у наведених дозах нетоксичний і досить безпечний.

**Клінічний випадок**

У хворої, 33 роки, з гіпертонічною хворобою І стадії в анамнезі на 10-му тижні вагітності виникло підвищення АТ до 160/100 мм рт. ст. з головним болем у потилиці та запамороченням. Хвора звернулася до сімейного лікаря, який дав їй 2 краплі короткотривалого ніфедипіну та запропонував полежати на кушетці в кабінеті для спостереження за її станом. Через 35-40 хв АТ знизився до 140/90 мм рт. ст., головний біль значно зменшився. Подібний стан повторився через 3 дні, з'явилася тахікардія (ЧСС у спокої 86-90/хв), АТ не знижувався <140/90 мм рт. ст. Лікарем було призначено верапаміл 40 мг 3 рази на добу. Через тиждень прийому АТ знизився до 120/70 мм рт. ст., ЧСС у спокої – 65-70/хв. Хвора залишилася під наглядом сімейного лікаря та акушера-гінеколога.

Іншим складним для вирішення питанням у вагітних є наявність ревматизму і вад серця, хоча лікування ревматичного процесу й декомпенсації вади серця потрібно розглядати окремо.

У вагітних ревматизм спостерігається в 23-63%, причому загострення його виникає в 25% випадків, частіше всього в перші 3 і в останні 2 місяці вагітності, а також протягом першого року після пологів. Слід зазначити, що декомпенсація наявних набутих вад серця мало пов'язана із загостренням самого ревматичного процесу та відбувається набагато рідше, ніж загострення ревматизму. Активний ревматизм під час вагітності значно погіршує саме акушерський анамнез. Загострення вогнищевої інфекції, гострі респіраторні захворювання у вагітних з ревматичними вадами серця можуть сприяти загостренню ревматизму, тому мають активно попереджуватися.

Критичні періоди загострення ревматизму: від початку вагітності – до 14 тижнів, 20-32 тижні і післяпологовий період. Протирецидивне лікування (вторинна профілактика) доцільно приурочувати до критичних термінів. Вагітним жінкам, які перенесли ревматизм або мають активні його прояви, біцилін-5 призначається з 8-10-го тижня гестації і до пологів. Тривалість профілактики в післяпологовому періоді залежить від активності особливостей перебігу ревматичного процесу і становить не менше 3 місяців.

Одночасно із здійсненням вторинної профілактики хворим на ревматизм у разі приєднання гострих респіраторних інфекцій, ангіні, фарингіту рекомендується проведення поточної антибіотикопрофілактики. Перевага надається амоксициліну, макролідом і цефалоспорином у середньотерапевтичних дозах.

Згідно з рекомендаціями ESC (2013) серед вагітних з вадами серця виділяють дві групи ризику.

До групи високого ризику відносять пацієнток з ХСН III-IV функціонального класу згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця незалежно від причини захворювання.

Найчастіше це вроджені вади серця, що супроводжуються легеневою гіпертензією («сині» вади): важкі дефекти перегородок, тетрада, пентада Фалло тощо (материнська смертність досягає 30-50%). Неприятливий прогноз за цих станів визначається загрозливим для життя зростанням легеневого судинного опору. Набуті вади серця – мітральний стеноз вище 2 ступеня, недостатність мітрального клапану 3-4 ступеня або комбіновані вади з такими перевагами також відносять до групи високого ризику.

У групу високого ризику входять також пацієнтки з тяжкою обструкцією вихідного тракту ЛШ. Постійний опір у виносному тракці ЛШ за такого захворювання не забезпечує потребу в збільшенні серцевого викиду, зумовленого високим ОЦК, характерним для вагітності. Це може призвести до небажаного зростання тиску в ЛШ і легеневої капіляри, до зниження серцевого викиду і застою крові в малому колі кровообігу. До таких вад відносять субаортальний стеноз та стеноз антагоністів кальцію 3 ступеня й вище.

До групи низького ризику відносяться вагітні з невеликими або середніми шунтами міжпередсердної та міжшлуночкової перегородок і без легеневої гіпертензії або з такою 1 ступеня, пацієнтки з недостатністю мітрального й аортального клапанів 1-2 ступенів. За таких вад серця під час вагітності декомпенсації серцевої діяльності не відбувається внаслідок зниження ЗПОС. Пацієнтки з незначною або середньою обструкцією вихідного тракту ЛШ також добре переносять вагітність. Навіть середньоважка обструкція вихідного тракту правого шлуночка (стеноз легеневої артерії 2 ступеня) добре переноситься і лише зрідка вимагає втручання під час вагітності.

У наш час можливість народити з'явилася у багатьох жінок, які перенесли операцію

на серці. Відновлювальний період після такої операції займає, як правило, рік. Тому саме через рік можна планувати вагітність за відсутності протипоказань (несприятливий результат операції, розвиток захворювань, що ускладнюють післяопераційну реабілітацію і знижують ефект від операції).

У разі відсутності ефекту від медикаментозної терапії операцію на серці проводять після 26-го тижня вагітності, якщо не передбачається штучний кровообіг (комісуротомія, зондове закриття дефектів перегородок тощо).

Госпіталізація вагітної із захворюванням серця залежно від ступеня ризику здійснюється у плановому порядку 1-3 рази: у I триместрі, при III і IV ступені ризику для вирішення питання переривання вагітності в умовах кваліфікованого мультидисциплінарного забезпечення (за згоди вагітної); у термін 26-32 тижні – для контролю та забезпечення компенсації кровообігу; у пізній термін вагітності при будь-якому ступені ризику для підготовки і проведення розродження в умовах кваліфікованого мультидисциплінарного забезпечення.

Основне медикаментозне лікування у жінок з вадами серця, як і з іншою серцевою патологією, направлено на корекцію трьох основних кардіологічних синдромів – ХСН, аритмії та тромбоемболії (синдром АГ було розглянуто окремо). Показання до призначення та склад лікарських засобів визначає кардіолог. Лікування проводиться згідно з загальноприйнятими рекомендаціями з певними обмеженнями.

Вагітним строго протипоказані непрямі антикоагулянти – антагоністи вітаміну К (варфарин) та аміодарон. Але, попри несприятливу дію непрямих антикоагулянтів на плід, їх обов'язково застосовують для постійної антикоагулянтної терапії у вагітних зі штучними клапанами серця, підтримуючи міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) 2,5-3,0 або протромбіновий індекс 50-60%.

Непрямі антикоагулянти – похідні кумарину – є тератогенами і в разі застосування в період між 6-м і 9-м тижнем вагітності спричиняють тяжкий специфічний симптомокомплекс – кумаринову (варфаринову) ембріопатію (гіпоплазія носа, атрезія хоан, хондродисплазія, атрезія зорових нервів, гідроцефалія, розумова відсталість). Вони легко проникають крізь плаценту, накопичуються в організмі плода і можуть призводити до внутрішньочерепних крововиливів у новонароджених.

Аміодарон у разі тривалого застосування може спричинити тяжку дисфункцію щитоподібної залози у новонародженого (найчастіше – гіпотиреоз, рідше – гіпертиреоз, зоб).

#### Клінічний випадок

У вагітної Н., 23 роки, прооперованої 10 років тому с приводу дефекту міжшлуночкової перегородки, на 26-му тижні першої вагітності виник пароксизм суправентрикулярної тахікардії без суттєвих змін гемодинаміки. Вагітну було госпіталізовано у кардіологічне відділення для дообстеження й вирішення питання подальшої тактики лікування. Ехокардіографічне дослідження ознак рещунтування дефекту й легеневої гіпертензії не виявило. Сублінгвальний прийом пропранололу 40 мг через 30 хв призвів до купування пароксизму, проте залишилася синусова тахікардія. Пацієнтці призначено прийом небіволулу 2,5 мг на добу з подальшим спостереженням МНВ 1 раз на 2 тижні.

Досвіду застосування у період вагітності торацеміду немає, калійзберігаючі діуретики (спіронолактон) протипоказані.

Тривалий прийом сечогінних засобів може призводити до гіпокаліємії та істотного зниження плацентарної перфузії.

Вагітним із гемодинамічно стабільною хронічною систолічною серцевою недостатністю може бути призначений β-адреноблокатор. Найчастіше застосовують бісопролол, карведилол і небіволулу, про що

вже було відмічено в контексті лікування АГ. Терапію починають з мінімальної дози і поступово підвищують її кожні 2 тижні до такої, що не викликає гіпотензію та/чи брадикардію (за загальноприйнятими рекомендаціями).

Лікування при аритмії у період вагітності та пологів загалом не відрізняється від такого поза вагітністю. Проте частка терапевтичних невдач й ризик токсичних ефектів антиаритмічних засобів у вагітних вищі. Тому призначення цих медикаментів має відбуватися за суворими показаннями, а контроль під час проведення лікування має бути максимально ретельним.

Електрична кардіоверсія й дефібриляція у період вагітності не протипоказані.

Антикоагулянтна терапія у період вагітності може проводитися у постійному режимі (штучні механічні клапани серця, постійна форма фібриляції передсердь – ФП) або впродовж певного періоду (пароксизм ФП, що триває понад 48 год, нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда, дилатаційна кардіоміопатія тощо).

Безпечними для плода є стандартний гепарин та низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, надропарин, дальтепарин), які можна застосовувати без обмежень у будь-які терміни вагітності. Побічними ефектами гепарину в разі тривалого застосування є тромбоцитопенія й остеопороз у матері.

Певні уточнення потрібні з приводу лікування тахікардії та екстрасистолії у вагітних.

Екстрасистолія як надшлуночкова, так і шлуночкова без очевидної кардіальної патології, як правило, перебігає безсимптомно і визначається тільки у разі планової реєстрації ЕКГ. Однак у частини пацієнток екстрасистолія може проявлятися відчуттям перебоїв у роботі серця, дискомфортом у грудній клітці, тривогою. Призначення в якості антиаритмічної терапії β-адреноблокаторів показано в рідкісних випадках поганої суб'єктивної переносимості шлуночкової екстрасистолії. Перевага надається карведилолу, метопрололу й небіволулу, іноді можливим є використання бісопрололу.

Вагітність може спровокувати розвиток надшлуночкових тахікардій (НШТ) і спричинити почастішання раніше відмічених епізодів. Як правило, вони пов'язані з наявністю додаткових шляхів проведення. У пацієнток з частими пароксизмами тахікардій з вузькими комплексами QRS (НШТ) рекомендується призначення профілактичної антиаритмічної терапії. Найбільш суттєвий досвід застосування в якості профілактичного антиаритмічного засобу є у дигоксину, і він розглядається найбільш безпечним під час вагітності (клас рекомендацій I, рівень доказів C). Можливе використання верапамілу, β-адреноблокаторів, наприклад пропранололу (IIa, B) і метопрололу (I, B), які також розглядаються як безпечні засоби, але не в I триместрі вагітності. Іноді під час їх прийому спостерігаються побічні ефекти у плода: брадикардія, гіпоглікемія, передчасні пологи і метаболічні зміни.

Якщо ці препарати неефективні, доцільно призначення соталолу (IIa, C) і пропранололу (IIb, C). Указані препарати відносно безпечні в разі призначення їх переважно в III триместрі вагітності.

Основною аритмологічною проблемою у вагітних є ФП. Вона може бути представлена первинною формою за відсутності органічної патології серця і вторинною, пов'язаною з будь-яким захворюванням серця (вроджені й набуті вади серця, тиреотоксикоз тощо). Короткі, асимптомні (малосимптомні) пароксизми ФП не вимагають антиаритмічного лікування. Профілактична антиаритмічна терапія може знадобитися при стійких, рецидивуючих, симптомних нападах аритмії. Купування пароксизму ФП проводиться за такими самими рекомендаціями, що й у невагітних. Постійний аритмологічний контроль зі стратегії «ЧСС-контроль» має певні відмінності. Згідно з рекомендаціями

ACC/ANA/ESC (2006) для зниження ЧСС у вагітних з ФП використовуються дигоксин, β-адреноблокатори або верапаміл. За відсутності ефекту від монотерапії для зменшення частоти скорочення шлуночків можна призначити комбінацію *per os* дигоксину з β-адреноблокатором або недигідропіридиноним антагоністом кальцію (верапаміл, дилтіазем).

Профілактика тромбоемболічних ускладнень у вагітних з ФП проводиться за загальними принципами (з урахуванням ризику розвитку), докладно описаними в рекомендації ACC/ANA/ESC (2006), з урахуванням істотних обмежень для використання варфарину.

#### Клінічний випадок

Вагітна, 38 років (друга вагітність, термін 4-5 тижнів), звернулася на прийом до кардіолога з приводу корекції терапії. У пацієнтки спостерігається ФП (постійна форма) на тлі протезованого мітрального клапану. На терапії варфарином 2,5 мг знаходиться 6 років після операції. Вагітність планує зберегти, про негативні наслідки лікування варфарином обізнана. МНВ – 2,1. Для корекції ЧСС приймала бісопролол 10 мг на добу в два прийоми. Після того як дізналася про вагітність два тижні тому бісопролол відмінила. На момент візиту відмічалася: ЧСС 100-110/хв, задишка під час помірної фізичної навантаження, відсутність периферичних набряків. Пацієнтку госпіталізовано для дообстеження та вирішення подальшої тактики лікування. Бісопролол замінено на дигоксин 0,25 мг 1 (2) таблетки на день принаймні на I триместр вагітності. Варфарин залишено на постійний прийом при визначенні кожного місяця вагітності МНВ та стану плода (ультразвукове дослідження).

Шлуночкові тахікардії – дуже рідкісні порушення ритму серця за вагітності. Вони можуть бути представлені як епізодами нестійкої шлуночкової тахікардії (тривалістю до 30 с за відсутності ознак порушення гемодинаміки), так і стійкими (у разі більшої тривалості епізоду) а також за гемодинамічною нестабільністю) варіантами. Вагітні з такою патологією потребують стаціонарного лікування. У контексті оглядової статті слід зазначити лише, що купування пароксизмів проводиться також за схемами, що передбачаються для невагітних. Профілактична терапія включає призначення β-адреноблокаторів переважно з α-блокуючими властивостями (карведилол), а також бісопрололу, а у випадку їх неефективності або непереносимості – аміодарону. Аміодарон може чинити негативний вплив на плід, а тому його призначення показано лише за відсутності альтернативного лікування (за умови згоди жінки на його прийом) або за життєвими показаннями.

Таким чином, лікування серцево-судинної патології у вагітних – складне й надто відповідальне завдання, де практично всі аспекти є головними: оцінка ризику для матері й плода, усвідомлення досить розмитих обмежень у більшості препаратів, ретельне спостереження за станом жінки і плода, вчасна госпіталізація для лікування й профілактики ускладнень. Проте кожний окремий випадок поєднання вагітності й патології ССС потрібно розглядати окремо з урахуванням багатьох складових, у тому числі динаміки захворювання протягом вагітності та ставлення жінки до свого стану і її планів відносно збереження вагітності. Слід зазначити, що досить часто, попри всі існуючі протоколи, лікар стикається з проблемою відмови від переривання вагітності або прийому рекомендованої терапії. Тому систематизований підхід до діагностики й лікування захворювань ССС у період вагітності й адекватний контакт лікаря з пацієнткою є важливим не тільки для кардіологів, а й для сімейних лікарів, терапевтів, акушерів і лікарів інших спеціальностей, що працюють із цією категорією хворих.

Добавляет  
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

Г.В. Бабина, врач-эндокринолог, Институт сердца, г. Киев

## Сахарный диабет и беременность

**Не секрет, что заветной мечтой каждой женщины является крепкая и счастливая семья. Женщины, больные сахарным диабетом (СД), – не исключение. К сожалению, СД относится к заболеваниям, которые могут явиться серьезной угрозой возникновения различных осложнений у матери, а ее состояние во многом определяет развитие будущего ребенка. Еще совсем недавно считалось, что СД и беременность – это несовместимые понятия. Врачи до сих пор спорят о том, можно ли разрешать беременность женщине с СД даже при условии возможности хорошей компенсации этого заболевания. В многочисленных исследованиях было показано, что наличие СД, особенно неконтролируемого, у беременных ассоциируется с более тяжелым течением беременности и более высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов по сравнению с женщинами без нарушений углеводного обмена. Тем не менее одна из основных целей Сент-Винсентской декларации 1989 г. гласит: «Добиться у больных сахарным диабетом таких же исходов беременности, как у здоровых женщин».**

Обеспечить физиологическую беременность, нормальное развитие плода и рождение здорового ребенка – трудная, но достижимая цель, требующая совместных усилий врача и пациента, тщательной ежедневной коррекции инсулинотерапии. В этот период особенно важно поддерживать стабильный уровень хорошей компенсации углеводного обмена, чтобы не допустить осложнений как у женщин с СД, так и у будущего ребенка. Гипергликемия повышает риск различных осложнений для матери и ее будущего ребенка, поэтому нормы уровня сахара крови для беременных с СД находятся в жестких пределах: натощак – 3,8–5,2 ммоль/л, перед едой – 3,8–5,8 ммоль/л, через час после еды – менее 7,8 ммоль/л, через 2 часа после еды – менее 6,7 ммоль/л, перед сном – 5,5–5,8 ммоль/л, в 3 часа утра – 5,0–5,5 ммоль/л, отсутствие кетонурии, протеинурии, микроальбуминурии. Уровень артериального давления должен составлять менее 133/85 мм рт. ст.

Контроль показателей гликемии является важнейшим условием благополучного течения и разрешения беременности у женщин с СД. При этом целевые значения  $HbA_{1c}$  у больных СД во время беременности должны быть ниже, чем у небеременных. Чтобы обеспечить нормальное течение беременности у пациенток с СД, следует стремиться к достижению таких же показателей гликемии, как у здоровых беременных. В свою очередь у здоровых беременных уровень  $HbA_{1c}$  достоверно ниже, чем у здоровых небеременных. Так, верхней границей нормы на ранних сроках беременности является уровень  $HbA_{1c}$  5,7%, на более поздних сроках – 5,6%, в то время как у небеременных – 6,3% (L. Ringholm Nielsen et al., 2004).

Проблемы, которые могут возникать во время беременности, как и подходы к ведению, отличаются в случаях беременности у женщин с ранее диагностированным СД (чаще 1 типа) и выявления этого заболевания непосредственно во время беременности (гестационного СД).

### Гестационный сахарный диабет

Гестационный СД (ГСД) называют нарушением толерантности к глюкозе различной степени тяжести, которое начинается или впервые выявляется во время беременности. Распространенность ГСД во всем мире неуклонно растет. Частота

ГСД в общей популяции разных стран варьирует от 1 до 14%. Долгое время в мире не существовало единых критериев диагностики ГСД. В разных странах применялись различные подходы: в некоторых проводился массовый скрининг беременных с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ), в других – только у беременных из групп риска.

Исследование HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности), проведенное в 2000–2006 гг., показало, что используемые критерии диагностики ГСД требуют пересмотра. В 2008 году в г. Пасадене (США) Международной ассоциацией групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) были предложены для обсуждения новые, более жесткие критерии диагностики ГСД, основанные на результатах исследования HAPO, включавшего более 25 тыс. беременных женщин из 9 стран мира. В течение 2010–2011 гг. ряд развитых стран (США, Япония, Германия, Израиль и др.) самостоятельно приняли эти новые критерии.

Согласно рекомендациям IADPSG для установления диагноза ГСД достаточно соответствия хотя бы одному из нижеперечисленных критериев: гликемия натощак  $\geq 5,1$  ммоль/л; гликемия через час при проведении ПТТГ  $\geq 10$  ммоль/л; гликемия через 2 ч при проведении ПТТГ  $\geq 8,5$  ммоль/л.

То есть, если уровень глюкозы венозной плазмы натощак  $< 5,1$  ммоль/л и через час в ходе перорального ПТТГ  $< 10,0$  ммоль/л, а через 2 ч  $\geq 7,8$  ммоль/л и  $< 8,5$  ммоль/л соответствует нарушенной толерантности к глюкозе у небеременных, то для беременных это будет вариантом нормы.

Если уровень  $HbA_{1c}$   $< 6,5\%$  или случайно определенный уровень глюкозы плазмы  $< 11,1$  ммоль/л, проводится определение глюкозы венозной плазмы натощак; при уровне глюкозы венозной плазмы натощак  $\geq 5,1$  ммоль/л, но  $< 7,0$  ммоль/л устанавливается диагноз «гестационный сахарный диабет».

Минздрав Украины 9 января 2014 г. издал приказ № 0007 о внесении изменений в приказ МЗ Украины от 15 июля 2011 г. № 417 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической

помощи в Украине», которым приближает украинские критерии диагностики ГСД к рекомендациям IADPSG. (В тексте приложения 13 к приказу МЗ Украины от 15 июля 2011 г. № 417 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине» слова «нормативы гликемии при проведении ПТТГ (ВОЗ, 1999): натощак 5,5 ммоль/л (100 мг/дл), через два часа после нагрузки  $< 7,8$  ммоль/л (140 мг/дл)» заменить словами «нормативы гликемии при проведении ПТТГ: натощак  $< 5,1$  ммоль/л, через два часа после нагрузки  $< 8,5$  ммоль/л»).

Согласно рекомендациям IADPSG ПТТГ следует проводить на 24–28-й нед гестации всем без исключения беременным. Кроме того, при наличии факторов риска обязательно определение глюкозы крови натощак или в любое время дня при первом обращении женщины по поводу беременности. Интерпретацию результатов тестирования проводят акушеры-гинекологи, терапевты, врачи общей практики. Специальной консультации эндокринолога для установки факта нарушения углеводного обмена во время беременности не требуется.

Определение глюкозы венозной плазмы выполняется только в лаборатории на биохимических анализаторах либо на анализаторах глюкозы. Использование портативных средств самоконтроля (глюкометров) для проведения теста запрещено.

Диагноз, установленный во время беременности, уточняют через 45–60 дней после родов. Ведение пациенток с ГСД включает как немедикаментозные методы, так и фармакотерапию. Рекомендован регулярный самоконтроль уровня гликемии, потребление достаточного количества витаминов и микроэлементов, уменьшение калорийности рациона у женщин с ожирением (приблизительно на 30%) и количества углеводов (до 35–40% от общей энергетической ценности рациона). Важное место в лечении ГСД занимают физические нагрузки, они повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и улучшают гликемический контроль. Из фармакологических методов лечения ГСД наиболее изученным и доказавшим свою эффективность и безопасность в отношении как течения беременности, так и риска врожденных аномалий плода является

инсулинотерапия. Показания к инсулинотерапии – невозможность достижения целевых уровней гликемии в течение 1–2 нед самоконтроля, наличие признаков диабетической фетопатии по данным экспертного УЗИ, которая служит косвенным свидетельством хронической гипергликемии. Выявление УЗ-признаков диабетической фетопатии требует немедленной коррекции питания и по возможности проведения суточного мониторинга глюкозы (CGMS).

Инсулин назначают, как правило, в базально-болюсном режиме (инсулин длительного действия 1–2 раза в сутки + инсулин короткого действия 4 раза в сутки) или применяют предварительно смешанные (комбинированные) инсулины (2–3 раза в сутки). Пациентка, у которой применяется режим интенсифицированной инсулинотерапии, должна проводить самоконтроль гликемии не менее 8 раз в день (натощак, перед едой, через час после еды, перед сном, в 03.00 и при плохом самочувствии). Пероральные сахароснижающие препараты во время беременности и грудного вскармливания противопоказаны!

Что касается акушерских аспектов ведения беременных с ГСД, необходима настороженность врача в отношении гипертензии и преэклампсии и их своевременное и адекватное лечение (метилдопа – препарат первого выбора, лабеталол, ацетилсалициловая кислота), а также регулярный контроль состояния плода и его размеров с помощью клинического обследования и УЗИ. Госпитализация в стационар при выявлении ГСД или при инициации инсулинотерапии не обязательна и зависит лишь от наличия акушерских осложнений.

Рекомендованный срок родоразрешения – 38–40 нед гестации. ГСД сам по себе не является показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению. Пациентки, перенесшие ГСД, составляют группу высокого риска по его развитию в последующие беременности и СД2 в будущем.

### Прегестационный сахарный диабет

Вторая категория беременных с нарушениями углеводного обмена – женщины с СД 1 и реже 2 типа, который развился еще до беременности. Прегестационный СД (ПСД) ассоциируется с такими неблагоприятными перинатальными исходами, как преждевременные роды и макросомия. Однако, в отличие от ГСД, для него характерно повышение частоты врожденных пороков развития (так как гипергликемия имеет место на ранних сроках беременности), а также более высокие показатели перинатальной смертности. Кроме того, у беременных с СД, получающих инсулин, выше риск тяжелой гипогликемии. Беременным с ПСД необходим очень жесткий

гликемический контроль начиная не только с самого раннего срока беременности, но и еще с этапа прегравидарной подготовки. У женщин с СД 2 типа необходимо отменить таблетированные сахароснижающие препараты и перевести их на инсулинотерапию (желательно еще на этапе прегравидарной подготовки).

Рекомендуется проводить интенсифицированную инсулинотерапию с обязательным ежедневным 6-8-разовым контролем гликемии и коррекцией вводимого инсулина. Известно, что контролировать диабет во время беременности становится намного сложнее, так как имеется много факторов, влияющих на секрецию и активность инсулина. СД и беременность оказывают взаимное отрицательное влияние. С одной стороны, беременность утяжеляет течение основного заболевания, способствуя развитию или прогрессированию хронических осложнений — ретинопатии, нефропатии, нейропатии. Во время беременности значительно возрастает склонность к кетоацидозу, даже при отсутствии высокой гипергликемии, а также к тяжелой гипогликемии, особенно в I триместре. С другой стороны, СД способствует развитию многоводия, угрозе прерывания, преэклампсии, преждевременному излитию околоплодных вод, слабости родовой деятельности, асфиксии плода в родах. Особенности позднего гестоза при СД являются раннее начало (нередко уже после 21-26 нед), преобладание гипертензивных форм, резистентность к лечению. Крайне неблагоприятно сочетание преэклампсии и многоводия. Дети, родившиеся от матерей, больных СД, отличаются большой массой тела при функциональной незрелости органов и систем. У них достоверно чаще диагностируют по сравнению с младенцами,

родившимися от здоровых матерей, респираторный дистресс (в 12% случаев против 1%), гипогликемию (у 14% новорожденных против 1%) и гипербилирубинемия (в 46% случаев против 23%).

Беременность — одно из основных показаний к применению инсулиновой помпы у женщин с СД. Инсулиновая помпа помогает справиться с вышеперечисленными трудностями и достичь жизненно важной компенсации СД. Наибольшего успеха в преодолении этих трудностей удалось добиться с помощью использования последних моделей инсулиновых помп. Важной функцией современных моделей является функция «Помощник болюса» и автоматическая остановка введения «базального» инсулина при риске развития гипогликемии на 2 ч. «Помощник» высчитывает и рекомендует, сколько необходимо ввести инсулина на еду с учетом текущего показателя сахара крови, активного инсулина и целевого содержания сахара в крови и количества съеденных грамм углеводов. Инсулиновая помпа сама контролирует уровень сахара в крови (до 288 измерений в сутки), отображает эти значения и направление их изменения на экране помпы в режиме реального времени. Кроме того, она подает сигналы тревоги, предупреждающие пациентку о приближении опасного уровня гликемии (гипо- или гипергликемии), что позволяет предотвратить эти острые осложнения СД, моментально изменив режим инсулинотерапии или даже на время отключив подачу базального инсулина. В первом триместре беременности такая необходимость возникает очень часто, иногда каждый день при раннем токсикозе или в ночное время, когда снижается продукция глюкозы печенью и повышается риск развития явных и, что особенно актуально, скрытых гипогликемий.

При использовании помпы дозы инсулина на 20-30% ниже, чем при многократных инъекциях, благодаря возможности помпы вводить микродозы инсулина. В связи с этим у «помповых» беременных с СД отмечалась меньшая прибавка в весе и они быстрее восстанавливали форму после родов. Именно резкие колебания уровня сахара крови после еды являются основной причиной развития диабетической фетопатии. Этого удается избежать с помощью различных болюсных режимов помпы — двойной или квадратной волны. За счет разных болюсных режимов помпы можно подбирать идеально точную дозу для любого набора продуктов и меньше ограничивать себя в еде. Мониторинг глюкозы в реальном времени, соответствующее изменение базального режима в помпе или отключение ее на некоторое время после родов позволяет держать уровень сахара в пределах нормы, а это — залог быстрого восстановления пациентки и успешного становления лактации в дальнейшем.

Для большей наглядности преимуществ инсулиновых помп при беременности хотелось бы поделиться нашим опытом. В Украине уже несколько десятков женщин, больных СД 1 типа, обрели счастье здорового материнства благодаря этому методу лечения. Непосредственно под нашим наблюдением находилось 15 женщин в возрасте 18-34 лет с СД 1 типа тяжелой степени. Стаж диабета составлял от 5 до 19 лет. Родоразрешение произошло успешно у всех женщин. Отмечено, что у беременных с СД 1 типа течение беременности характеризуется надежной стойкой компенсацией углеводного обмена и низкой вариабельностью гликемии. Хотя при выявлении беременности уровень HbA<sub>1c</sub> и был выше целевых показателей (7,2-8,9%), уже через

месяц показатели HbA<sub>1c</sub> снижались до 6,1-7,3%, во втором триместре до 5,9-6,8%, в третьем — до 6,4-7,5%. Более стабильным было и психологическое состояние женщин за счет уверенности в благоприятном исходе беременности для себя и ребенка. В результате всего этого беременности удалось провести без акушерских осложнений. Не отмечено случаев тяжелой преэклампсии. Не было и случаев дистресса плода. Признаки диабетической фетопатии наблюдались у одной женщины, при этом проявились в более поздние, чем обычно, сроки (в 38 нед). Все женщины планово родоразрешены в сроке 37-38 нед путем операции кесарева сечения. Дети родились практически без клинических признаков диабетической фетопатии, в удовлетворительном состоянии (оценка по Апгар 7-8 баллов), с массой тела не выше 3500 грамм. У детей не отмечалось случаев респираторного дистресс-синдрома, не наблюдалось признаков геморрагического синдрома.

Ведение беременных с СД 1 типа с помощью инсулиновых помп позволило получить хорошее протекание беременности, успешное родоразрешение во всех случаях, здоровых детей. Все пациентки отмечали улучшение общего состояния, стабилизацию течения СД, выписаны в удовлетворительном состоянии.

Еще совсем недавно считалось, что женщины, страдающие диабетом, не могут иметь детей. Перинатальная смертность в 30-х годах прошлого века у беременных с СД составляла 50%. В настоящее время внедрение современных технологий в лечение СД позволило снизить этот показатель до 4%, давая возможность все большему количеству женщин испытать радость материнства.

3



## МЕДИЧНИЙ ОДЯГ може бути красивим!



інтернет-магазин медичного одягу





З нагоди відкриття інтернет-магазину перші 50 покупок мають можливість отримати знижку -10%. Для цього при оформленні замовлення повідомте менеджера слово-пароль «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»!

# -10%

- ✚ Дихаючі тканини
- ✚ Великий вибір фасонів

- ✚ Широка палітра кольорів
- ✚ Регулярне оновлення колекцій

- ✚ Якість і комфорт для лікарів
- ✚ До 200 прань

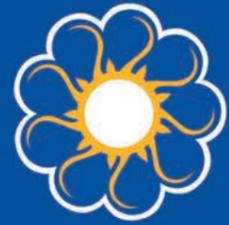
- ✚ Доставка по всій Україні
- ✚ Зручна та безпечна покупка

- ✚ Замовити можна цілодобово
- ✚ Якісне надійне пакування

Магазин: Київ, вул. Басейна, 4-10, Підземний ТЦ «Бессарабський квартал». Тел.: +38 (044) 209 49 86, +38 (098) 106 03 03, +38 (066) 106 03 03. Інтернет-магазин (доставка по Україні): [www.doktoram.com](http://www.doktoram.com)

**cherokee** — світовий лідер з виробництва одягу для лікарів.  
40 років успіху у всьому світі. Віднедавна — в Україні.

# ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК



**СИНЭВО**

медичинская лаборатория

Понад 160 лабораторних  
центрів у 40 містах України

> **15'000** ЛІКАРІВ  
ОБРАЛИ «СИНЭВО»



Міжнародний  
контроль якості



RIQAS  
INTERNATIONAL

DGKL  
GERMANY

ISO-9001  
СИСТЕМА ЯКОСТІ

Найкраще світове  
обладнання

Автоматизований  
лабораторний процес



LABORATORNI TESTI

Більше ніж 1500  
лабораторних тестів

**1079 Глюкоза (кров)**

**1558 Глюкозотолерантний  
тест** (з 75 г глюкози)  
тест+ виїзд м/с додому

**1080 Глікозильований  
гемоглобін (HbA1c)**

**1078 Аналіз сечі на глюкозу**

**Термін виконання – 1 день**

**0 800 50 70 30**

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

**www.synevo.ua**

[facebook.com/SynevoLab](https://facebook.com/SynevoLab)

[vk.com/Synevo](https://vk.com/Synevo)