



Гінекологія

Акушерство

Репродуктологія

№ 2 (14)
червень 2014 р.
20 000 примірників
Передплатний індекс 89326



Член-кореспондент НАМН
України
Тетяна Татарчук

**Клімактерій: важливість
перехідного періоду**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук,
професор
Ирина Жабченко

**Современный взгляд на
перенашивание и
продолгование
беременности**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук,
професор
София Левенец

**Ремиттирующие
пубертатные маточные
кровотечения**

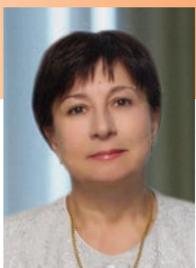
Читайте на сторінці **28**



Доктор медичних наук,
професор
Аурика Суханова

**Патология шейки матки –
скрининговые
исследования**

Читайте на сторінці **32**



кандидат медичних наук

Ольга Демченко

**Возможные пути снижения
рисков неблагоприятных
исходов
многоплодной
беременности**

Читайте на сторінці **33**



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
микробиоты влагалища за счет 3-х компонентов



питательные вещества,
усиливающие активный
рост пробиотических штаммов

пребиотик

Уникальный штамм
лактобактерий Lcr 35[®]

пробиотик

метаболические компоненты
жизнедеятельности микроорганизмов

постбиотик

1 капсула содержит
3x10⁹ лактобактерий

**Вагинальные
капсулы № 14**
Лиофилизированные
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

Йодомарин®

калію йодид

ЙОД – ЩОДНЯ ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!

Попереджує розвиток дефіциту йоду¹



Для задоволення підвищеної потреби у йоді у період вагітності або годування груддю

ВІДПУСКАЄТЬСЯ БЕЗ РЕЦЕПТУ



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу
ЙОДОМАРИН® 200 (IODOMARIN® 200)

Склад лікарського засобу:

діюча речовина: 1 таблетка містить калію йодиду 262 мг, що відповідає 200 мг йодиду;

Лікарська форма. Таблетки.

Показання для застосування. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю.

Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих.

Протипоказання. Наявність в анамнезі підвищеної чутливості до діючої речовини або до одного з інших компонентів препарату. Виражений гіпертиреоз. Латентний гіпертиреоз в дозах, що перевищують 150 мг йоду на добу. Наявність автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вогнищ щитоподібної залози у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легенів. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока).

Побічні ефекти. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят, дітей і підлітків небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вогнищ автономії щитоподі-

бної залози і при призначенні йоду в добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо.

Повний перелік можливих побічних дій зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування Йодомарин®200 від 15.04.2013 № 300 Р.П. №UA/0156/01/02

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ/BERLIN-CHEMIE AG.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Пакування, контроль та випуск серій:

Плінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Йодомарин®200 від 15.04.2013 № 300 р.П. №UA/0156/01/02.

2. За даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» MAT/02/2014.

Представництво виробника в Україні – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Н.А. Белых, к.м.н., ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Актуальность йододефицитных заболеваний для беременных, кормящих матерей и детей грудного возраста

Современные подходы к их профилактике

Широкая распространенность патологических состояний, обусловленных йодным дефицитом (ЙД), определяет актуальность этой проблемы для многих стран мира. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит йододефицитные заболевания (ЙДЗ, Iodine Deficiency Disorders, IDD) к спектру патологических состояний, которые развиваются в популяции вследствие ЙД и возникновение которых можно предотвратить при условии адекватного потребления йода [10, 12].

Риск развития ЙДЗ на сегодня существует у 2 млрд жителей планеты, при этом у 740 млн человек отмечается зоб, 43 млн страдают умственной отсталостью вследствие ЙД. Наиболее уязвимыми группами населения к влиянию ЙД являются беременные, кормящие матери и дети [10, 14].

Украина также относится к странам с недостаточным йодным обеспечением населения. Проведенное в 2002 г. Институтом эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко, Институтом медицины труда НАМН Украины совместно с Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ) национальное исследование употребления населением микронутриентов доказало наличие ЙД на всей территории Украины [1].

Йод является основным субстратом для синтеза гормонов щитовидной железы (ЩЖ). Для нормального функционирования ЩЖ человек должен получать ежедневно 90-250 мкг йода в зависимости от возраста и функционального состояния организма (табл. 1). Наиболее жесткие требования по отношению к достаточному поступлению йода предъявляются во время беременности и лактации, так как получение микронутриента ребенком зависит исключительно от обеспеченности организма матери [1, 3, 4, 7, 11, 12].

йода, содержащегося в организме здорового человека, 70-80% находится в ЩЖ (до 12 мг).

Гормоны ЩЖ попадают непосредственно в кровоток, а оттуда — в клетки других органов. Часть йода, отделившаяся от тироксина, снова улавливается ЩЖ и включается в синтез гормонов, а часть выводится из организма с мочой. При недостаточном поступлении йода его экскреция уменьшается, а продукция ТГ становится практически «безотходной».

Значение тиреоидных гормонов для организма

Функция ТГ многогранна: поддержание основного обмена и регуляция тканевого дыхания, клеточного цикла и пролиферации тканей, физиологическая и посттравматическая их репарация. Регулируя экспрессию генов, ТГ обеспечивают реализацию генотипа в фенотип, усиливают окислительные процессы,

тяжелые и необратимые последствия формируются при недостаточном поступлении йода на этапе внутриутробного развития ребенка [10].

Частота и выраженность проявлений ЙД зависит также от степени его тяжести. В странах с тяжелой степенью ЙД значительно возрастает частота регистрируемого у детей врожденного гипотиреоза (до 7,5-13,3%) и кретинизма (0,3-13%) [10]. Однако, кроме выраженных форм умственной отсталости, ЙД приводит к снижению интеллектуального потенциала всего населения.

Роль тиреоидных гормонов в формировании центральной нервной системы плода

Как свидетельствуют многочисленные исследования, ТГ имеют ключевое значение в развитии центральной нервной системы (ЦНС). При их дефиците у плода наблюдается уменьшение массы головного мозга и содержания в нем ДНК, а также ряд гистологических изменений. На ранних этапах внутриутробного развития, когда закладываются основные церебральные структуры, именно ТГ регулируют экспрессию ряда генов, обеспечивающих развитие ЦНС плода и синтез специфических белков. Одним из таких белков является нейротрансмиттер, функционирующий как «третий мессенджер» в каскаде протеинкиназы С, которая обеспечивает синаптическое ремоделирование в нейронах. При дефиците ТГ содержание нейротрансмиттера в головном мозге уменьшается, в результате чего на любом этапе формирования мозга могут произойти необратимые изменения, проявляющиеся в дальнейшем нарушении интеллектуального и моторного развития ребенка различной степени тяжести. Даже незначительное и/или транзиторное уменьшение уровня свободного тироксина во время беременности угрожает формированием нарушений психомоторного развития плода [1, 4, 8, 9, 12].

В течение первого триместра беременности ТГ матери обеспечивают формирование наиболее значимых структур головного мозга плода (коры, подкорковых



Н.А. Белых

ядер, мозолистого тела, субаракноидальных путей), улитки слухового анализатора, глаз, лицевой части черепа, скелета, легочной ткани и др. При дефиците ТГ в этот период у ребенка отмечаются характерные расстройства, которые зависят от степени ЙД и могут проявляться как в виде эндемического кретинизма (наиболее тяжелая патология), так и легких психомоторных нарушений (при умеренном ЙД) — нарушением мелкой моторики и речи, неуклюжестью. То есть изменения, произошедшие на этапе дифференциации головного мозга плода, являются фатальными. Даже легкий дефицит ТГ на эмбриональном этапе развития, который не вызовет существенных ментальных нарушений, способен негативно повлиять на реализацию генетического уровня интеллектуальных возможностей ребенка.

Со второй половины беременности, когда ЩЖ плода начинает активно функционировать, под влиянием фетальных ТГ происходят процессы симпатогенеза и миелинизации нервных волокон, формируются ассоциативные связи и проводниковая система ЦНС, что в дальнейшем обуславливает способности ребенка к абстрактному мышлению. Снижение функциональной активности ЩЖ плода на этом этапе приводит к значительному ухудшению интеллектуальных способностей. Однако своевременное выявление и коррекция нарушений на первом году жизни способны нормализовать процессы психомоторного развития ребенка, так как его мозг остается чувствительным к дефициту ТГ в течение всего раннего возраста, а по данным некоторых источников, и значительно дольше [3, 5, 6].

Кроме того, ТГ, повышая уровень обменных процессов в головном мозге, усиливающих энергетический обмен и пресорный катехоламиновый эффект, активизируют функциональную активность ЦНС, интеллектуальную работоспособность человека, способность к обучению. Поэтому снижение уровня ТГ в это время негативно влияет на интеллектуальные способности ребенка [6].

Еще одним из важных воздействий ТГ в детском возрасте является их анаболический эффект. Гормоны ЩЖ стимулируют образование энергии и повышают потребность тканей в кислороде, в физиологических дозах стимулируют синтез белка и способствуют процессам роста, усиливают липолиз, повышают метаболизм углеводов. В отличие от других анаболических ТГ, они не только и даже не столько контролируют линейный рост, сколько регулируют процессы дифференцирования тканей [5, 6]. В подростковом возрасте ТГ влияют на половое развитие, менструальную функцию, овуляцию, метаболические процессы, рост и дифференцировку тканей.

У женщин репродуктивного возраста при недостаточности ТГ возможны выкидыши, мертворождения, бесплодие и невынашивание беременности [6].

Продолжение на стр. 8.

Таблица 1. Рекомендуемая норма потребления йода в зависимости от возраста и популяционной группы

Рекомендации Института медицины (ИОМ, США)		Рекомендации ВОЗ (2007)	
Возраст или популяционная группа	мкг/сут	Возраст или популяционная группа	мкг/сут
Дети грудного возраста (0-1 год)	110-130	Дети дошкольного возраста (0-5 лет)	90
Дети 1-8 лет	90	Дети 6-12 лет	120
Дети 4-13 лет	120		
Взрослые и дети от 14 лет	150	Взрослые и дети от 14 лет	150
Беременные	220	Беременные	250
Кормящие матери	290	Кормящие матери	250

Основными природными источниками йода для человека являются продукты животного (60%) и растительного (34%) происхождения, вода и воздух (по 3%). Однако загрязнение территорий тяжелыми металлами, угольными сланцами, пестицидами, широкое использование минеральных удобрений нарушает всасывание йода корневой системой растений. Именно ухудшение экологической ситуации в мире за последние десятилетия привело к значительному расширению географии ЙД. В настоящее время считается, что только морская рыба и морепродукты содержат количество йода, достаточное для обеспечения потребности организма при ежедневном их употреблении.

Йод поступает в организм в неорганической и органической формах, легко всасывается в тонком кишечнике (биодоступность достигает почти 100%). Уже через 2 ч после всасывания йод распределяется в межклеточном пространстве, накапливается в ЩЖ, почках, желудке, слюнных и молочных (в период лактации) железах. Концентрация йода в плазме — 10-15 мкг/л. Экстрацеллюлярный пул йода составляет около 250 мкг и постоянно пополняется йодом, поступающим в организм через желудочно-кишечный тракт, в результате дейодирования тиреоидных гормонов (ТГ), а также при выделении йода тиреоцитами. Из общего количества

контролируют теплопродукцию, повышают потребление кислорода, влияют на психическое состояние организма и его сопротивляемость к неблагоприятным факторам окружающей среды, физическое и интеллектуальное развитие ребенка.

На внутриутробном этапе развития значение гормонов ЩЖ заключается в дифференцировке тканей, прежде всего нервной, сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем.

Спектр ЙДЗ весьма широкий и зависит от периода жизни, в котором организм пострадал от ЙД (табл. 2). Наиболее

Таблица 2. Спектр йододефицитных заболеваний (WHO, 2001)

Период жизни	Проявления
Плод	Аборты Мертворождения Врожденные пороки развития Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие) Микседематозный кретинизм (умственная отсталость, гипотиреоз, карликовость) Психомоторные нарушения
	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушение умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения
Любой возраст	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение чувствительности ЩЖ к поглощению йода



Достинекс

каберголин

- ▼ Угнетение физиологической лактации
- ▼ Лечение гиперпролактинемии, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию и галакторею.
- ▼ Лечение пролактинсекретирующих аденом гипофиза (микро- и макропролактином), идиопатической гиперпролактинемии или синдрома «пустого» турецкого седла с ассоциированной гиперпролактинемией.

Достинекс обеспечивает выраженный и стойкий пролактинснижающий эффект. Достинекс имеет выраженную селективность, не влияя на другие гипофизарные гормоны.



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

ДОСТИНЕКС (каберголин) таблетки по 0,5 мг; 2 или 8 таблеток в стеклянном флаконе.

Короткая инструкция для медицинского применения препарата.

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

Лечение гиперпролактинемии: систематический обзор и метаанализ

Гиперпролактинемия (ГП) – наиболее распространенное расстройство гипоталамо-гипофизарной оси. У пациентов с ГП обнаруживаются гипогонадизм, бесплодие или (при макроаденомах) симптомы, связанные с эффектом массы (головная боль, дефекты полей зрения).

Коррекция ГП, обусловленной макроаденомой гипофиза, считается неотъемлемой составляющей лечения. Первой линией терапии являются агонисты дофамина (АД); в рефрактерных случаях или при непереносимости медикаментозного лечения могут использоваться лучевая терапия либо оперативное вмешательство. Первичная цель лечения пациентов с макроаденомой гипофиза состоит в контроле компрессионного эффекта опухоли, включая компрессию зрительного перекреста; вторичной целью является восстановление гонадной функции.

В отличие от макроаденом, показания и способы коррекции ГП при микроаденомах гипофиза определены менее четко. Основные показания для лечения микроаденом включают бесплодие, гипогонадизм, профилактику потери костной ткани и беспокоящую пациента галакторею. Лечение АД может восстановить нормальные уровни пролактина и гонадную функцию. Тем не менее АД ассоциируются с различными побочными эффектами, такими как тошнота, рвота, психоз и дискинезия. При этом выбор наиболее эффективного и безопасного препарата не всегда очевиден. Цель настоящей работы – предоставить клиницистам, сталкивающимся с этой дилеммой, основанные на доказательствах рекомендации по выбору АД для лечения ГП.

Методы

Проведен систематический обзор литературы и метаанализ исследований, соответствовавших критериям включения. Поиск осуществляли в базах данных OvidMEDLINE, OvidEMBASE, OvidCochraneLibrary, ISIWebofScience и Scopus по состоянию на 15 декабря 2011 г. без ограничения по языку публикации. В метаанализ включали наблюдательные и рандомизированные контролируемые исследования длительностью не менее 6 мес, в которых проспективно наблюдались пациенты с ГП. Оценивались такие показатели, как размер опухоли, уровни пролактина, галакторея, бесплодие, гипогонадизм (аменорея/олигоменорея и низкое либидо у женщин в пременопаузе, низкое либидо или эректильная дисфункция у мужчин), снижение плотности костной ткани, частота переломов, качество жизни и побочные эффекты терапии.

Результаты

Поиск выявил 2103 потенциально релевантных ссылок, из которых было отобрано 189 исследований, в том числе 29 контролируемых 157 наблюдательных.

В одногрупповых исследованиях среди пациентов, получавших бромокриптин, нормализация уровней пролактина отмечена у 68% больных и уменьшение размеров опухоли у 62%. Кроме того, бромокриптин эффективно устранял другие проявления ГП, в том числе галакторею в 86% случаев, аменорею в 78%, сексуальную дисфункцию в 67%, дефекты полей

зрения в 67% и бесплодие в 53% случаев. В исследованиях с каберголином были получены аналогичные результаты.

В 6 наблюдательных и 3 рандомизированных исследованиях бромокриптин сравнивался с каберголином. Бромокриптин уступал каберголину в снижении риска персистирующей ГП (относительный риск – ОР – 2,88), аменореи/олигоменореи (ОР 1,85) и галактореи (ОР 3,41).

В сравнительных исследованиях бромокриптин и хинаголида значимых различий между препаратами не выявлено.

В исследованиях применения АД по сравнению с отсутствием терапии установлено, что АД значительно снижают уровни пролактина и риск персистирующей ГП.

В сравнительных исследованиях приема АД по сравнению с хирургическим вмешательством показано, что применение АД более эффективно в снижении риска персистирующей ГП.

Анализ подгрупп (макро- и микропролактиномы) показал, что терапевтический эффект проявляется независимо от пола пациента и размеров опухоли.

Другие методы лечения

Лучевая терапия, хирургическое лечение и их сочетание оценивались в неконтролируемых исследованиях. Метаанализ не проводили вследствие значительной клинической гетерогенности в отношении характеристик пациентов и симптоматологии, а также существенных различий в дизайне исследований и длительности наблюдения.

Лучевая терапия (8 исследований продолжительностью не менее 2 лет) обеспечивала снижение уровней пролактина почти у всех пациентов и их нормализацию у более чем 25% больных при низкой частоте осложнений. Внешняя и имплантационная лучевая терапия также применялась в комбинации с АД, что обусловило значительное снижение уровней пролактина, уменьшение зрительных симптомов и улучшение фертильности.

Трансфеноидальная операция по поводу аденомы гипофиза (27 исследований) была эффективной в нормализации уровней пролактина и разрешении симптомов. Сочетание хирургического вмешательства с назначением АД (5 исследований) обеспечивало высокую частоту нормализации уровней дофамина и относительно низкую частоту рецидивов. В 2 исследованиях комбинация лучевой терапии и операции также была эффективной.

Побочные эффекты

Наиболее распространенные побочные эффекты всех АД включают тошноту, головокружение, ортостатическую артериальную гипотензию и головную боль. В сравнительных исследованиях каберголина и бромокриптина побочные эффекты регистрировались реже и имели более легкий характер при использовании каберголина. Например, в исследовании Motazedian (2010) тошнота,

гипотензия, головная боль и рвота наблюдались, соответственно, у 18; 18; 9 и 3% пациентов группы каберголина и у 44; 21; 27 и 20% больных группы бромокриптина. По данным Bahcesi (2010), общая частота побочных эффектов составляет 2,5% для каберголина и 15,3% для бромокриптина. В исследовании DeRosa (1998) побочные эффекты проявлялись у 29% пациентов группы каберголина и у 70% больных группы бромокриптина, при этом нежелательные явления каберголина были более легкими, проходили самостоятельно и не требовали коррекции в отличие от таковых бромокриптина (снижение дозы последнего и коррекция побочных эффектов требовались в 29% случаев).

В наблюдательных исследованиях наиболее частыми нежелательными явлениями АД были тошнота, рвота, головная боль и гипотензия. Побочные эффекты трансфеноидального хирургического вмешательства включали несладкий диабет, истечение цереброспинальной жидкости, ринорею и гипопитуитаризм, в то время как лучевая терапия ассоциировалась с тошнотой, головной болью, нарушениями зрения и потерей слуха.

Исследования с участием беременных

В 12 исследованиях принимали участие беременные и их дети начиная с 6 мес и до 12-летнего возраста. АД не повышали риск акушерских осложнений, выкидышей, фетальных мальформаций и других неблагоприятных исходов беременности, даже если использовались для индукции овуляции.

Обсуждение

Бромокриптин и каберголин – наиболее часто назначаемые препараты для лечения ГП. Оба являются агонистами дофаминовых рецепторов, имеют схожие характеристики и побочные эффекты, такие как головная боль, тошнота и рвота, хотя частота и тяжесть их ниже при использовании каберголина. Проведенный метаанализ показал, что каберголин значительно превосходит бромокриптин в снижении риска персистирующей ГП, аменореи/олигоменореи и галактореи. Кроме того, преимуществом каберголина является периодичность приема 2 раза в неделю, в то время как бромокриптин необходимо принимать ежедневно. Тем не менее бромокриптин имеет более низкую стоимость.

Значительный объем доказательств умеренного качества, полученных в наблюдательных исследованиях, указывает на целесообразность применения АД с целью нормализации уровней пролактина и разрешения симптомов, связанных с эффектом массы и ГП. Выраженное дозозависимое и прогнозируемое терапевтическое действие АД, согласованность в методологии клинических исследований и когерентность (согласованность в терапевтическом эффекте в пределах класса) свидетельствуют о высокой эффективности этих препаратов в снижении уровней пролактина и уменьшении симптомов. После отмены

АД ГП рецидивирует, что дополнительно подтверждает терапевтическое действие. Клиницисты, назначающие АД, хорошо осведомлены о возможных побочных явлениях, иногда ограничивающих использование этих препаратов, которые включают тошноту, рвоту, психоз и дискинезию.

Хирургическое лечение и лучевая терапия у отобранных пациентов также эффективны, хотя качество доказательств относительно низкое/умеренное при высокой вероятности систематической ошибки. У пациентов с пролактиномой оперативное вмешательство обеспечивает высокую частоту краткосрочной ремиссии, особенно у больных с микроаденомами и кистозными опухолями. Помимо обычных операционных рисков, хирургическое вмешательство (как и лучевая терапия) может вызывать такой отдаленный побочный эффект, как гипопитуитаризм; это следует обсуждать с пациентом при выборе метода лечения.

Сравнение с более ранними обзорами

Применению АД при ГП было посвящено несколько систематических обзоров, при этом в настоящей работе впервые проведен всесторонний анализ эффективности этих препаратов. Полученные результаты в целом подтвердили данные более ранних обзоров, включая метаанализ Dekker [23], в котором была установлена высокая частота рецидива ГП после отмены АД, и систематический обзор Dos Santos Nunes, продемонстрировавший более высокую эффективность каберголина по сравнению с бромокриптином в нормализации уровней пролактина.

Сильными сторонами настоящего обзора и метаанализа являются всесторонний поиск литературы, высокая практическая значимость оцениваемых показателей для принятия решения о выборе терапии, а также меры, принятые для минимизации систематической ошибки. Ограничения обзора включают в целом невысокое качество доказательств и использование суррогатного маркера – уровня пролактина – вместо значимых для пациента исходов, таких как качество жизни, обусловленное симптомами со стороны опухоли и проявлениями гипогонадизма.

Таким образом, систематический обзор и метаанализ подтвердили эффективность и безопасность АД в лечении ГП и уменьшении ассоциированных с ней нарушений. По сравнению с бромокриптином каберголин значительно эффективнее в достижении нормопролактинемии, разрешении аменореи/олигоменореи и галактореи. При резистентности к АД или их непереносимости эффективными методами являются лучевая терапия и хирургическое лечение.

Список литературы находится в редакции.

Wang A.T., Mullan R.J., Lane M.A. et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2012 Jul 24;1:33.

Сокращенный перевод с англ. **Алексея Терещенко**

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

WUKDOS0314008



Вагітна жінка потребує у 2–3 рази більше магнію!¹

Дефіцит магнію під час вагітності дуже небезпечний і може супроводжуватися:¹

- уповільненням росту плоду
- передчасними пологоми
та викиднем



Прояви дефіциту магнію у вагітної¹

- **Стан підвищеної нервово-психічної збудливості:** дратівливість, схильність до стресу, прояви тривожності, безсоння, астенія
- **Ознаки підвищеної м'язової збудливості:** болі у попереку, судоми (частіше литкових м'язів), підвищення тонуусу матки

До зачаття рідко яка жінка турбується про рівень магнію в організмі, тому дефіцит магнію у вагітних дуже поширений. Нормального раціону харчування може виявитися не достатньо для задоволення зростаючої потреби в магнії у вагітної жінки.¹ Магне-В₆ – оригінальний французький препарат від компанії Санофі, спеціально призначений для лікування підтвердженого дефіциту магнію.^{2,3}

Магне-В₆ допомагає нормалізувати вміст магнію в організмі^{2,3}



Дорослим:

6–8 таблеток, поділених на 2–3 прийоми на добу (під час їжі, запиваючи великою кількістю води)²



Дорослим:

3–4 ампули, поділені на 2–3 прийоми на добу (під час їжі, розчинивши в ½ склянки води)³

¹ Громова О. А., Торшин І.О. Магній і пиридоксин:основи знань. – 2009.

² Інструкція для медичного застосування препарату Магне-В₆, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ України № 406 від 13.07.2011. Реєстраційне свідоцтво в Україні № UA/5476/02/01 від 13.07.2011.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Магне-В₆, розчин для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 632 від 03.10.2011. Реєстраційне свідоцтво в Україні № UA/5476/01/01 від 03.10.2011.

Реклама лікарського засобу призначена для медичних установ та лікарів. Для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ «Санофі-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.MGR.14.03.04

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Актуальність йоддефіцитних захворювань для вагітних, кормячих матерей і дітей грудного віку
 Н.А. Бельх 3, 8-9

Значення фолатів для репродуктивного здоров'я жінки
 J.M. Acuna, Ю.П. Вдовиченко 18-19

Роль сучасних макролідів в ліченні інфекцій, передаються статевим шляхом
 И.С. Миронюк 35

Профілактика злоякісних трофобластичних пухлин, ініційованих міхуровим заносом
 Н.П. Цип 41-43

Железодефіцитна анемія: що нового?
 Ю.В. Давыдова, Т.Ф. Татарчук, Р.А.Ткаченко 44-45

ГІНЕКОЛОГІЯ

Лечение гиперпролактинемии: систематический обзор и метаанализ
 Э.Т. Ванг, Р.Т. Муллан, М.А. Лэйн и др. 5

Фитотерапия в лечении гинекологических заболеваний
 Вольфганг Вуттке, О.А. Ефименко, Н.В. Косей и др. 10-12

Клімактерій: важливість перехідного періоду
 Т.Ф. Татарчук 12-13

Заместительная гормональная терапия – золотой стандарт лечения климактерического синдрома
 Т.А. Ермоленко, О.А. Ефименко 14-15

Дуфастон: надежный гестаген для применения в акушерстве и гинекологии
 О.В. Булаченко, Т.Ф. Татарчук, Т.В. Авраменко 20-22

«Гармонія гормонів»: впевнений крок у майбутнє
 Т.Ф. Татарчук, І.Б. Вовк, І.З. Гладчук 23-25

Вплив інтравагінального мікронізованого прогестерону на плацентацію, перебіг вагітності та пологів у жінок, яким були здійснені прегравідарні лапароскопічні операції з приводу зовнішнього генітального ендометріозу
 С.Р. Галич 26-27

Ремитирующие пубертатные маточные кровотечения
 С.А. Левенец 28-29

Патология шейки матки - скрининговые исследования
 А.А. Суханова 32

Герпесвирусная инфекция во время и вне беременности
 В.В. Нагорная 36-37

Ефективність та безпечність використання кетопрофену у пацієнтів із больовим синдромом гінекологічного походження
 В.И. Мамчур, О.О. Нефьодов 38-39

АКУШЕРСТВО

Современный взгляд на перенашивание и пролонгирование беременности
 И.А. Жабченко, А.Е. Яремко, Т.Н. Коваленко 16-17

Презклампсия: современные подходы к противосудорожной профилактике
 В.И. Медведь 31

Возможные пути снижения рисков неблагоприятных исходов многоплодной беременности
 О.Б. Демченко, О.В. Грищенко, С.М. Коровой и др. 33

КОЛОНКА ШЕФ-РЕДАКТОРА

Податок на додану вартість на імпортовані медикаменти. Реімбурсація ліків 40-41

Йодомарин®

калію йодид

Йод – щодня потрібен для життя!

Попереджує розвиток дефіциту йоду!

Для задоволення підвищеної потреби у йоді у період вагітності або годування груддю!

ВІДПУСКАЄТЬСЯ БЕЗ РЕЦЕПТУ

№1 ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ І ЙОД В УКРАЇНІ

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
 для медичного застосування лікарського засобу **ЙОДОМАРИН® 200 (IODOMARIN® 200)**

Склад лікарського засобу:
 діючі речовини: 1 таблетка містить калію йодиду 200 мг, що відповідає 200 мг йодиду; лікарська форма: Таблетки.

Показання для застосування. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю.

Проконсультація з лікарем необхідна щодо застосування йоду після курячого вадлення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузної еутиреоїдної зобу у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих.

Протипоказання. Наявність в анамнезі підвищеної чутливості до діючої речовини або до одного з інших компонентів препарату. Виражений гіпертиреоз. Латентний гіпертиреоз в дозах, що перевищують 150 мг йоду на добу. Наявність автономної аденоми, а також фолікуляр та дифузної автономних вузлових щитоподібної залози у дозі від 300 до 1000 мг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Палацієм). Туберкульоз легень. Геморрагічний діатез. Період вагітності. Період лактації (синдром Девікса-Босса).

Побічні ефекти. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят, дітей і підлітків можливі ефекти, як правило, не спостерігаються. Проте при наявності великих вузлів автономної щитоподібної залози і при прозначенні йоду в дозах, що перевищують 150 мг, повинно виключити появу зваряного гіпертиреозу. Повний перелік можливих побічних дій зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.

Категорія випуску. Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування Йодомарин® 200 від 15.04.2013 № 300 Р.П. №УА/0156/01/02

Виробник: BERLIN-CHEM AG, BERLIN-CHEM AG, Місцеве виробництво в Україні та його адреса місця проведення діяльності. Лікування, контроль та випуск серій: Генкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Glückliche Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Йодомарин® 200 від 15.04.2013 № 300 Р.П. №УА/0156/01/02
2. За даними систематичного дослідження ризику «Фармастандарт-МАТ/02/2014»
 (закінченості до 08.04.2014)

Представництво виробника в Україні – BERLIN-CHEM AG
 Адреса: м. Київ, вул. Борозняківська, 29
 тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

BERLIN-CHEM MENARINI

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Людмила Жданова**
 ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Володимир Савченко**
 ШЕФ-РЕДАКТОР **Анатолій Якименко**
 ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР **Станіслава Шапошнікова**
 МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР **Олексій Терещенко**
 МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР **Ольга Радучий**
 НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ **Лідія Тралло**
 ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ **Ірина Назаренко**
Ірина Сандул
Аліна Пасьон
Інна Мартиненко
Олена Дудко
Ірина Лесько
Максим Маліков
Тарас Безлюда
Наталія Семенова
Юлія Башкірова
Інна Головка
Зоя Маймескул
Андрій Присяжнюк
Мирослава Табачук
Іванів Крайчев
Сергій Вадеха

Свідоцтво KB № 1764-6524P від 04.04.2011 р.
 Передплатний індекс 89326
 Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірності фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
 Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
Адреса для листів:
 вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
 E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
 Контактні телефони: 521-86-98, 521-86-97
 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
 Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
 Газета віддрукована у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
 Підписано до друку 24.06.2014 р.
 Замовлення № Наклад 20 000 прим.
 Юридично підтверджений наклад.

Н.А. Белых, к.м.н., ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Актуальность йододефицитных заболеваний для беременных, кормящих матерей и детей грудного возраста

Продолжение. Начало на стр. 3.

Йодная недостаточность во время гестации обуславливает возрастание частоты тиреопатий у беременных, негативно влияет на течение беременности, родов и перинатального периода (возрастает частота gestoзов, анемии, фетоплацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода и гипоксии, осложнений в родах) [1, 3, 8]. Недостаточное обеспечение плода йодом приводит к нарушению адаптации в раннем неонатальном периоде и проявляется неонатальной гипертиреотропиемией и транзитным гипотиреозом, частота которого составляет от 1-2% до 8-10% в зависимости от тяжести ЙД [9, 10].

Гипофизарно-тиреоидный гормоногенез матери и плода в условиях йодного дефицита

Изменения функции ЩЖ во время беременности, как у женщины, так и у плода, могут рассматриваться как математическая модель, где числителем являются растущие гормональные потребности, а знаменателем — йодное обеспечение [12].

Высокая функциональная активность ЩЖ матери на протяжении всей беременности является залогом нормального интеллектуального и физического развития ребенка. Уже с первых недель беременности происходит ряд физиологических изменений в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе женщины, обеспечивающих стимуляцию функции ЩЖ. В первой половине беременности наиболее мощным стимулятором является хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), который обладает структурным сходством с тиреотропным гормоном (ТТГ). Значительный рост концентрации ХГЧ на ранних сроках беременности, особенно при многоплодной беременности, приводит к гиперстимуляции ЩЖ женщины и возрастанию уровня тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), что по принципу обратной связи приводит к транзитному снижению ТТГ. Во II и III триместрах гестации уровень ТТГ в большинстве случаев нормализуется, однако иногда он может оставаться низким до самих родов.

Физиологический рост продукции эстрогенов во время беременности стимулирует синтез тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), концентрация которого на 18-20-й неделе возрастает вдвое. Повышение уровня ТСГ сопровождается дополнительным связыванием биологически активных Т4 и Т3, что приводит к росту концентрации связанных с белком фракций тироксина и трийодтиронина и транзитному снижению свободного Т4 и Т3. Снижение уровня ТГ обуславливает дополнительную стимуляцию ЩЖ беременной [1, 4].

Кроме того, в период гестации происходит постепенное увеличение объема почечного кровотока и клубочковой фильтрации, что приводит к повышению экскреции йода с мочой и в свою очередь обуславливает дополнительную стимуляцию ЩЖ беременной. Наряду с этим формирование и функционирование фетоплацентарного комплекса также влияет на изменения метаболизма ТГ. Плацента содержит большое количество дейодиназы 3 типа, осуществляющей трансформацию материнского тироксина в реверсивный трийодтиронин, а также трийодтиронина в дейодтиронин, т.е. превращение биологически активных ТГ в неактивные метаболиты. Дейодирование тироксина в плаценте регулирует поступление трийодтиронина в ткани плода и защищает ребенка от избыточного или недостаточного поступления материнских гормонов. За счет такой реакции плод получает йод и использует его для синтеза собственных ТГ.

Вне беременности умеренный ЙД в организме может компенсироваться за счет интенсификации синтеза ТГ. Однако под влиянием перечисленных факторов нередко происходит декомпенсация адаптивных механизмов ЩЖ беременной с ее двумя главными

последствиями: формированием зоба и относительной гестационной гипотироксинемии [4, 8, 12].

С одной стороны, адаптационно-приспособительные механизмы гестационного процесса влияют на функциональные возможности тиреоидной системы, а с другой — даже кратковременное нарушение функции ЩЖ у беременной втягивает в патологический процесс фетоплацентарный комплекс, способно отягощать течение беременности, родов и послеродового периода, неблагоприятно отражаться на развитии плода и новорожденного.

В условиях ЙД в организме беременной снижается синтез тироксина и трийодтиронина, для которых йод является основным субстратом. По принципу обратной связи это приводит к активации синтеза ТТГ. Под влиянием ТТГ в ЩЖ происходит адаптация механизмов поглощения йода и других этапов метаболизма для экономного его использования. Одно из проявлений этой адаптации — преимущественный синтез и секреция трийодтиронина, который является наиболее активным ТГ, при этом на его образование необходимо не 4, а всего 3 атома йода.

Путем ТТГ-зависимого увеличения поглощения йода ЩЖ захватывает из крови все большее количество экзогенного йода и увеличивает повторное использование эндогенного йода, что повышает эффективность биосинтеза ТГ. Под влиянием ТТГ происходит гипертрофия (увеличение размеров) и гиперплазия (увеличение количества) фолликулярных клеток ЩЖ. В результате железа увеличивается в объеме и формируется зоб, который на начальных этапах можно расценивать как компенсаторную реакцию, направленную на обеспечение организма ТГ в условиях ЙД. Даже легкий ЙД является причиной увеличения объема ЩЖ у женщин к концу беременности на 20-40% по сравнению с размером до гестации, а у 20-30% беременных формируется зоб [4].

В I триместре беременности, когда происходят активные процессы эмбриогенеза, а фетальная ЩЖ еще не функционирует, обеспечение плода адекватным количеством ТГ происходит за счет матери. Кроме того, и сама беременная в связи с высоким уровнем обменных процессов нуждается в дополнительном количестве ТГ. В норме в первой половине беременности продукция тироксина возрастает на 30-50%. При этом даже у здоровых женщин с хорошими компенсаторными возможностями ЩЖ и проживающих в регионах с адекватным йодным обеспечением может формироваться физиологическая гестационная гипотироксинемия. Этим термином определяется феномен снижения уровня свободного тироксина в крови беременной ниже его нормального уровня для здоровых беременных, но в пределах нормы для здоровых женщин вне беременности.

В ряде исследований отечественных и зарубежных ученых было доказано, что в условиях даже легкого ЙД уровень свободного тироксина у беременных в I триместре на 10-15% ниже такового у женщин, получающих адекватную йодную профилактику (ЙП) [3, 4, 8, 9]. Компенсаторное повышение содержания Т3 нормализует уровень ТТГ, что усложняет диагностику доклинических форм гипотиреоза.

По современным представлениям, плацента частично проницаема для ТГ и тироксин определяется в амниотической жидкости еще до того, как начинает функционировать ЩЖ плода. Через плаценту не проникает ТТГ, зато легко проникают йод, тиреотропин-рилизинг-гормон (тиролиберин), тиреостатики и антитела.

Весомым аргументом в пользу частичной проницаемости плаценты для ТГ является нередко завершённый органогенез у плода при врожденном гипотиреозе, обусловленном дефицитом тиреоидной пероксидазы, при котором невозможен адекватный синтез ТГ у плода. Кроме того, ТГ определяются в тканях плода уже к 12-й неделе внутриутробного развития, когда фетальная ЩЖ еще не способна в полной мере обеспечить

плод ТГ. Тем не менее напрямую через плаценту проникают лишь ограниченные количества Т4 и Т3, а принципиальное значение в обмене йодтиронинов и йода между матерью и плодом имеет функционирование плацентарных дейодиназ. В организме человека функционирует как минимум три типа ферментов, которые обеспечивают дейодирование ТГ. Активность дейодиназы 1 типа на протяжении беременности не изменяется. Дейодиназа 2 типа экспрессирована в плаценте, осуществляет превращение Т4 в Т3, обеспечивая локальное компенсаторное повышение уровня Т3 при снижении уровня Т4 в крови беременной. Кроме того, плацента содержит большие количества дейодиназы 3 типа, которая осуществляет трансформацию Т4 в реверсивный Т3, а также Т3 в Т2 (дейодтирозин), т.е. превращает ТГ в биологически неактивные метаболиты. Принципиальной функцией дейодиназы 3 типа является снижение концентрации Т3 и Т4 в крови у плода (уровень последнего на момент родов составляет около 50% от уровня такового у матери), а также обеспечение плода дополнительным количеством йода за счет дейодирования йодтиронинов матери. В условиях ЙД дейодирование ТГ матери за счет значительного возрастания активности плацентарной дейодиназы 3 типа является ключевым фактором в обеспечении йодом плода. С этой целью фетоплацентарный комплекс использует дополнительные количества ТГ матери, что приводит к увеличению потребности в них и дополнительной стимуляции ЩЖ беременной.

Следует отметить, что если активность плацентарной дейодиназы 2 типа сохраняется постоянной, то активность дейодиназы 3 типа прогрессивно увеличивается на протяжении всей беременности. Все перечисленные механизмы носят физиологический характер, обеспечивая адаптацию эндокринной системы женщины к беременности, и при наличии адекватных количеств йода не будут иметь каких-либо неблагоприятных последствий. Сниженное поступление йода во время беременности (и даже непосредственно перед ней) приводит к хронической стимуляции ЩЖ, относительной гипотироксинемии и формированию зоба как у матери, так и у плода.

Снижение функциональной активности ЩЖ плода неблагоприятно влияет на процессы его роста, в результате чего дети, пострадавшие антенатально от ЙД, обладают меньшей массой тела при рождении. В этих случаях достоверно чаще имеет место рождение детей с задержкой внутриутробного развития и низкой соответственно сроку гестации массой тела, у новорожденных отмечается отягощенный период ранней неонатальной адаптации с возрастанием частоты неонатальной желтухи [4].

Закладка ЩЖ плода происходит на 4-5-й неделе внутриутробного развития, на 10-12-й неделе она приобретает способность накапливать йод и синтезировать йодтиронины, а на 16-17-й неделе уже начинает активно функционировать [5, 6]. В фетальной ЩЖ происходят процессы, направленные на минимизацию неблагоприятного воздействия гипотироксинемии на плод. В условиях недостаточных интратиреоидных запасов йода тиреоидная система плода подвергается хронической интенсивной стимуляции. Поэтому фетальная ЩЖ использует 100% запасов для обеспечения собственного тиреоидного гормоногенеза, что определяет высокую чувствительность плода к ЙД в организме матери как единственного источника этого микроэлемента [5, 6].

Уровень ТТГ плода в норме увеличивается постепенно и непосредственно перед родами составляет около 10 мМЕ/л. Во время родов определяется значительное повышение ТТГ у новорожденного, максимальный его уровень достигает 70 мМЕ/л на 30-й минуте после рождения с последующим постепенным снижением до 10 мМЕ/л на 2-3-е сутки жизни у доношенных новорожденных и на 7-14-е — у недоношенных. С 4-го

по 6-й день жизни уровни Т4 и ТТГ стабилизируются, в связи с чем именно этот период является оптимальным для гормональной диагностики тиреопатий у новорожденных. Таким образом, функциональное состояние тиреоидной системы беременной имеет большое значение для развития плода и здоровья новорожденных.

Новорожденные крайне чувствительны к ЙД, поскольку именно в этот возрастной период потребность в йоде и ТГ является максимальной. Причина особой чувствительности новорожденных к неблагоприятным эффектам ЙД — сочетание низкого содержания йода в ЩЖ и очень высокого уровня его интратиреоидного обмена. Суточная потребность доношенного новорожденного в йоде составляет 15 мкг/кг и уменьшается почти в 2 раза к концу первого года жизни (у взрослого эта величина равна 2 мкг/кг). Поэтому даже легкий ЙД на первом году жизни способен негативно влиять на тиреоидный гормоногенез ребенка и его психомоторное развитие [3, 4, 6, 8].

Адекватное йодное обеспечение ребенка в первые недели жизни способствует становлению и дозреванию системы гипофизарно-тиреоидной регуляции и значительно облегчает адаптацию ребенка к внеутробному существованию [2, 6].

Потребность в йоде кормящей матери и ребенка грудного возраста

Единых рекомендаций по употреблению йода детьми в раннем возрасте на сегодня в мире не существует. ВОЗ отмечает, что дети в возрасте 0-5 лет нуждаются в ежедневном поступлении 90 мкг йода в сутки, в то время как специалисты ИОМ (США) рекомендуют дозу в 110-130 мкг/сут [7].

Норма потребления йода кормящими матерями приблизительно соответствует гестационной, но значительно превышает потребность для небеременных женщин. Современные рекомендации по употреблению йода женщинами в период лактации также варьируют в разных странах от 160 мкг/сут в некоторых странах Европы до 290 мкг/сут в США (табл. 3) [2, 4, 8, 9, 12].

Таблица 3. Рекомендованная норма потребления йода матерями во время лактации в разных странах мира

Страны	Потребность в йоде (мкг/сут)
Германия, Австрия	260
Швейцария	200
США (ИОМ)	290
Скандинавские страны	200

Несмотря на такие различия в рекомендациях по потреблению йода, верхняя безопасная доза в разных возрастных группах достаточно высока и, по данным ВОЗ, составляет:

- для детей первого полугодия жизни — 150 мкг/кг/сут;
- в возрасте 7-12 мес — 140 мкг/кг/сут;
- для детей 1-6 лет и старше — 50 мкг/кг/сут;

— для кормящих матерей — 40 мкг/кг/сут (по данным ИОМ, США — 110 мкг/сут) [12].

Ребенок, находящийся на исключительно грудном вскармливании, в течение первого полугодия жизни получает ежедневно около 854±118 мл молока, из которого всасывается 95% йода [2, 12]. По заключению ведущих экспертов ВОЗ по вопросам ЙД, потери йода при лактации составляют в среднем 75-200 мкг/сут в зависимости от продукции грудного молока, объем которого может колебаться от 0,6 до 1,1 л в сутки [12]. Основываясь на рекомендациях ВОЗ по адекватному потреблению йода ребенком на первом году жизни (90 мкг/сут), материнское молоко должно содержать минимум 111 мкг/л йода [12].

Содержание йода в грудном молоке определялось многими иностранными исследователями, которые доказали, что этот показатель варьирует в разных странах и зависит исключительно от йодной обеспеченности женщины во время беременности и лактации [2, 4]. В странах, где население имеет достаточное йодное обеспечение, концентрация йода в грудном молоке колеблется от 78 мкг/л в Швейцарии до 892 мкг/л в Корее. В регионах легкого и умеренного ЙД этот показатель находится в пределах от 43 мкг/л в Италии до 150 мкг/л в некоторых регионах

Германии. Самые низкие показатели отмечаются в странах с тяжелой степенью ЙД: Конго – 15 мкг/л, Эфиопия – 5-64 мкг/л, Марокко – 38 мкг/л [2].

Профилактика йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска

Для предотвращения неблагоприятного влияния ЙД на организм матери и плода в период гестации необходимо проведение ИП. В настоящее время доказано, что коррекция и профилактика ЙД начиная с ранних сроков гестации способна предупредить вышеперечисленные расстройства и предотвратить формирование нарушений тиреоидного гормонализма не только у матери, но и у плода.

Обеспечение населения необходимым количеством йода возможно или путем постоянного употребления морепродуктов и обогащения рациона йодом посредством использования йодированной соли (ЙС) или с помощью дополнительного приема йодосодержащих лекарственных препаратов. На сегодня существуют три варианта ИП: массовая, групповая и индивидуальная.

Эффективным и самым дешевым методом считается массовая («немая») ИП. Традиционно для решения проблемы ЙД использовалось обогащение продуктов питания (фортификация). Соединения йода добавляли в питьевую воду, хлеб, молоко, масло и т.п. Но наиболее эффективным оказалось использование ЙС, поскольку именно соль является тем продуктом питания, который используется всем населением ежедневно в примерно одинаковом количестве, а технологии ее йодирования достаточно надежны и недороги.

Всемирная организация здравоохранения, Международный совет по контролю за йододефицитными заболеваниями и Международный детский фонд ООН (ВОЗ/МСКЙДЗ/ЮНИСЕФ) рекомендуют придерживаться концентрации йода в соли в пределах 20-40 мг/кг, учитывая среднесуточное потребление человеком соли в количестве 10 г и потери йода при транспортировке, хранении и приготовлении пищи (40%) [10].

На сегодня более 120 стран мира уже выбрали именно йодирование соли в качестве национальной стратегии преодоления ЙД и приняли законодательные акты, регламентирующие обязательное йодирование всей пищевой соли. Для украинского потребителя приобретение этого продукта питания остается предметом свободного выбора, несмотря на то, что страна является крупнейшим в Европе производителем ЙС, почти 2/3 которой экспортируется. В настоящее время среди стран постсоветского пространства только в России и Украине до сих пор на государственном уровне не утверждена национальная программа по ликвидации и профилактике ЙД. Те страны СНГ, где мероприятия эффективно реализуются, имеют значительные результаты по улучшению йодного обеспечения населения (Беларусь, Грузия и др.).

Причин недостаточного внимания к внедрению массовой ИП в Украине несколько. Прежде всего, это низкий уровень информированности населения об опасности ЙД для здоровья и средствах профилактики ЙДЗ. Наряду с этим в медицинском сообществе бытует мнение, что проблемой ЙД должны заниматься только эндокринологи. Однако это нереально, поскольку эндокринологи, как и все врачи узких специальностей, общаются только с небольшим количеством населения, прежде всего, с пациентами, у которых уже отмечаются клинические проявления ЙДЗ. Проведение же ИП требует непосредственного общения медицинских работников с широкими слоями населения. Поэтому профилактической работой должны заниматься специалисты первичного звена медико-санитарной помощи, которые контактируют с большим количеством людей различных возрастных групп. Прежде всего, это педиатры, акушеры-гинекологи, врачи общей практики семейной медицины, средние медицинские работники, оказывающие медицинскую помощь на селе.

План мероприятий по выполнению общегосударственной программы «Национальный план действий по реализации Конвенции ООН о правах ребенка», утвержденный приказом МЗ и НАМН Украины № 500/71 от 11.08.2011 г., предусматривает «осуществление мероприятий по использованию йодированной

пищевой соли детским населением путем введения ее в рацион питания в учреждениях здравоохранения, учебных заведениях, других организованных детских коллективах, независимо от их подчинения». Это, безусловно, позитивный шаг в направлении профилактики ЙД, но в соответствии с критериями ВОЗ/МСКЙДЗ для устранения ЙДЗ необходимо, чтобы ЙС была доступна всему населению и ее использовали для приготовления пищи не менее чем в 90% домохозяйств.

Употреблять ЙС целесообразно не только детям, но и всем слоям населения всех без исключения областей Украины. Технологии производства, уровень ЙС в нашей стране соответствует международным стандартам и является безопасным для ежедневного употребления. Другие обогащенные йодом продукты также можно рекомендовать к употреблению, но рассматривать их как средство постоянной профилактики нецелесообразно.

Наиболее сложным вопросом является проведение профилактики ЙД у беременных. Уровень ЙС рассчитан на взрослое население и детей дошкольного и школьного возраста. Резко возросшие потребности беременной женщины удовлетворить только за счет использования ЙС невозможно, поскольку увеличение употребления этого продукта является опасным (возрастает частота развития артериальной гипертензии, многоводия, почечной патологии, ожирения, гестозов и др.). Поэтому беременные нуждаются в обязательном применении методов индивидуальной (медикаментозной) ИП [3, 4, 7-9, 12].

Для проведения индивидуальной ИП ведущие эксперты ВОЗ по этим вопросам рекомендуют применять монопрепараты калия йодида. Основное преимущество такого метода – точное дозирование йода в соответствии с возрастными и физиологическими потребностями. Препараты калия йодида имеют нейтральный вкус, содержание йода в препарате позволяет принимать его 1 раз в сутки. Единственным, но существенным недостатком этого метода является низкий комплаенс вследствие необходимости проведения длительных курсов профилактики. Для формирования устойчивой мотивации к долговременному приему медикаментозного препарата необходима очень высокая информированность населения о неблагоприятных последствиях ЙД для матери и плода, безопасных и эффективных способах их профилактики.

Использование пищевых и биологически активных добавок, содержащих нестандартную дозу йода, не может быть рекомендовано в качестве средства групповой и индивидуальной ИП, особенно у лиц с повышенным риском развития ЙДЗ, к которым относятся беременные, когда точное дозирование йода является принципиальным [1, 4, 12].

Для профилактики ЙД на сегодня ВОЗ рекомендует проводить прегравидарную (преконцепционную) и гестационную ИП [11].

Преконцепционная профилактика должна планомерно проводиться на массовой алиментарной основе (ЙС) начиная с детства. Особое внимание следует уделять применению ИП в период пубертата и старта менархе, когда происходит становление репродуктивной функции у девочек. В это время ТГ играют одну из ключевых ролей. Кроме того, международные эксперты по вопросам профилактики ЙДЗ рекомендуют повысить дозу йода, потребляемую будущей матерью, за 3 мес до планируемой беременности. Поэтому каждой здоровой женщине, которая обратилась к специалистам на этапе планирования беременности, наряду с другими мероприятиями, необходимо обязательно назначать препарат калия йодида в дозе не менее 200 мкг/сут минимум на 3 мес без перерыва до самого зачатия [11].

Для гестационной профилактики ЙД рекомендуется применять исключительно точно дозированные лекарственные препараты калия йодида. Для повышения ее эффективности в последнее время дозирование пересмотрено в сторону увеличения. В частности, ВОЗ ранее рекомендовала беременным употреблять ежедневно 200 мкг йода (в США, Канаде, Германии и Австрии рекомендованная потребность была выше – 220-230 мкг/сут), на сегодня рекомендуемая доза составляет 250 мкг/сут. Например, для ИП во время беременности на фоне постоянного употребления ЙС можно применять препарат «Йодомарин 200» по 1 таблетке в сутки утром. В случае утренней тошноты,

при раннем гестозе беременной для полного усвоения йода следует перенести прием таблетки на вторую половину дня.

Необходимо отметить, что не все витаминно-минеральные комплексные (ВМК) для беременных в своем составе содержат йод, а в ряде препаратов количество содержащегося йода недостаточно для этого критического периода (100-150 мкг). В этих ситуациях необходимо дополнительно принимать ежедневно 50-100 мкг йодида калия, в зависимости от содержания йодида в комплексе (например, 1/4-1/2 таблетки препарата «Йодомарин 200»), а при его отсутствии – 200 мкг калия йодида (1 таблетка препарата «Йодомарин 200»). Дополнительный прием препаратов йода принципиально важен для тех беременных, которые не отказались от курения, поскольку тиоцианиды, образующиеся при курении, негативно влияют на усвоение йода и ускоряют его экскрецию с мочой. Это касается и пассивного курения.

Во время лактации также невозможно обеспечить ребенка грудного возраста адекватным количеством йода только за счет употребления матерью ЙС.

ИП у детей первого года жизни, находящихся на грудном вскармливании, может осуществляться путем назначения матери препаратов калия йодида (например, Йодомарин 200) ежедневно в течение всей лактации на фоне употребления ЙС. Если кормящая мать не получает ИП, необходимо назначать индивидуальную ИП ребенку. Рекомендуется измельчить препарат калия йодида (например, 1 таблетка препарата «Йодомарин 100») и давать его непосредственно ребенку per os, растворив в грудном молоке или любой жидкости для питья (табл. 4).

Если женщина во время лактации получает ВМК, рекомендуется учитывать содержание йода в этих препаратах. При отсутствии йода в составе ВМК следует применять профилактическую дозу калия йодида (250 мкг/сут), а при наличии в препарате 100-150 мкг йода необходимо рекомендовать

ИП проводится по общим правилам (200-250 мкг/сут йодида калия).

Противопоказаниями к назначению индивидуальной ИП во время беременности и лактации является патологический тиреотоксикоз (болезнь Грейвса, тиреотоксическая аденома).

В случае искусственного вскармливания целесообразно назначать детям заменители грудного молока, обогащенные йодом (групповая ИП). Оптимальным является содержание йода в молочной смеси для доношенных детей – до 100 мкг/л, а для недоношенных – до 200 мкг на 1 л готового продукта [2, 4, 12]. На сегодня это доступно для населения, поскольку все детские молочные смеси как отечественного, так и зарубежного производства обогащены йодом. При использовании заменителей грудного молока с недостаточным содержанием йода (до 90 мкг/л) дополнительное введение йода в рацион ребенка проводится индивидуально в зависимости от содержания микроэлемента в смеси и потребляемого объема таким образом, чтобы ребенок получил возрастную норму йода. Это касается и профилактики ЙД во втором полугодии жизни, когда объем употребляемой смеси постепенно снижается за счет расширения рациона ребенка.

Таким образом, достаточное поступление йода является непременным условием нормального развития ребенка. Учитывая эпидемиологическую ситуацию в Украине, рекомендации ВОЗ и Международного совета по контролю за ЙДЗ, применение ИП является обоснованным и целесообразным, особенно в группах риска.

Употребление ЙС как средства массовой ИП эффективно для широких слоев населения, кроме беременных, кормящих матерей и детей раннего возраста, когда физиологическая потребность организма в этом микронутриенте значительно возрастает. Для этих категорий населения целесообразно применять индивидуальную (употребление калия йодида) или групповую (обогащенные йодом заменители грудного молока) ИП.

Таблица 4. Рекомендации по проведению йодной профилактики у детей грудного возраста в зависимости от вида вскармливания (мкг/сут)

Возраст ребенка	Грудное вскармливание		Искусственное вскармливание	
	Мать получает 250 мкг йода в сутки	Мать не получает препаратов йода	Содержание йода в молочной смеси 100 мкг/л	Смесь не обогащена йодом
0-6 мес	-	90	-	90
6-12 мес	-	100-130	25-50	100-130

матери дополнительно употреблять 100-150 мкг калия йодида ежедневно.

Во втором полугодии жизни ребенку уже вводится прикорм, а употребление грудного молока уменьшается. Современные протоколы по уходу и питанию детей не рекомендуют подсаливать пищу детям в течение первого года жизни. Это обусловлено тем, что в ЙС количество йода соответствует потребностям взрослого человека, который употребляет от 4 до 10 г соли в сутки. У детей раннего возраста потребность в натрии в несколько раз ниже, чем у взрослых, и она полностью покрывается за счет микроэлемента, содержащегося в получаемых продуктах, а потребность в йоде приравнивается к таковой у детей старшего возраста и взрослых (90 мкг/сут). В связи с этим при подсаживании блюд прикорма возрастает угроза перегрузки натрием организма ребенка, а полученное количество йода будет недостаточным для восстановления дефицита микронутриента. Поэтому для профилактики ЙД у детей грудного возраста массовая ИП не применяется.

На сегодня уже доказано, что применение ИП во время лактации имеет не только положительное влияние на состояние гипотиреоидно-тиреоидной системы ребенка и его когнитивные функции, но и значительно снижает риск развития ЙДЗ у самой матери, способствует увеличению количества грудного молока и длительности лактации.

Следует помнить, что носительство антител к тиреоидной пероксидазе не является противопоказанием для назначения препаратов йода, хотя и требует динамического контроля функционирования ЩЖ во время беременности и послеродового периода. В случае если женщина получала гормонозаместительную терапию левотироксином еще до беременности, индивидуальная

Литература

1. Паньків В.І. Йодний дефіцит і вагітність: стан проблеми та шляхи її вирішення // Здоров'я України. – 2008. – № 5 (14). – С. 27-34.
2. Azizi F. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition / F. Azizi, P. Smyth // Clin Endocrinol. – 2009. – V. 70 (5). – P. 803-809.
3. Becker D.V. Iodine supplementation for pregnancy and lactation – United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association / D.V. Becker, L.E. Braverman, F. Delange [et al.] // Thyroid. – 2006. V. 16 (10). – P. 949-51.
4. Delange F. Optimal Iodine Nutrition during Pregnancy, Lactation and the Neonatal Period / Delange F. // Int. J. Endocrinol. Metab. – 2004. № 2. – P. 1-12.
5. Raymond J. Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings / J. Raymond, S.H. LaFranchi // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2010. – № 17 (1). – P. 1-7.
6. Fiengold S.B. Neonatal Thyroid Function / S.B. Fiengold, R.S. Brawn // NeoReviews. – 2010. – V. 11. – № 11. – P. 640-645.
7. Institute of Medicine, Academy of Sciences, USA. Dietary reference intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. National Academy Press, Washington, 2001. – P. 258-289.
8. Leung A. Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation / A. M. Leung, E.N. Pearce, L.E. Braverman // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2011. – V. 40 (4). – P. 765-777.
9. Untoro J. Editorial: reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations / J. Untoro, N. Managasaryan, B. de Benoist, I. Hill Danton // Public Health Nutrition. – 2007. – № 10 (12A). – P. 1527-1529.
10. WHO. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. / WHO. – Geneva, 2007. – P. 1-98.
11. WHO. Secretariat on behalf of the participants to the consultation Andersson M., De Benoist B., Delange F., Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation // Public Health Nutrition. – 2007. – 10 (12A). – P. 1606-1611.
12. Zimmermann M.B. Iodine deficiency / M.B. Zimmermann // Endocr Rev. – 2009. V. 30 (4). – P. 376-408.

Фитотерапія в ліченні гінекологічних захворювань

По матеріалам науково-практичної конференції з міжнародним участям
«Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (15-16 мая, г. Київ)

Продукція німецької компанії «Біоноріка», являючоїся основним поставщиком в Україні оригінальних природних лікарських засобів зі стандартизованим складом і науково підтвердженою ефективністю, українським врачам відома більше 10 років. Об'єкти застосування фітопрепаратів компанії «Біоноріка» в різних клінічних ситуаціях шлі реч в озвучених на науковому форумі доповідях вівдущих вітчизняних і зарубіжних спеціалістів. Препаратам читателям ознакомитися з найбільш інтересними повідомленнями, присвяченими таким актуальним проблемам гінекології, як гіперпролактинемія і інфекції мочевих шляхів (ИМП).

О ролі гіперпролактинемії (ГП) в патогенезі безпліддя і мастопатії повідомив професор Центру досліджень ендокринології, гормонів і ожиріння, доктор Вольфганг Вуттке (г. Геттінген, Німеччина).



Как отметил докладчик, основные причины бесплодия и нарушений менструального цикла включают гиперандрогению (35% случаев), дисфункцию генератора импульсного высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) (20%), ГП в сочетании с другими гормональными отклонениями (15%), ГП, вызванную пролактиномой (5%), недостаточность желтого тела (8%), гипо- и гипертиреоз (6%), а также синдром истощения яичников (3%). Примерно в 8% случаев бесплодие и нарушения менструального цикла отмечаются при нормальном уровне всех гормонов. Тем не менее это может быть обусловлено забором проб крови в неоптимальное время.

Регулярное импульсное высвобождение ГнРГ в нормальных количествах (цирхоральный ритм) является необходимым условием физиологической секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), а следовательно, нормальных менструальных циклов, надлежащего развития фолликулов, функционирования желтого тела и фертильности. На сегодня установлено, что нарушение функции гипоталамического генератора импульсного высвобождения ГнРГ имеет место в большинстве типов бесплодия.

Интересно, что эпизоды высвобождения пролактина часто совпадают с импульсным высвобождением ЛГ. У женщин, склонных к спонтанному повышению уровня пролактина, высвобождение пролактина ночью и под влиянием тиротропин-рилизинг-гормона (ТРГ) также усиливается. Это явление получило название «латентная гиперпролактинемия». Предполагается, что латентная ГП является результатом чрезмерно повышенного высвобождения пролактина в условиях стресса. Кроме того, спонтанно возникающие импульсы высвобождения пролактина являются нефизиологически высокими, а максимальные величины часто достигают патологического уровня (нормальный уровень пролактина не должен превышать 500 мкЕ/мл, или 25 нг/мл). Частые повышения уровня пролактина, по-видимому, оказывают непосредственное ингибирующее воздействие на синтез прогестерона и могут приводить к недостаточности желтого тела и бесплодию. Таким образом, латентная ГП может также выступать причиной бесплодия и других нарушений женской репродуктивной системы, обусловленных недостаточностью второй фазы цикла.

В исследованиях *in vitro* было установлено, что экстракты на основе *Vitex agnus-castus* (VAC, препараты Мастодинон и Циклодинон) подавляют пролактиновую секрецию в культивируемых клетках гипофиза. Такое ингибирование нивелировалось галоперидолом, блокатором дофаминовых рецепторов. В опытах *in vivo* было подтверждено пролактинингибирующее действие экстракта VAC: вызываемая стрессом секреция пролактина значительно снижалась.

В клиническом исследовании с участием 96 женщин с бесплодием, в частности обусловленным вторичной аменореей и недостаточностью лютеиновой фазы, терапия с использованием препарата на основе экстракта VAC позволила увеличить частоту наступления беременности в течение 3-месячного периода лечения и на

протяжении последующих 2 лет. При этом у всех пациенток отмечалось значительное улучшение гормонального профиля и связанного с ним самочувствия (Gerhard I. et al., 1998).

Переходя к обсуждению проблемы мастопатии, профессор В. Вуттке отметил, что это состояние наблюдается у 30-50% женщин в возрасте 35-50 лет. Клиническая картина мастопатии включает отек, неоднородность ткани грудных желез и наличие в них множественных плотных узелков, особенно болезненных перед менструацией. После менструации наступает субъективное и объективное улучшение. Примерно в 20% случаев отмечается галакторея.

Основной причиной мастопатии является абсолютная или относительная гиперэстрогемия, которая часто приводит к латентной ГП. При этом эстрогены и пролактин стимулируют молочную железу, что может способствовать развитию кистозной мастопатии. Имеются также свидетельства в пользу того, что стресс и сон стимулируют повышение уровня сывороточного пролактина, который участвует не только в развитии мастодинии, но и в образовании фиброаденом.

По словам доктора В. Вуттке, при мастопатии объективная нормализация уплотненных участков ткани зачастую невозможна. Субъективного улучшения можно добиться путем назначения гестагенов, даназола, тамоксифена, аналогов ГнРГ, а также дофаминергических средств, включая фитопрепараты на основе экстракта VAC.

В норме циклические выбросы ЛГ у женщин сопровождаются незначительной стрессогенной секрецией пролактина и стимулируют нормальную секрецию прогестерона желтым телом. У женщин с мастопатией такая стимуляция подавляется значительными скачками уровня пролактина. Значимая роль латентной ГП в стимуляции предменструальной мастодинии/масталгии была продемонстрирована в исследованиях, проведенных в Германии (Wuttke et al., 1997) и Чехии (Halaska et al., 1999). В этих двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях назначение экстракта BNO 1095 (Мастодинон) обеспечивало значительное снижение интенсивности мастодинии по визуальной аналоговой шкале начиная со 2-го цикла. При этом положительный эффект нарастал по мере продолжения лечения. После 3 мес терапии препаратом Мастодинон отмечалась нормализация уровня пролактина. В дальнейшем результаты этих исследований многократно подтверждались в других испытаниях с использованием препаратов Мастодинон и Циклодинон.

Старший научный сотрудник отделения эндокринологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Ольга Алексеевна Ефименко рассказала о роли гиперпролактинемии в формировании патологии молочной железы (МЖ).

— Известно, что пролактин (ПЛ) играет основную роль в развитии и функционировании МЖ. Увеличение заболеваемости МЖ, наблюдаемое в последние десятилетия, напрямую связано с относительной избыточной активностью этого гормона на протяжении репродуктивного периода, что, в свою очередь, обусловлено изменением социального и репродуктивного поведения современной женщины. Наиболее опасным среди заболеваний МЖ является рак МЖ (РМЖ), это лидирующая патология в структуре онкологической заболеваемости развитых стран. В возникновении дисгормональных заболеваний МЖ гиперпролактинемия также играет ключевую роль.



Не останавливаясь на известных факторах риска развития РМЖ, следует акцентировать внимание на некоторых особенностях течения репродуктивного периода женщины, в значительной степени предопределяющих возникновение доброкачественных и злокачественных образований МЖ. Речь идет о таких важных периодах в жизни женщины, как менархе и менопауза. Считается, что раннее менархе повышает риск развития РМЖ, а поздняя менопауза, наоборот, снижает таковой. На сегодня в медицинской среде активно используется термин «открытое эстрогеновое окно» — время от менархе до лактации. Существует вполне обоснованное мнение, что в идеале эстрогеновое окно не должно превышать 3 лет. В Украине этот период достигает 14 лет. Длительный временной разрыв между менархе и первыми родами повышает риск развития доброкачественных и злокачественных заболеваний МЖ вследствие длительной эстрогенной стимуляции ткани МЖ. Влияние экзогенных гормонов на МЖ продолжает оставаться предметом исследований и научных дискуссий.

Доказана также прямая зависимость между суммарным временем лактации и РМЖ — чем больше общее время лактации, тем меньше риски неопластических процессов.

Злокачественные заболевания МЖ — это возрастзависимые заболевания, риск развития которых резко повышается после 40 лет. Скрининговая программа по диагностике РМЖ в нашей стране была разработана 10 лет назад и утверждена приказом МЗ Украины № 676. Согласно этому приказу диагностике и скрининг МЖ проводится акушерами-гинекологами. Отсутствие каких-либо существенных изменений в вопросах диагностики и профилактики РМЖ оставляет положения данного приказа актуальными и правомочными на текущий период.

Переходя к вопросам диагностики и лечения доброкачественных дисгормональных заболеваний МЖ, необходимо акцентировать внимание на том, что изменить структуру МЖ не представляется возможным никакими медикаментозными методами. Лечебные мероприятия способны воздействовать лишь на масталгию и мастодинию. По нашим наблюдениям, нециклическая мастодиния редко связана с раком.

Интерес представляет циклическая мастодиния, связанная с менструальным циклом, являющаяся фактором риска заболеваний МЖ. Циклическая мастодиния может проявляться как симптом предменструального синдрома (ПМС), как самостоятельный симптом при отсутствии других проявлений ПМС (предменструальное нагрубание и боль в МЖ), как симптом доброкачественной дисплазии МЖ (масталгии), а также появляться на фоне применения гормональных препаратов.

Лечение циклической мастодинии начинается с отказа от вредных привычек (курение, употребление алкоголя) и соблюдения диеты (исключение кофе, шоколада, красного вина). Для медикаментозной терапии широко используются препараты прогестерона (местно) и фитопрепараты (Мастодинон, Циклодинон). При патологии щитовидной железы необходимо проведение коррекции уровня тиреоидных гормонов, дефицит которых приводит к стойкому повышению ПЛ. При лечении мастодинии следует

обращать внимание на незначительные (надпороговые) повышения ПЛ, которые игнорируются врачами, хотя нередко являются главной причиной клинически выраженной мастодинии. Аналогичная тактика должна распространяться на женщин с лейомиомами матки, у которых применяется консервативная терапия, поскольку у данной группы пациентов уровни ПЛ также часто повышены. Нормализацию уровня ПЛ в данных клинических ситуациях лучше проводить качественными и эффективными фитопрепаратами, обладающими мягким терапевтическим действием. В нашей клинике с этой целью используется препарат Мастодинон.

Эти данные подтверждаются Кокрановским обзором, согласно которому эффективность в лечении дисгормональных заболеваний МЖ доказана для агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов (аГнРГ), каберголина, Мастодинона (класс А), для гестагенов и КОК (класс В).

Таким образом, выбор метода консервативного лечения мастопатии напрямую зависит от сопутствующих гинекологических заболеваний. Без оценки состояния репродуктивной системы в целом (гинекологический, маммологический скрининг) невозможно обеспечить полноценность медицинской помощи пациенткам с дисгормональными заболеваниями.

Особое внимание О.А. Ефименко уделила фитотерапии в докладе «Место заместительной гормональной терапии в менеджменте менопаузы. Дискуссия продолжается». В сообщении была отмечена роль масталгии и мастодинии как одной из главных причин отказа от заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Докладчик указала, что с целью повышения приверженности к лечению ЗГТ в первые 3 мес приема у женщин с тяжелым течением климактерического синдрома (КС) ЗГТ рекомендовано назначать «под прикрытием» фитопрепарата, уменьшающего болевые ощущения в МЖ. Игнорирование этого элемента лечения приводит к возникновению болей спустя 3 нед применения ЗГТ и самовольного прекращения приема гормонального препарата, отмена которого провоцирует маточное кровотечение.

Главный научный сотрудник отделения эндокринологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, доктор медицинских наук Наталья Васильевна Косей рассмотрела разновекторные подходы при органосохраняющей тактике лечения лейомиомы матки (ЛМ).



— ЛМ является наиболее распространенной доброкачественной опухолью женских половых органов, выявляемой у 20-25% женщин репродуктивного возраста. При этом следует отметить, что статистические данные являются весьма условными, поскольку в значительной степени они зависят от наличия симптомов заболевания, которые наблюдаются лишь у 20-50% пациенток.

Наиболее частыми симптомами ЛМ, приводящими женщину в лечебное учреждение, являются менометроррагии (66%), болевой синдром (58%), бесплодие (48-55,3%), компрессия смежных органов (23%).

Обобщенные результаты систематических обзоров (Klatsky P.C., Tran N.D., Am J Obstet Gynecol. 2008; Pritts E.A., Parker W.H., Olive D.L., Fertil Steril. 2009; Sunkara S., Khairy M. Human Reproduction. 2010) указывают на достоверное уменьшение шансов реализации детородной функции у пациенток с ЛМ. Существенно снижают шансы наступления беременности субмукозные и интрамуральные узлы, тогда как их субсерозная локализация по данным исследований не влияет на течение и результат беременности.

На сегодня появляется все больше гипотез о «немеханическом» влиянии миомы на имплантацию и нормальную гестацию (локальный гормоногенез, особенности ангиогенеза). При этом данных о влиянии перенесенной миомэктомии, в зависимости от локализации узла на фертильность, пока недостаточно.

Чрезвычайно важной проблемой у женщин с ЛМ являются осложнения во время беременности и родов, частота которых повышается в 2 раза.

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении патогенеза ЛМ, однако этиология ее остается неизвестной. Под вопросом также остается и гормональная природа заболевания. В пользу гормонозависимости ЛМ указывают такие факты, как развитие заболевания в репродуктивный период и его регрессия в постменопаузе. Против гормональной теории ЛМ свидетельствуют результаты измерений концентрации половых стероидов в центральном кровотоке у пациенток с ЛМ, которые чаще находятся в пределах репродуктивных значений.

Тем не менее, несмотря на продолжающиеся дискуссии по данной проблеме, в настоящее время доказанными этиопатогенетическими факторами развития ЛМ являются половые стероиды. Однако современные взгляды на гормональную природу заболевания изменили понимание роли эстрогена и прогестерона, что образно можно назвать своеобразной инверсией.

В противовес традиционным представлениям на сегодня считается, что ведущая роль в патогенезе ЛМ принадлежит прогестерону, который воздействуя на прогестероновые рецепторы, увеличивает объем опухоли путем стимуляции пролиферации клеток и накопления экстрацеллюлярного матрикса, тогда как эстрадиол, не являясь митогеном, необходим для роста миомы, поскольку он индуцирует и сенситизирует в ней рецепторы прогестерона.

Кроме того, по данным последних экспериментальных исследований установлено, что прогестерон в миоме имеет дуальное действие: с одной стороны, стимулирует рост путем повышения эпидермального фактора роста и сосудистого эпидермального фактора роста, уменьшает ФНО- α , тормозит апоптоз за счет активации антиапоптотического белка Bcl-2, с другой – ингибирует рост путем уменьшения IGF-, тогда как E2 повышает экспрессию EGF-R в клетках миомы.

Прогестерон воздействует как классическим путем – непосредственно активируя прогестероновые рецепторы, так и участвует в сигнальных системах ростовых факторов, способствующих пролиферации ЛМ.

Таким образом, эффект прогестерона на клетки миомы зависит от локальных гормоноподобных факторов и веществ экстрацеллюлярного матрикса.

Что же касается эстрогенов, то действительно уровень эстрогеновых рецепторов (ЭР) (изоформы) в ЛМ значительно выше, чем в аутичной ткани, но в отличие от окружающей миометрии, в котором происходит циклическое изменение экспрессии ЭР, в тканях миомы уровень ЭР остается статичным в течение всего менструального цикла (Shozu M. et al., 2000). Повышенный уровень ЭР в узле определяет более высокую его чувствительность к эстрадиолу по сравнению с неизменной тканью.

Понимание механизмов развития ЛМ, индуцируемого и регулируемого прогестероном, положило начало таргетной терапии этого заболевания.

Препаратами для консервативного лечения ЛМ являются: аГнРг; антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; антигонадотропины; антипрогестагены; ингибиторы ароматаз, левоноргестрелвыделяющая ВМС (Мирена), аналоги соматостатина; агонисты дофаминовых рецепторов; селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПП) и антигестагены; витамин D (антифибротический фактор); экстракт зеленого чая.

Несмотря на достижения лекарственной терапии у пациенток с этой патологией, приходится констатировать, что хирургический метод является по-прежнему ведущим.

Современным трендом практической гинекологии выступает проведение органосохраняющих хирургических методов лечения ЛМ, которыми являются:

- консервативная миомэктомия (лапаротомным, лапароскопическим, вагинальным доступом);
- миолитиз (с использованием лазерного луча, диатермии крио- или радиочастотного воздействия) – лапароскопический, транскутантный или внутриматочный;
- гистероскопическая резекция миомы, абляция эндометрия;

- сфокусированный высокочастотный ультразвук;
- рентгенэндоваскулярная билатеральная эмболизация маточных артерий;
- лапароскопическая или вагинальная окклюзия маточных артерий.

С целью уменьшения кровопотери при миомэктомии в рамках предоперационных мероприятий рекомендовано использовать механические и химические методы подготовки. К последним относятся препараты групп агонистов- и антагонистов ГнРГ, антагонистов рецепторов прогестерона и селективных модуляторов рецепторов прогестерона.

В последнее время значительное внимание в ведении пациенток с лейомиомами уделяется коррекции пролактина – гормона, участвующего в туморогенезе (повышает содержание ДНК и РНК, ускоряет синтез белка, увеличивает активность фосфатаз и других ферментов).

Кроме того, пролактин угнетает апоптоз – естественную гибель клеток, что тоже может способствовать росту опухолей.

Гормон также стимулирует повышение инсулиноподобного фактора роста, особенно инсулиноподобного фактора роста-1, который сам является значительным стимулятором опухолевого роста.

В нашей клинике с целью изучения влияния препарата Мастодион на уровень пролактина у пациенток с ЛМ и доброкачественными образованиями молочных желез проведено двойное слепое контролируемое плацебо сравнительное исследование, участники которого были разделены на три группы. I группа (n=31) принимала Мастодион в каплях; II группа – Мастодион в таблетках (n=32); группа контроля составила 38 пациенток.

Проведенные исследования показали наличие гиперпролактинемии у 39% пациенток

с изолированным ростом ЛМ и у 48% – в случае сочетания ее с патологией МЖ.

Среди пациенток с умеренно повышенной концентрацией пролактина (до 45 нг/мл) в центральном кровотоке на фоне приема Мастодиона в 87,8% случаев наблюдалась его нормализация до физиологических уровней. При этом ни в одном из случаев не отмечено падения уровня гормона до низких показателей (1-2 нг/мл), что иногда имеет место при назначении синтетических ингибиторов секреции пролактина (бромкриптин, каберголин).

Наши результаты коррелируют с данными исследования W. Wuttke et al. (1997), в котором на фоне приема препарата Мастодион зафиксировано снижение уровня пролактина в 5 раз по сравнению с группой плацебо.

Продолжение на стр. 12.



Bionorica®

Біль у грудях? Мастодион®



-  знімає біль у молочній залозі¹
-  усуває напругу і набряк молочної залози²
-  зменшує скарги, пов'язані з ПМС³

Розкриваючи силу рослин

Мастодион®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагрудання і боліючість 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). **Противопоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів 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 C., 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.

Мастодион®. Краплі оральні. Р.п. № UA/6239/01/01 від 28.04.12. **Мастодион®. 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.

Фитотерапія в ліченні гінекологічних захворювань

Продолжение. Начало на стр. 10.

Член-корреспондент НАМН України, заведуючий відділом внутрішньої патології вагітних ІПАГ НАМН України, доктор медичних наук, професор Владимир Ісаакович Медведь представив доклад «Інфекції мочевидільних шляхів у вагітних як фактор розвитку перинатальних ускладнень».



— ІМП представляє собою проблему, яку важко сопоставити по значенню серед інфекцій в акушерстві. ІМП являються вторинними по частоті бактеріальними інфекціями, зустрічаються в 10% випадків при вагітності.

Важко помітити, що в залежності від рівня ураження ІМП поділяються на нижні (цистит, уретрит) і верхні (пієлонефрит) інфекції. С практичної точки зору не менш важливо розділяти ускладнені та неускладнені інфекції, оскільки регламент лікування неускладнених інфекцій, незважаючи на щоденні пересмотри, дуже жорстко детермінований, що дає можливість проведення терапії ІМП в умовах загальної практики та сімейної медицини, тоді як ускладнені ІМП повинні лікуватися спеціалістами.

Більше значення в профілактиці ІМП має організація та проведення скринінгу на бессимптомну бактеріюрую — клінічно значиме стан, що зустрічається у 8% вагітних. Активне виявлення та лікування бессимптомної бактеріюруї в значній мірі мінімізує ризик (не більше 5%) гострого пієлонефриту в даній групі вагітних. В той же час відсутність терапії призведе до манифестних форм ІМП в 50% випадків.

По визначенню експертів ВОЗ, діагноз бессимптомної бактеріюруї правомочен після двократного отримання одного і того ж результату в високому титрі. Одноразове проведення посіву допустимо при забірці мочі катетером, що деякі автори вважають небажаним. Скринінг проводиться в першому триместрі вагітності. У більшості пацієнток бессимптомна бактеріюруя існує до вагітності.

Інфекції нижніх мочевих шляхів (ІНМШ) мають ряд клінічних особливостей: відсутність високої температури тіла та інших системних проявів. Аналіз мочі при ІНМШ практично не відрізняється від такої при гострому пієлонефриті.

Гестаційний пієлонефрит відрізняється наявністю системної симптоматики (інтоксикація, висока температура, зміна загального аналізу крові). Показателі дослідження мочі при даній патології не мають специфічних особливостей.

ІМП являються частими причинами акушерських ускладнень, що підтверджується рядом наукових досліджень. Так, в 1998 г. був опублікований метааналіз, в який увійшли 17 когортних досліджень, показавший, що у вагітних з різними формами ІМП зростає ризик преждевременних родов в 2 рази і ризик народження маловесного дитини в 1,5 рази.

Європейські експерти з метою діагностики основних форм ІМП у вагітних використовують дуже прагматичний і простий підхід, який ґрунтується на оцінці клінічних симптомів (дизурія, біль над лобком і мочовий синдром). При підозрі на пієлонефрит показано проведення УЗІ нирок, яке здійснюється з метою діагностики порушення уродинаміки, передбачаючої ефективність антибактеріальної терапії (в разі порушення повноцінного пассажа ефективність лікування буде знижена).

Значні зміни відбулися в розділі «Лікування ІМП». Так, в 2010 г. в Кокрановській бібліотеці з'явився огляд, що об'єднує багаторічні спостереження про те, що антибіотики,

содержащие клавулановую кислоту, увеличивают частоту язвенно-некротического энтероколита у новорожденных, что послужило причиной исключения всех антибиотиков, содержащих клавуланат как дополнительный компонент, из акушерских программ второй половины беременности. Кроме того, утратили свои позиции как группа препаратов первого ряда аминопенициллины, уступившие место цефалоспорином III поколения.

Согласно современным рекомендациям обязательному лечению подлежат бессимптомная бактериурия и острый цистит (лечатся амбулаторно таблетированными формами медикаментов).

Терапия острого пиелонефрита проводится в условиях стационара с активным использованием высоких доз антибиотиков, вводимых внутривенно. Переход на пероральное применение осуществляется после достижения клинического эффекта. После окончания курса лечения с целью контроля эффективности терапии рекомендовано проведение повторного посева мочи. В качестве профилактического мероприятия рекомендован посткоитальный прием уроантисептика у женщин с частыми обострениями пиелонефрита в анамнезе. Данный режим использования сменил так называемую супрессивную профилактику, заключающуюся в ежедневном приеме половинной дозы уроантисептика до конца беременности.

Кроме химиопрепаратов, с целью профилактики ИМП доказана эффективность такого лекарственного средства, как Канефрон Н — растительного препарата, содержащего растительные компоненты корня любистка, листьев розмарина и травы золототысячника, стандартизованные по содержанию биологически активных веществ лекарственных растений. Помимо выраженного противовоспалительного и антибактериального эффектов, Канефрон Н обладает спазмолитическим, мягким мочегонным и нефропротекторным (антипротеинурическим) действием.

В 2013 г. в европейской литературе появился обзор, включивший 2141 наблюдение по эффективности и безопасности лекарственного средства Канефрон в лечении ИМП у беременных, в котором указано на абсолютную безопасность препарата и его эффективность.

В нашей клинике также изучались риски возникновения врожденных пороков в случае применения препарата Канефрон в I триместре беременности, а также возможность его фетотоксического воздействия. Результаты нашей исследовательской работы показали отсутствие как тератогенного, так и фетотоксического действия препарата.

Также получены убедительные данные относительно эффективности лекарственного средства Канефрон в терапии ИМП больных сахарным диабетом I типа. Включение в схему лечения препарата Канефрон достоверно снижало частоту гестационного пиелонефрита и частоту обострения хронического пиелонефрита.

Таким образом, в ведении беременных с ИМП произошли следующие изменения: увеличены сроки лечения бессимптомной бактериурии с 3 до 5 дней; уменьшена продолжительность терапии острого пиелонефрита до 10 дней; аминопенициллины исключены из числа препаратов первой линии лечения пиелонефрита; лекарственные средства, содержащие клавуланат, удалены из списка рекомендованных при терапии беременных; нитроксилин исключен из списка препаратов для эмпирического лечения (более 20% резистентных штаммов); отказ от супрессивной и переход к ежедневной/посткоитальной профилактике пиелонефрита.

Такие положения, как огромная клиническая значимость ИМП в акушерской практике, агрессивность лечения острого пиелонефрита, роль и место фитопрепарата Канефрон в лечении ИМП, сохраняют свою актуальность.

Підготували **Наталія Карпенко**
і **Алексей Терещенко**



Клімактерій:

17 квітня у м. Києві відбулася наукова конференція на тему «Серцево-судинний ризик у хворих із цукровим діабетом та гендерні особливості: сучасні європейські рекомендації». У роботі конференції взяли участь лікарі-терапевти, ендокринологи та акушери-гінекологи. Значна частина доповідей була присвячена нагальним міждисциплінарним проблемам. Особливий інтерес у слухачів викликала доповідь завідувача відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Тетяни Феофанівни Татарчук, яка розповіла про нейроендокринні характеристики перехідного періоду у жінок.

— Збільшення середньої тривалості життя наприкінці XX — на початку XXI століття природно зумовило підвищену увагу до здоров'я жінок зрілого віку. Так склалося, що ця увага була спрямована на постменопаузальний період і ускладнення, які з ним пов'язані. Однак після проведення низки масштабних досліджень, у яких вивчали ефективність та безпечність медикаментозного супроводу клімактерію, стало зрозуміло, що процес згасання репродуктивної функції жінки є тривалим і відбувається в декілька етапів, надзвичайно важливим серед яких є перехідний період.

У 2012 році в журналі Climacteric (Sio-ban D. et al.) опубліковано статтю, присвячену вивченню етапів старіння репродуктивної системи у жінок. Її автори відповідно до класифікації STRAW розрізняють два варіанти переходу в менопаузу: пізній і ранній. Пізній період переходу в середньому триває 1-3 роки. Виходячи з того, що середній вік настання менопаузи становить 51 рік, перехідний період починається приблизно в 48 років і має свої клініко-лабораторні ознаки: порушення менструального циклу та вазомоторні симптоми; підвищений рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), низький рівень антимюллерового гормону (АМГ) і низький рівень інгібіну В.

Ранній період переходу в менопаузу відрізняється не лише більш ранньою манифестацією, а й значним діапазоном варіабельності щодо початку характерної симптоматики і її загальної тривалості. Манифестними ознаками раннього перехідного періоду, як правило, є симптоми вегетосудинної дистонії (їх поява в 40-річному віці має зорієнтувати лікаря для проведення необхідних гормональних досліджень), які згодом доповнюються незначним підвищенням рівня ФСГ, зниженням рівня інгібіну В та АМГ, збільшенням кількості ановуляторних циклів та циклів з недостатністю лютеїнової фази. Ці клініко-лабораторні орієнтири підтверджуються власними дослідженнями, яке показало, що жінки з кардіальною патологією мали знижений рівень АМГ та інгібіну В.

Наступними важливими змінами гормонального гомеостазу перехідного періоду є зниження рівня прогестерону (40-50 років), естрогенів (45-53 роки) та андрогенів (55-65 років), що є причиною виникнення гормонального дисбалансу і, відповідно, дебюту або прогресування вже наявних гіперпроліферативних захворювань (дисгормональної патології грудної залози, гіперплазії ендометрія, лейоміоми, ендометріозу).

Слід зазначити, що на сьогоднішній день значення прогестерону в організмі жінки вийшло за межі уявлення про цей гормон виключно як про гормон вагітності. Імуносупресія, яка забезпечує фізіологічний перебіг вагітності, надзвичайно важлива і в міжгестаційний період. Саме відносна прогестеронову недостатність, яка пов'язана

зі зміною репродуктивної поведінки (суттєве зменшення кількості пологів), розглядають як причину вищої частоти аутоімунної патології у жінок порівняно з чоловіками. Очевидно, що жіночий організм від природи потребує значно вищих прогестеронових впливів, що забезпечується вагітністю, число яких має бути в кілька разів більшим, ніж це прийнято в сучасному соціумі. Зменшення рівня прогестерону відносно естрадіолу призводить до синдрому відносної естрогенної домінантності, яка проявляється дебютом або поглибленням будь-якої аутоімунної патології.

Лікарям загальної практики важливо розуміти, що у жінок каскад порушення гормонального гомеостазу починається зі старіння яєчників на відміну від чоловіків, які мають один біологічний годинник — гіпоталамус. Організм жінки більш складний і має два біологічні годинники з обопільним впливом один на одного — гіпоталамус та яєчники. Такі відмінності зумовлюють різні патофізіологічні механізми інволюції репродуктивної функції: якщо у чоловіків пейсмером старіння є згаданий гіпоталамус, то у жінок процеси старіння починаються зі згасання функції яєчників, індикаторами раннього старіння яких є зниження рівня вищезгаданих АМГ та інгібіну В.

Також важливо розуміти ще одну ланку ендокринних фізіологічних і патофізіологічних змін при згасанні репродуктивної функції. Під час природного старіння зниження рівня стероїдних жіночих статевих гормонів та глобуліну, який зв'язує статеві стероїди, стимулює синтез гіпоталамусом ФСГ, на який яєчники переважно реагують синтезом андрогенів (відносна гіперандрогенія), подальша доля яких залежить від загального об'єму жирової тканини, де відбувається їх ароматизація в естрогени. Таким чином, надлишок жирової тканини слід розглядати як компенсаторну реакцію організму, спрямовану на підтримання гормонального гомеостазу. У разі хірургічної менопаузи «зобов'язання» із синтезу андрогенів беруть на себе надниркові залози, які з огляду на ті чи інші фактори не завжди справляються з покладеною на них функцією, що супроводжується відповідною клінічною симптоматикою (депресія, приливи, зниження лібідо). Як правило, головною причиною недостатньої активності надниркових залоз в умовах хірургічної кастрації є хронічний стрес.

Таким чином, образно період клімактерію можна представити у вигляді сходинок, умовне сходження по яких у середньому починається із 42-річного віку з нерегулярних менструацій та появи вегетосудинних порушень, які тривають майже до 60-річного віку. Порушення сну, безсоння, погіршення інтелектуальної діяльності проявляються із 45 років. Із 50 років на жінку чекають такі неприємні явища, як сухість шкіри

Важливість перехідного періоду

та урогенітальні розлади, до яких згодом (у віці 55-57 років) приєднуються серцево-судинні захворювання й остеопороз. Загальна тривалість усього періоду досягає 20 років, і його перебіг значною мірою залежить від вибору жінки, оскільки клімакс – це специфічний природний стан, щодо лікування якого немає суворих регламентних норм та який не підлягає обов'язковій медикаментозній корекції загалом. У цьому контексті доречно торкнутися теми фізіологічності та природності клімаксу. Дискусія стосовно фізіологічності клімаксу має практичне значення в сенсі обґрунтування фізіологічності його лікування, оскільки саме так ставиться питання пацієнтками, які звертаються до лікаря з приводу симптомного перебігу цього стану. Очевидно, що лікування не може бути фізіологічним. Натомість фізіологічними слід вважати ті зміни, які відбуваються у процесі інволюції яєчників. Однак з огляду на перспективи соматичних порушень, розладів сімейного життя та соціальної дезадаптації, які чекатимуть на жінку у процесі природного згасання репродуктивної функції, пацієнтки позбавляються гіперболізованої стурбованості щодо природності і фізіологічності лікування, що підвищує прихильність до сучасних методів корекції клімактерію.

Таким чином, відносно вільний режим роботи з таким контингентом пацієнток дозволяє лікарю обмежитися консультативною діяльністю, надавши право прийняття рішення, що стосується доцільності терапії, самій жінці. Однак слід зазначити, що вибір пацієнтки значною мірою залежатиме від позиції лікаря з питання фізіологічності лікування проявів клімактеричного синдрому. Представляючи терапію симптомів клімактерію не як «боротьбу з природою», а як намагання з нею домовитися з метою профілактики остеопорозу, кардіоваскулярних захворювань і урогенітальних розладів, лікар є незмінним помічником і посередником у цьому складному процесі.

З огляду на сучасні тенденції організації медичної допомоги в ролі консультантів мають виступати лікар первинної ланки (сімейний лікар) та вузькі спеціалісти (кардіолог, невролог, ендокринолог). У більшості випадків саме лікарі цих спеціальностей є лікарями першого контакту. Однак лікарю першого контакту слід урахувати, що симптоми першої сходинки пременопаузи (вегетосудинні порушення, порушення сну, головний біль) не завжди пов'язані з первинними змінами в репродуктивній системі. Нерідко такі скарги виникають при тиреотоксикозі, гіперпролактинемії, цукровому діабеті, феохромоцитомі, епілепсії, зловживанні алкоголем, курінні.

Разом з тим на сьогодні переглянуто ставлення до вегетосудинних розладів, негативний вплив яких на соматичне здоров'я жінки недооцінювався. Доведено, що під час приливів спостерігається різке зниження кровообігу в гіпокампі, погіршення пам'яті, зменшення кількості нейронів, що в кінцевому підсумку може призводити до розвитку хвороби Альцгеймера.

Також існує розширене уявлення про вплив естрогенів на жіночий організм. Унаслідок дефіциту естрогенів у менопаузі реєструють зворотні зміни когнітивної функції – порушення функцій

мозку, зниження декларативної пам'яті, порушення координації рухів; незворотні зміни – деменцію, хворобу Альцгеймера (відсутність відповіді на замісну гормональну терапію – ЗГТ). Крім того, відомо, що естрогени починаючи з ембріонального періоду розвитку мозку (включно з періодом новонародженості) впливають на нейрогенез, сприяють формуванню синапсів та гангліальних диференціацій.

Раніше вважалося, що кількість нейронів з віком може лише зменшуватися, а у людей у постінсультному стані вся терапія має бути спрямована на активацію клітин, які не загинули. Однак доведено здатність естрадіолу обмежувати наслідки запальних пошкоджень, а також сприяти відновленню і народженню нових нейронів. Тобто, естрогени є потужним нейрогенним фактором, який забезпечує відновлення нейронів у постінсультному стані. Ці відкриття перспективні для використання естрогенів у довготривалій реабілітації головного мозку (Dubal D.V. et al., 2006).

Експериментально доведено наявність естрогенних рецепторів у клітинах зовнішнього і внутрішнього вуха. Показано, що естрогени відіграють провідну роль у передачі сигналів мозку у слухових центрах та фактично виступають центральним регулятором слуху. Крім того, естрогени виконують дві важливі функції: модулюють посилення слухових нейронів; ініціюють клітинні процеси, активуючи гени, які беруть участь у процесі навчання і формування пам'яті про звуки. Також доведено позитивний ефект дії естрогенів на судини: негеномний – вазодилатація, геномний – послаблення атеросклеротичних процесів і пошкодження інтими судинної стінки, покращення проліферації гладком'язових клітин та росту ендотеліальних клітин.

Згідно із сучасними поглядами ведення клімактерію передбачає короткострокові і довгострокові цілі. До короткострокових належать зменшення або усунення приливів, пітливість, дратівливості та інших проявів клімактеричного синдрому; покращення стану шкіри, волосся і нігтів; зниження урогенітальних розладів. Довгострокові цілі – нормалізація артеріального тиску, профілактика ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту, уповільнення прогресування остеопорозу, збереження інтелекту і пам'яті. Безпосередньо ведення менопаузи складається з таких напрямів: терапія основного захворювання, ЗГТ, немедикаментозна терапія (спосіб життя, дієта, активність, спостереження). Поштовхом до вивчення впливу естрогенів на соматичне здоров'я в менопаузі були кардіологічні дослідження, які показали, що внаслідок підвищення якості діагностики та лікування кардіоваскулярної патології її рівень у чоловіків достовірно знижувався, тоді як у жінок загальноотерапевтичні зусилля були ефективними після досягнення ними 55-річного віку. Аналогічні результати отримано і щодо ризику смертності, показники якої зрівнюються між чоловіками й жінками віком близько 70 років. Очевидно, що у жінок перименопаузального періоду існують додаткові фактори, які впливають на серцево-судинну захворюваність.

На сьогодні у світі найбільшу увагу приділяють ЗГТ, що пояснюється, з одного боку, ефективністю, а з іншого – проблемами безпеки застосування

гормональних препаратів. Одним із перших досліджень, яке продемонструвало ступінь вираження захисного впливу естрогенів у жінок з високим ризиком серцево-судинних захворювань, було дослідження NHS, проведене в 1994 р.

Однак дослідження HERS, у якому вивчали безпеку та ефективність комбінованого застосування естрогенів і гестагенів з метою вторинної профілактики кардіоваскулярної патології у жінок старших вікових груп (середній вік – 67 років) з діагностованою ІХС, було призупинено в 1998 р. через 4,1 року через відсутність ефектів лікування, а також збільшення кількості випадків ІХС протягом першого року терапії.

Також було достроково припинено дослідження WHI у 2002 р. після 5,2 року спостережень у зв'язку з підвищенням ризику інвазивного раку грудної залози – РГЗ (відносний ризик 1,26) та отриманням даних, що свідчать про те, що загалом ризик, пов'язаний з лікуванням, перевищує користь від нього. Дослідження проводилося в 40 центрах США (середній вік пацієнток – 70 років) з 1993 р. і, крім збільшення ВР РГЗ, показало збільшення ВР ІХС без летальних наслідків (1,29), інсульту (1,41) і тромбозу вен (2,11).

Публікації результатів цих досліджень суттєво позначилися на ставленні до застосування ЗГТ, яке стало досить обмеженим протягом декількох років. Змінити погляд на використання ЗГТ вдалося після проведення низки рандомізованих сліпих плацебо-контрольованих досліджень і метааналізу (Effect of hormone – replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women, 2006), а також більш уважного вивчення результатів дослідження HERS, ретроспективний аналіз якого показав, що відсутність очікуваного позитивного впливу естрогенів на серцево-судинну систему була пов'язана з підбором учасниць, середній вік яких становив 67 років, а 2/3 жінок ЗГТ була призначена вперше. При цьому у 36% учасниць початково була наявна артеріальна гіпертензія, у 12,7% – гіперхолестеринемія. Тобто, рандомізовані клінічні дослідження, у яких ЗГТ не продемонструвала кардіопротекторного ефекту, були проведені у жінок у постменопаузі через більш ніж 10 років від моменту настання менопаузи (середній вік 60 років і очікувана висока частота субклінічної ІХС на момент початку ЗГТ) (AACE Menopause Guidelines. Endocrin. Pract. 2011; Suppl. 6).

На сьогодні завдяки патоморфологічним дослідженням знайдені відповіді щодо контраверсійних моментів, які стосуються застосування естрогенів. З'ясувалося, що холестеринова бляшка формується у віці 45-50 років з фіброзуванням у віці 55 років та розвитком центрального некрозу у віці 60 років. Естрогени спричиняють підвищення рівня матричних металопротеїназ 9 типу, що порушує стабільність бляшки та призводить до кардіо- і цереброваскулярних подій.

Згодом детальне вивчення питання про застосування ЗГТ дозволило дійти висновку, що при вже наявному клінічно вираженому атеросклеротичному ураженні судин у жінок вплив гормонів буде протилежним протекторному. У таких ситуаціях не слід очікувати позитивного впливу на маніфестуючий атеросклероз, більше того, зростає ризик порушення цілісності атеросклеротичної



Т.Ф. Татарчук

бляшки. Тому ЗГТ не рекомендується для застосування у літніх жінок віком понад 60 років з ІХС (Climacteric, 2011). Зниження захворюваності та смертності від ІХС слід очікувати при призначенні ЗГТ у віці до 60 років, але не пізніше 10 років після останньої менструації.

Ці висновки були зроблені після низки досліджень, найбільшим з-поміж яких був метааналіз, проведений 2006 року (Salpeter S.R. et al.), до якого увійшли 23 рандомізовані дослідження (n=39,049) і який показав такі результати:

- зниження ризику серцево-судинних захворювань на фоні ЗГТ у жінок віком ≤60 років;
- підвищений ризик серцево-судинних захворювань протягом першого року лікування у жінок похилого віку;
- зниження ризику випадків серцево-судинних захворювань після двох років лікування у жінок похилого віку (нейтральний ефект з часом).

Значний інтерес викликають дослідження, у яких вивчалася можливість застосування ЗГТ різними групами препаратів для лікування кардіоваскулярної патології. Так, за даними спостережливих досліджень, поєднання статинів та ЗГТ у жінок із серцево-судинними ризиками в пери- і постменопаузі забезпечує більш виражений ефект на концентрацію ліпопротеїнів високої щільності, однак статини мають більш виражену кардіопротекторну дію порівняно із ЗГТ. Поєднання ЗГТ і статинів підвищує ефективність профілактики серцево-судинних захворювань у жінок у постменопаузі (Herry J., 2008). Дослідження WHI показало позитивний вплив естрогенів на зменшення захворюваності на цукровий діабет 2 типу.

На сьогодні сформовано сучасні вимоги до ЗГТ:

- ранній початок ЗГТ;
- натуральні компоненти ЗГТ;
- прийом мінімально ефективних доз, застосування розпочинають з низьких доз естрадіолу (0,5-1 мг);
- неперервний прийом естрогенів;
- застосування гестагенів не менше 14 днів;
- використання метаболічно нейтральних гестагенів.

Таким чином, представлені дані пояснюють важливість такого поняття, як «перехідний період», і необхідність виділення його в окремий етап клімактерію, який відкриває вікно терапевтичних можливостей для профілактики багатьох соматичних захворювань. При цьому слід урахувати, що ефективність геропротекторних програм починається орієнтовно з 30-річного віку зі своєчасного та грамотного лікування передменструального синдрому, аномальних маткових кровотеч, дисгормональних гіперпроліферативних захворювань, обґрунтованості хірургічного лікування.

Підготував **Анатолій Якименко**



Заместительная гормональная терапия — золотой стандарт лечения климактерического синдрома

В Украине продолжают споры между сторонниками и противниками применения гормонов в период менопаузы. Проблеме, касающейся заместительной гормональной терапии (ЗГТ), был посвящен ряд докладов, прозвучавших в рамках научно-практической конференции «Гармония гормонов», прошедшей в Киеве 15-16 мая. Предлагаем читателям ознакомиться с наиболее интересными сообщениями.

Доктор медицинских наук профессор акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета Татьяна Алексеевна Ермоленко представила доклад «Менопауза — новая стадия жизни, ступень между зрелостью и старением».



— Климактерий — период перестройки и адаптации организма к инволюции высших нервных центров и половой системы с постепенным прекращением менструальной и детородной функции.

По меткому выражению В.М. Дильмана, климактерический период можно отнести как к норме, так и к болезни: «К норме — потому, что механизм закономерного возрастного исключения репродуктивной функции в определенном возрасте реализуется у каждой женщины, а к болезни — потому, что вследствие стойких нарушений гомеостаза во время климактерия снижается жизнеспособность организма».

Согласно данным литературы в Европе средняя продолжительность жизни женщины составляет 75-80 лет, а средний возраст менопаузы — 51,5 года. В Украине эти показатели — 72 года и 48 лет соответственно. При этом у 23,1% женщин менопауза наступает в возрасте до 45 лет. Из 26,7 млн украинских женщин 8,5 млн (более одной трети) находятся в переходном и старшем возрасте. Кроме того, в Украине наблюдается рост гинекологической патологии, что повышает процент женщин, вступивших в менопаузу в связи с радикальными хирургическими вмешательствами.

На сегодня известно, что возраст менопаузы генетически детерминирован овариальным резервом, который неуклонно снижается с 2 млн фолликулов при рождении до нескольких сотен или десятков после 50 лет. Истощение фолликулярного аппарата сочетается с потерей чувствительности к гонадотропной стимуляции. Считается, что первые признаки истощения начинаются задолго до менопаузы и проявляются симптомами прогестеронового дефицита: нарушением менструального цикла, аномальными маточными кровотечениями, гиперплазией эндометрия, ростом миоматозных узлов. За снижением прогестерона следует снижение секреции эстрогенов. Компенсаторную функцию в условиях дефицита выработки женских половых стероидов играют андрогены, подвергающиеся ароматизации в эстрогены в периферической жировой ткани. В ответ на снижение уровня половых стероидов происходит повышение выработки гонадотропных гормонов. Повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) является маркером гормональной перестройки и наступления климактерического периода у женщины.

Таким образом, перименопауза — важный период в жизни женщины, характеризующийся истощением фолликулярного аппарата яичников, снижением уровней прогестерона, эстрогенов, ингибина в крови, уменьшением частоты овуляторных циклов, снижением фертильности, прогрессирующим повышением ФСГ крови.

Постменопауза характеризуется низким уровнем эстрадиола (<80 пмоль/л), высоким уровнем ФСГ (индекс лютеинизирующий гормон / ФСГ <1), снижением индекса эстрадиол/эстрон меньше 1, относительной гиперандрогенией, низким уровнем глобулина, связывающего половые стероиды.

Причины разнообразия системных соматических нарушений при развитии эстрогенодефицита связаны с наличием эстрогеновых рецепторов во многих органах человеческого организма. Кроме репродуктивных органов, нерепродуктивными мишенями для эстрогенов являются мозг, сердечно-сосудистая система (ССС), костно-мышечная система, уретра и мочевого пузыря, толстый кишечник, печень.

Климактерический синдром (КС) — это комплекс вегетососудистых, психических и обменно-эндокринных

нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма.

Согласно классификации климактерических расстройств выделяют: вегетососудистые, эмоционально-психические, обменно-эндокринные нарушения. Среди последних выделяют средневременные (урогенитальные, кожные) и поздние (сердечно-сосудистые заболевания — ССЗ, остеопороз).

Эта градация является довольно условной, поскольку женщина к менопаузе нередко подходит с теми или иными заболеваниями. Течение климактерия в значительной степени будет зависеть от преморбидного фона.

Несмотря на то что климактерий принято считать физиологическим угасанием репродуктивной функции, у 70% женщин этот процесс сопровождается КС. При этом клиническая картина эмоционально-психических и вегетативных нарушений может происходить в различные периоды: у 37% женщин время проявления симптомов эстрогенодефицита происходит в пременопаузу, у 40% — в перименопаузу, у 21% — в постменопаузу. Данная ситуация объясняется тем, что лимбическая система реагирует не только на дефицит гормонов, но и на существенные колебания их уровней.

Одной из первых реакций организма на гормональные колебания в женском организме являются приливы, являющиеся основной причиной резкого снижения качества жизни у большинства женщин. Они снижают самооценку, нарушают сон, трудовую деятельность, приводят к снижению когнитивной функции (вербальной памяти).

Кроме того, на сегодня пересмотрено отношение к приливам, которые ранее считались безобидными симптомами климакса. Доказано, что вазомоторные симптомы повышают риск ССЗ вследствие снижения уровня эстрогенов.

Возможными причинами повышенного кардиоваскулярного риска являются: повышение уровня холестерина в плазме; инсулинорезистентность; повышение реактивности ССС на стрессовые ситуации (низкая стрессоустойчивость); повышение симпатической активности; снижение вазодилатации, связанной с увеличением кровотока; повышение риска кальцификации крупных артерий; повышение артериального давления. У женщин с ожирением течение климактерия проходит более тяжело. В этом контексте уместно отметить, что существующие фобии относительно повышения массы тела на фоне приема ЗГТ являются безосновательными, поскольку ЗГТ, наоборот, восполняя гормональный дефицит, способствует если не снижению, то стабилизации массы тела, уменьшая компенсаторное увеличение периферической жировой ткани, необходимое для трансформации андрогенов в эстрон.

В ведении климактерия большое значение имеет контроль функции щитовидной железы, углеводного и жирового обмена, нарушение функций которых на фоне гиперандрогении и инсулинорезистентности приводит к формированию метаболического синдрома и повышению риска ССЗ.

Эстрогенодефицит приводит к снижению минеральной плотности костной ткани, сопровождающемуся переломами предплечья, лучевой кости, шейки бедра. Перелом шейки бедра в 25% случаев приводит к летальному исходу, а в 40% — к инвалидности. Компрессионные переломы позвонков влияют на качество жизни женщины, обуславливая соматическую патологию вследствие компрессии внутренних органов.

В Украине проведено исследование женского населения (В.В. Поворознюк, 2009), в котором установлена зависимость между возрастом менопаузы и состоянием плотности костной ткани, которая интенсивно уменьшается с 50-летнего возраста. Кроме того, на сегодня установлено, что дефицит кальция, связанный с дефицитом эстрогенов, обуславливает не только остеопороз, но и целый спектр патологических состояний: остеоартроз, артериосклероз, артериальную гипертензию, деменцию, недостаточность кровообращения, ишемическую

болезнь сердца (ИБС). Осложнения прогрессируют в зависимости от выраженности остеопении. Эти заболевания предложено определять как кальцийдефицитные болезни человека, а значение своевременной профилактики и лечения остеопороза имеет стратегическое значение для увеличения продолжительности и повышения качества жизни женщины.

Дефицит эстрогенов существенно ухудшает морфофункциональное состояние мочевыделительной системы, приводя к урогенитальным расстройствам (УГР). УГР — это симптомокомплекс вторичных осложнений, связанных с развитием атрофических и дистрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочеполового тракта, связочном аппарате малого таза и мышцах тазового дна. Атрофические процессы в мочевыделительной системе часто манифестируют рецидивирующими циститами и недержанием мочи. Параллельно с этим запускаются атрофические процессы во влагалище и шейке матки.

Ведя речь о климактерических расстройствах, следует понимать, что градация на ранние, средневременные и поздние проявления является в некоторой степени условной, поскольку атрофические процессы, связанные с дефицитом женских стероидных гормонов, запускаются одновременно. Поэтому, начиная лечение ранних расстройств, одновременно проводится профилактика средневременных и поздних патологических проявлений климакса.

С целью оказания профилактической медицинской помощи по предупреждению соматических расстройств, связанных с климактерическим синдромом, в клинической практике последних лет выделяется переходный (перименопаузальный) период. Золотым стандартом лечения умеренных и тяжелых симптомов менопаузы является ЗГТ, которая в комплексе с правильным питанием и стилем жизни уменьшает риск возникновения остеопоротических переломов и снижает риск развития ССЗ при ее применении в период терапевтического окна возможностей — 50-59 лет или в период 10 лет после начала менопаузы.

Таким образом, переходный этап можно назвать периодом потенциальных возможностей или временем, которое дает возможность сберечь женское здоровье, сохраняя при этом работоспособность и качество жизни.

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» Ольга Алексеевна Ефименко посвятила свой доклад теме ведения больных в период менопаузы.



— Тема доклада «Место ЗГТ в менеджменте менопаузы. Дискуссия продолжается» актуальна лишь для нашей страны, поскольку в мире вопрос о месте ЗГТ не является предметом дискуссии — ЗГТ представляет собой золотой стандарт в лечении климактерического синдрома.

В Украине же в силу определенных обстоятельств ЗГТ — не только предмет научных споров, касающихся в основном проблем безопасности, но и фобий пациентов. Источник сомнений и недоверия к гормональным препаратам имеет глубокое иррациональное начало, исходящее из общества в целом. Поэтому какие-либо аргументы, опирающиеся на доказательную медицину и апеллирующие к разуму, оказываются напрасными.

Национальные особенности медицинского сопровождения климактерия в Украине в силу указанных причин требуют разновекторных подходов, многие из которых, очевидно, должны выходить за рамки медицинского просвещения и тем более не могут являться обычной медицинской пропагандой.

Поскольку данное сообщение предназначено для специалистов, следует привести наглядный пример, который, возможно, способен представить проблему в несколько ином свете и поможет снять определенные фобии для начала в медицинской среде.

У любой медицинской проблемы есть как положительные, так и отрицательные аспекты. Возьмем кардиоваскулярные заболевания. Многим больным с ИБС

проводиться стентирование, назначаются антиагреганты, антикоагулянты, тромболитики. Проводимый комплекс лечения нередко приводит к возникновению внутренних кровотечений. ЗГТ, как и препараты, влияющие на свертывающую систему крови, обладает своими положительными и отрицательными влияниями. Последние могут действительно проявляться при определенных обстоятельствах.

Пример с ИБС приведен не случайно. На сегодня пока не хватает понимания того, что кардиоваскулярная патология в возрасте 50-60 лет является следствием недостаточности эстрогенов, связанной с угасанием репродуктивной системы женщины.

Говоря о вопросах лечения симптомов менопаузы, следует отметить, что мир также пережил ряд информационных потрясений, существенно повлиявших на тактику медицинского сопровождения КС. Однако язык результатов и аргументов в большинстве стран, в отличие от Украины, был услышан.

Несмотря на резонансную пресс-конференцию, проведенную Клодом Лефаном в Вашингтоне в Национальном институте сердца, легких и крови (NHLBI), посвященную досрочному прекращению исследования WHI в 2002 г. в мире вскоре были высказаны веские аргументы, свидетельствующие о некорректной интерпретации результатов WHI, а также проведен ряд рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований и метаанализов, позволивших кардинально изменить отношение к ЗГТ в мире. Кроме того, были проанализированы причины смерти среди женщин в возрасте 50-59 лет, перенесших гистерэктомию (Саррел, 2013). Результаты этого анализа показали, что минимум 18 601 и максимум 91 610 постменопаузальных женщин умирают преждевременно из-за отказа приема эстрогенов.

На сегодня существуют четыре пересмотра WHI, которые показали, что отсутствие ожидаемого положительного влияния эстрогенов на ССС связано с подбором участников, средний возраст которых составил 63 года, имеющих в анамнезе длительно протекающие ССЗ.

В связи с этим Всемирным международным конгрессом по менопаузе (Рим, 2011) принято положение, что инициация ЗГТ должна происходить в возрасте до 60 лет, но не позже 10 лет после последней менструации, что позволяет ожидать снижение заболеваемости и смертности от ИБС, не вызывая неблагоприятных последствий со стороны ССС.

Женщинам, у которых спонтанная или ятрогенная менопауза возникает в возрасте до 45 лет (особенно до 40 лет), угрожает повышенный риск развития ССЗ, остеопороза, аффективных расстройств, деменции. Применение ЗГТ сможет снизить эти риски, и ее применение следует продолжать по меньшей мере до достижения среднего возраста возникновения менопаузы. Следует отметить недопустимость применения чистых эстрогенов у пациенток с сохраненной маткой. Наличие эндометрия всегда требует назначения комбинированной ЗГТ, содержащей натуральный эстроген и гестагенный компонент, желателен дидрогестерон — метаболически нейтральный прогестаген, действующий исключительно на эндометрий.

На сегодня разработаны современные требования к ЗГТ: раннее начало, натуральные компоненты, прием минимально эффективных доз (0,5-1 мг эстрадиола), непрерывный прием эстрогенов, метаболически нейтральные прогестагены не менее 14 дней.

На рынке Украины присутствует эффективный и безопасный комбинированный препарат для проведения ЗГТ — Фемостон®: Фемостон® 1/10 (эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг); Фемостон® 2/10 (эстрадиол 2 мг + дидрогестерон 10 мг); Фемостон® конти мини (эстрадиол 0,5 мг + дидрогестерон 2,5 мг); Фемостон® конти (эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг). Фемостон® 1/10 и 2/10 назначается женщинам с нарушениями менструального цикла либо отсутствием менструаций до 1 года. Условно возраст такой женщины варьирует от 40 до 50 лет.

При отсутствии менструации менее 1 года* лечение нужно начинать с циклического препарата, содержащего наиболее низкие дозы эстрадиола (Фемостон® 1/10), а при сохранении симптомов после 3 мес терапии следует перейти на Фемостон® 2/10. У женщин в постменопаузе и со стойким отсутствием менструации более 1 года лечение начинается с монофазного препарата Фемостон® конти мини 0,5/2,5, а при сохранении симптомов после 3 мес терапии следует перейти на Фемостон® конти 1/5.

Нет никаких причин для произвольного ограничения продолжительности приема при отсутствии противопоказаний.

Таким образом, дифференцированные подходы к лечению КС зависят от периода менопаузы: в пременопаузе (нарушения менструального цикла, маточные кровотечения) показаны прогестины (Дуфастон); в перименопаузе (приливы, потливость, учащенное сердцебиение, колебания настроения) — Фемостон® 1/10 либо 2/10; в постменопаузе — Фемостон® конти мини либо Фемостон® конти.

Необоснованными являются опасения, касающиеся увеличения массы тела при приеме ЗГТ. Главные причины ожирения в перименопаузе в первую очередь связаны с нарушением баланса между поступающей с пищей энергией и ежедневным ее расходом на метаболизм «в покое», термogenesisом и физической активностью (Врай G.A., 1999).

Poehlman (1998) зафиксировал постоянную скорость метаболизма до 48 лет и замедление обменных процессов на 4-5% за 10 лет в группе старшего возраста.

Быстрая прибавка массы тела в перименопаузе отмечается примерно у 60% женщин. По данным исследования WHI, в первые годы после менопаузы масса тела в среднем увеличивается на 2,3 кг, а через 8 лет — на 5,5 кг.

На сегодня разработано Глобальное консенсусное заявление о менопаузальной гормональной терапии (МГТ):

— МГТ — наиболее эффективный вид лечения вазомоторных симптомов, которые ассоциируются с менопаузой в любом возрасте, при этом польза превышает риски для женщин с симптомами климакса в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после наступления менопаузы;

— женщинам с преждевременным истощением яичников рекомендуется использование системной МГТ, по крайней мере, до среднего возраста естественной менопаузы.

Доза и длительность МГТ должны соответствовать целям лечения, обеспечивать безопасность и подбираться индивидуально. Что касается длительности приема МГТ, то на сегодня нет причин для обязательных ограничений продолжительности МГТ. Женщины могут применять МГТ до тех пор, пока она оказывает благоприятное действие на симптомы. Пациентки, которые рано начинают ЗГТ, демонстрируют улучшение памяти и функций гиппокампа. Нейропротекторное действие гормональной терапии зависит от времени ее начала относительно менопаузы и/или возраста. Раннее начало гормональной терапии при переходе в менопаузу ассоциируется с когнитивными преимуществами, а позднее начало не предоставляет когнитивных преимуществ.

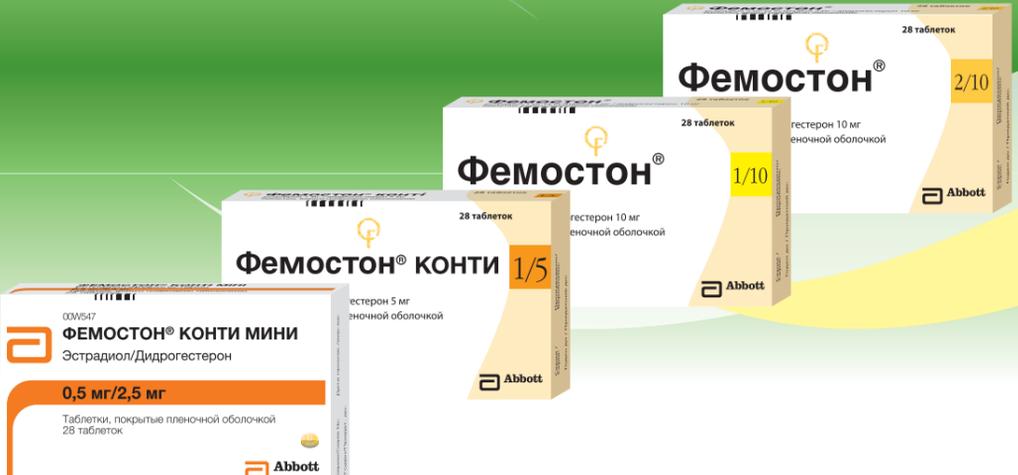
Подготовила **Наталья Карпенко**



Фемостон®

Эстрадиол/Дидрогестерон

- Устраняет симптомы менопаузы у женщин¹
- Снижает частоту всех переломов костей^{2, 3}
- Улучшает качество жизни⁴



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 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, примененные при патологии половой сферы. Комбинированные препараты, содержащие эстрогены 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 молочной железы; диагностированные в прошлом или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например рак эндометрия); установленные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования; вагинальные кровотечения неясного генеза; желтуха; гиперплазия эндометрия; имеющаяся венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочных артерий) или венозная тромбоэмболия в прошлом; известные тромбофилические расстройства (например, дефицит протромбина S, протромбина S или антитромбина); активные или недавние тромбоэмболические заболевания артерий (например, стенокардия, инфаркт миокарда); острые заболевания печени, а также наличие заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; известная гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата; порфирия. Способ применения и дозы. Для приема внутрь. 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 начать 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, мигрирующие и кровянистые выделения в постменопаузе, боль в области таза, астения, 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. Донательство относительно рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, ограничено. 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 мигренозной головной боли; беременность. **ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** не относится 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.Л. Сметини. Остеопороз и остеопатии // Медицинский научно-практический журнал. 1998, № 2.
3. Адаптировано: Г.Т. Сухий, В.Л. Сметини. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе // Изд-во «Літера», 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 дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.



Abbott
A Promise for Life

* Отсутствие менструации более 6 мес.

И.А. Жабченко, д.м.н., руководитель отделения патологии беременности и родов, А.Е. Яремко, к.м.н., Т.Н. Коваленко, кандидат наук по физическому воспитанию и спорту, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Современный взгляд на перенашивание и пролонгирование беременности

(обзор литературы и предварительные результаты собственных исследований)



И.А. Жабченко

Актуальность проблемы перенашивания беременности (ПБ) определяется значительным количеством осложнений в родах, высокой частотой оперативных вмешательств, повышенной перинатальной заболеваемостью и смертностью. Частота ПБ колеблется в пределах 3,5-13,5% от общего количества родов, составляя в среднем 8-10% [1]. Одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости при этом занимают поражения центральной нервной системы (ЦНС), которые составляют 80% всех заболеваний нервной системы в детском возрасте [2, 3]. Особая роль в формировании указанной патологии плода принадлежит ПБ и ведению родов при перенашивании, когда возрастает процент возможных осложнений. Важность и актуальность этой проблемы обусловлена значительными изменениями в физиологии сложной биологической системы «мать-плацента-плод». Отсутствие заметных сдвигов в разработке эффективных лечебно-профилактических мероприятий у женщин с ПБ связано с многофакторностью причин возникновения этой патологии [4, 5].

В то же время доказано, что риск внезапной антенатальной гибели плода и частота поражений ЦНС у новорожденных резко возрастают именно после 41-й недели беременности, которая является переходным периодом между доношенной и переношенной беременностью, и согласно современным нормативам этот срок беременности не предусматривает активных действий по подготовке женщины к родоразрешению. Перезрелость плода с ее неблагоприятными последствиями (крупный плод, плотные кости черепа, отсутствие конфигурации головки в родах, дистресс плода у 26% женщин после 41-й недели и т.д.), высокая частота аномалий родовой деятельности при ПБ определяют рост частоты кесарева сечения до 33,3% [5, 6], что само по себе повышает риск возникновения акушерских осложнений.

До сих пор нет единого определения ПБ. Переношенной большинство исследователей считают такую беременность, продолжительность которой превышает таковую доношенной беременности на 2 недели и более [1, 7]. Перенашивание является хронологическим понятием, тогда как перезрелость плода — понятие биологическое. Установлено, что плод рождается с признаками перезрелости лишь в 1/3-1/5 случаев запоздалых родов. Некоторые авторы относят хронологическое перенашивание к патологическим состояниям [8, 9], в то же время другие исследователи считают пролонгированную беременность вариантом нормы [10, 11].

Научный подход к проблеме перенашивания был определен в 1902 г., когда впервые J. Ballantyne, а затем H. Runge (1948) описали признаки перезрелости у новорожденного, и этот синдром получил название синдрома Беллентайна-Рунге [12, 13].

Классический синдром Беллентайна-Рунге — это повышенная плотность костей черепа плода, узкие швы и роднички, отсутствие конфигурации головки, длинные ногти и волосы, отсутствие казеозной смазки, сухая кожа, мацерация ладоней и ступней, «старческий вид» (кожа дряблая, тургор ее снижен), окрашивание кожи (при меконияльных водах), при этом новорожденный может иметь нормальную массу тела, быть крупным или гипотрофичным. При наличии двух-трех из перечисленных признаков плод считается перезрелым, а роды запоздалыми.

С прогрессом акушерской науки от истинного (биологического) перенашивания как патологического состояния, когда ребенок рождается с признаками перезрелости, стали отличать продолжение беременности (хронологическое), ее пролонгирование, необходимое для созревания плода [14, 15].

Обсуждая вопрос о продолжительности беременности у человека, следует различать два понятия: биологический срок и акушерский срок. Биологический

(истинный) срок — отсчет от момента оплодотворения, которое наступает в середине цикла, при этом продолжительность беременности составляет 266 дней (38 недель). Поскольку определить точную дату оплодотворения в каждом конкретном случае невозможно, на практике применяют другое понятие — акушерский срок, условно считая началом беременности первый день последнего менструального цикла. Продолжительность беременности в данном случае на 2 недели дольше по сравнению с биологическим сроком и в среднем составляет 280 дней (40 недель).

Также следует помнить, что 40 недель — это средняя продолжительность доношенной беременности у человека, но существует такое понятие, как индивидуальная продолжительность беременности, которая варьирует от 37 до 42 недель, при этом беременность заканчивается срочными родами, т.е. рождением доношенного плода без признаков перезрелости [6, 15].

Пролонгированная беременность определяется как промежуточное состояние между доношенной и действительно переношенной беременностью, которая длится более 290-294 дней и заканчивается рождением доношенного ребенка без признаков перезрелости. В случаях физиологического течения пролонгированной беременности она определяется как физиологическое состояние, направленное на созревание плода. Истинное ПБ продолжается более 10-14 дней после ожидаемого срока родов и заканчивается рождением ребенка с признаками биологической перезрелости, что определяет высокий риск формирования у него антенатального дистресс-синдрома и нарушения неонатальной адаптации. Некоторые авторы выявили прямую корреляционную зависимость между показателями перинатальной смертности и продолжительностью перенашивания [7, 16].

Пролонгированная беременность выделена в самостоятельную нозологическую единицу не так давно, но до сих пор отсутствуют достаточно четкие антенатальные критерии диагностики пролонгированной и переношенной беременности, что приводит к слиянию этих понятий.

Действующий Приказ МЗ Украины № 901 от 27.12.2006 г. «Переношенная беременность» излагает только общий алгоритм действий врача при установленном диагнозе, в то же время до сих пор остаются неопределенными прогностические и диагностические критерии определения беременных групп риска по развитию ПБ [15]. В МКБ-10 также используется термин «переношенная беременность».

Этиология ПБ в настоящее время изучена недостаточно. Главными предпосылками развития ПБ являются: возраст беременной старше 30 лет, ожирение, перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза, аборт, эндокринные нарушения, наследственные факторы,

нарушение становления менархе, плацентарная дисфункция, пороки развития плода (ЦНС, гипофизарно-надпочечниковой системы) [9, 16].

Изучение патогенеза ПБ имеет большое значение для успешного решения вопросов профилактики и лечения. Существует ряд теорий возникновения ПБ. Авторы одних теорий исходят из особенностей развития оплодотворенного яйца, другие за основу принимают нейрогенные и гормональные расстройства. Однако все трудности в первую очередь связаны с изучением механизмов наступления срочных родов. Перенашивание беременности, по сути, означает несвоевременное (запоздалое) возникновение родовой деятельности, поэтому патогенез перенашивания непосредственно связан с механизмом наступления родов и формированием родовой доминанты. Главными патогенетическими факторами, которые обуславливают перенашивание, являются функциональные изменения в ЦНС, вегетативные и эндокринные нарушения [7, 10].

Так, выявлена прямая зависимость между удлинением срока беременности и заболеваниями печени, что объясняется ее участием в стероидном обмене, ожирением, сахарным диабетом, тиреотоксикозом [16]. К факторам риска развития ПБ относятся изменения в нервно-мышечном аппарате матки вследствие перенесенных абортов, воспалительных заболеваний, что может приводить к увеличению продукции коллагена во время беременности, изменять соотношение гладкомышечных и соединительнотканых элементов и тем самым нарушать сократительную функцию матки [19].

Заслуживают внимания данные, свидетельствующие о том, что ПБ является следствием нарушений функции гипофизарно-надпочечниковой системы плода за счет гипоксических повреждений. При этом аномалии развития плода в случае перенашивания составляют 9,2%, в условиях пролонгированной беременности — 4,8% и доношенной — 3,3% [7, 9].

По мнению большинства исследователей [6, 7, 18], главная роль в патогенезе перенашивания принадлежит нарушениям процессов биосинтеза эстрогенных гормонов. При ПБ по сравнению с доношенной беременностью наблюдается снижение в 3-4 раза уровня суммарных эстрогенов, тогда как при пролонгированной беременности их содержание лишь незначительно превышает норму. Эстрогены обеспечивают рост элементов мышечной и соединительной тканей миоэметрии, повышают чувствительность матки к окситоцину, поддерживают интенсивный кровоток в матке, повышают синтез простагландинов. В многочисленных исследованиях доказано, что синтез эстрогенов осуществляется в фетоплацентарной системе. Таким образом, причина ПБ нередко

связана с плодом и плацентой, а не с первичной инертностью матки [14, 19].

Результаты исследований свидетельствуют о нарушении обмена микроэлементов в условиях ПБ. Установлено, что значительное снижение в сыворотке крови уровней меди, цинка, марганца отрицательно влияет на развитие сократительной деятельности матки [20].

В литературе есть сведения о попытках использования ряда лабораторных показателей для **дородовой дифференциальной диагностики пролонгированной беременности и ПБ**. Так, некоторые авторы [19] предлагают определять содержание общего белка и глюкозы в амниотической жидкости, другие — соотношение лецитин/сфингомиелин в околоплодных водах, при этом соотношение выше 1,8 свидетельствует о перезрелости плода [21].

Заслуживают внимания данные исследований, в которых для дифференциации вида перенашивания определяли в периферической крови беременных уровень прогестерона, эстрадиола и их соотношение, а также фракции фосфолипидов [22, 23].

В литературе представлены данные, что во время беременности содержание кортикостероидов в крови и моче значительно возрастает и достигает максимума непосредственно перед родами, а связано с увеличением их синтеза надпочечниками матери, плода и плацентой.

В то же время у беременных с перенашиванием наблюдается снижение адаптационных возможностей организма матери, о чем свидетельствует снижение уровня 17-ОКС и серотонина в крови, а также содержания 17-КС в моче после 37 недель беременности. Некоторые авторы считают, что снижение уровня сывороточного эстрадиола и кортизола в 1,5 раза, повышение прогестерона в 1,7 раза, а также недостаточная продукция цитокинов, ответственных за иммунологическую перестройку в репродуктивной сфере, имеют прогностическое значение для перенашивания [24, 25].

В исследованиях последних лет большое внимание уделяется нарушению функции плаценты при ПБ, которым объясняется такое явление, как дистресс плода. Изменения, наблюдаемые в плаценте при ПБ, являются вторичными, однако в дальнейшем они могут играть важную роль в стероидогенезе, состоянии плода и развитии родовой деятельности. Таким образом, при ПБ нарушается равновесие в гормональных и гуморальных системах организма женщины, что в свою очередь влияет на формирование родовой доминанты и своевременное наступление родов [9, 26].

В настоящее время для диагностики переношенной и пролонгированной беременности проводится комплексное обследование, включающее определение срока беременности по данным анамнеза и формулам Негеле, Жордания, календарю беременности; внешнее и внутреннее акушерское обследование; кардиотокографию; доплерометрию, ультразвуковое сканирование, определение уровня эстрогенов и прогестерона в крови;

по показаниям — амниоцентез с последующим исследованием амниотической жидкости [1, 10].

Для данных объективного обследования для ПБ характерны: уменьшение окружности живота, маловодие, снижение тургора кожи, большие размеры плода и ограничение его подвижности, увеличенные плотности костей черепа, выделение молока вместо молока, наличие незрелой шейки матки [6, 26].

Кольпоцитологическими признаками перенашивания являются пролонгирование III и IV цитологического типа влагалищного мазка, а также регрессивный тип мазка. Достоверность определения срока беременности по кольпоцитологическим признакам достигает 71,6%. Однако данные кольпоцитологического исследования указывают лишь на гормональную готовность женщины к родам, а регрессивный тип мазка свидетельствует не столько о перенашивании, сколько о дистрессе плода [10].

До настоящего времени большинство акушеров-гинекологов диагностируют ПБ на основании данных анамнеза и клинического обследования. Последнее является особенно информативным при динамическом наблюдении за беременной с подозрением на перенашивание.

На современном этапе развития науки для антенатальной диагностики ПБ широко применяются параклинические объективные методы обследования, которые в некоторых случаях помогают превратить вероятный диагноз в достоверный. Большое значение для дифференциальной диагностики пролонгированной беременности и ПБ имеют данные, полученные с помощью ультразвукового исследования. Диагностика состояния плода и околоплодной среды при ПБ имеет принципиальное значение для выбора срока и методов родоразрешения и тем самым — улучшения перинатальных исходов. В настоящее время накоплен определенный опыт ультразвуковой диагностики ПБ, что позволяет с высокой степенью вероятности диагностировать данную патологию.

Эхоскопическими признаками ПБ считаются выраженные структурные изменения в плаценте (петрификаты, кисты), прогрессирующее маловодие, отсутствие прироста биометрических параметров плода, утолщение костей черепа плода, признаки хронического дистресса плода.

Наиболее достоверным признаком оценки роста плода и определения срока беременности является бипариетальный размер головки плода. При ПБ отсутствует существенное увеличение размера головки после 40-й недели беременности, тогда как при пролонгированной беременности отмечается его прогрессивное увеличение. При эхографии головки у переносимого плода наблюдается утолщение костей черепа, в то время как этот признак отсутствует при пролонгировании беременности. При ПБ в отличие от пролонгированной беременности масса плода после 42-й недели беременности не увеличивается, что обусловлено дисфункцией плаценты. Данные литературы свидетельствуют о том, что при перенашивании плацента чаще всего локализуется в области дна матки [28, 29].

Одним из характерных признаков ПБ, определяемых при ультразвуковой диагностике, является прогрессирующее уменьшение толщины плаценты, что указывает на плацентарную дисфункцию. Кроме того, при плацентографии можно определить структуру и степень зрелости плаценты, а также количество и качество околоплодных вод. Так, по данным многих авторов, для ПБ характерны такие признаки, как третья степень зрелости плаценты с наличием петрификатов, маловодие и повышенная экзогенность околоплодных вод [9, 15, 30].

Маловодие наиболее точно диагностируется при эхографическом исследовании и определяется путем подсчета амниотического индекса, который в норме должен быть больше 8. Снижение уровня амниотической жидкости в конце беременности требует активной акушерской тактики. Выраженность маловодия коррелирует с негативными перинатальными последствиями. Небольшое количество вод — наиболее ранний симптом ПБ. Окраска амниотической жидкости в зеленый или желтый цвет свидетельствует главным образом о дистрессе плода и необходимости срочного вмешательства [31-33].

Информативными являются также показатели доплерометрического исследования кровотока в системе «мать-плацента-плод», пуповинной и средней мозговой артериях плода. По данным некоторых исследователей, наличие при сонографии маловодия, кальциноза плаценты и высококорезистентного кровотока на периферии плацентарного ложа матки у женщин после 41-й недели беременности требует активной акушерской тактики [32, 34].

Тем не менее среди всех известных признаков, выявляемых при ПБ, не существует специфических признаков, характерных только для перенашивания. Это значительно снижает диагностическую ценность указанных методов, поскольку обнаруженные признаки могут иметь место при других видах акушерской патологии. Однако в литературе встречаются попытки определения патогномичных ультразвуковых признаков ПБ. Так, некоторые исследователи считают, что появление при УЗИ в проксимальном эпифизе плечевой кости плода эхопозитивного образования размером 2-3,5 мм в диаметре, которое представляет собой вторичное ядро окостенения, является патогномичным для ПБ [35].

С развитием перинатологии значительное внимание уделяется диагностическим методам оценки состояния плода. Одной из наиболее перспективных методик антенатальной диагностики является комплексное исследование функционального состояния плода. Считается, что риск развития плацентарной дисфункции, анте- и интранатального дистресса плода существенно повышается при увеличении срока беременности более 41-й недели [36]. Функциональное состояние ЦНС плода отражает комплекс биофизического профиля плода. Комбинированная регистрация маркеров острого нарушения состояния плода (дыхательные и генерализованные движения плода, мышечный тонус, нестрессовый тест при кардиотокографии) и хронического (количество околоплодных вод и степень зрелости плаценты) является ценным методом антенатальной диагностики у беременных группы риска, к которым относятся и пациентки с ПБ [10, 37].

Роды, которые происходят при ПБ, в 53-67% случаев имеют патологический характер и осложняются аномалиями родовой деятельности, дистрессом плода и асфиксией новорожденного [10, 34, 37].

Окончательный диагноз ПБ подтверждают после родов путем оценки и осмотра новорожденного и выявления признаков перзрелости, а также макроскопических изменений в плаценте. При пролонгированной беременности из указанных признаков определяются только большие размеры плода, признаки перзрелости отсутствуют [10].

Однако, учитывая то, что при биохимическом, гормональном, функциональном, морфологическом, цитологическом и других исследованиях при доношенной и пролонгированной беременности статистически достоверная разница многих показателей не получена, есть основания рассматривать пролонгирование беременности как своеобразное физиологическое состояние [10]. Следует подчеркнуть, что патогномичные признаки переносимого

плода отсутствуют, а есть синдром, на основании которого можно диагностировать ПБ. Все перечисленные методы исследования с разной степенью достоверности позволяют оценить степень зрелости плода, его функциональное состояние, функцию маточно-плацентарной системы. На основе этих данных, принимая во внимание хронологическое перенашивание, можно поставить диагноз переносимой или пролонгированной беременности [10, 26].

Поэтому на современном этапе особое значение приобретает антенатальная дифференциальная диагностика переносимой и пролонгированной беременности, при которых и тактика должна быть разной: в первом случае рекомендована активная тактика подготовки и ведения родов, а во втором — выжидательная (консервативное ведение таких пациенток) [10, 22, 26]. По данным Кокрановского руководства, индукция родовой деятельности после 41-й недели беременности или на более позднем сроке ассоциировалась с меньшим количеством перинатальных смертей по сравнению с выжидательной тактикой спонтанных родов [33].

Таким образом, на сегодняшний день нет единой точки зрения относительно пролонгированной и переносимой беременности. Продолжается дискуссия о характере анте- и интранатальных факторов риска развития перинатальной патологии. Существуют трудности в проведении дифференциальной диагностики пролонгированной беременности и действительного ее перенашивания.

Несмотря на большое количество научных работ, посвященных изучению патогенетических, диагностических и прогностических аспектов развития ПБ, имеющиеся данные противоречивы и не позволяют выбрать адекватную тактику ведения беременных, поэтому проведение современного комплексного исследования этиопатогенетических факторов перенашивания и пролонгирования беременности является актуальным и перспективным.

С этих позиций нами была выполнена **ретроспективная оценка факторов риска развития переносимой беременности** на основании данных 130 женщин, родивших после 41-й недели беременности. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что на вероятность перенашивания могут указывать такие факторы, как возраст 26-30 лет, первая беременность и первые роды. Обращает на себя внимание также высокая частота воспалительных заболеваний половой сферы, что совпадает с данными других авторов [10].

К факторам риска следует отнести также ожирение и избыточную массу тела у женщин. Течение беременности у пациенток с перенашиванием осложняется ранним гестозом, анемией, угрозой прерывания в ранние сроки гестации.

Особенностями запоздалых родов являются слабость родовой деятельности, родовое излитие околоплодных вод, родовой травматизм; у таких женщин чаще возникает необходимость оперативного родоразрешения в ургентном порядке. У детей, родившихся при запоздалых родах, наблюдается асфиксия разной степени выраженности, в том числе и тяжелые ее проявления, являющиеся показанием для проведения первичных реанимационных мероприятий.

Перспективы дальнейших исследований. Согласно данным ретроспективного анализа частота развития ПБ на современном этапе не имеет тенденции к снижению. Такая ситуация стимулирует нас к проведению дальнейших исследований, направленных на поиск новых информативных критериев диагностики данной патологии и разработку современных методов коррекции выявленных осложнений.

Литература

1. Патологічне акушерство / В.О. Бенюк, В.Я. Голота, І.Б. Венціківська та співавт. — К.: Професіонал, 2009. — С. 51-54.
2. Барашнев Ю.И. Неонатальная неврология: действительность, иллюзии и надежды / Ю.И. Барашнев // Акушерство и гинекология. — 1993. — № 1. — С. 14-18, 19.
3. Neurological conditions of large-far-gestational-age infants during the newborn period / G. Otomiri et al. // Acta paediatr. scand. — 1988. — V. 77, № 5. — P. 647-652.
4. Особливості впливу переносування вагітності на формування перинатальної патології нервової системи плода / А.М. Шербина, О.В. Моргулян та ін. // Тавричеський медико-біол. вестник. — 2012. — Т. 15. № 2, ч. 2 (58). — С. 223-225.
5. Alexander J.M. Prolong pregnancy: induction of labour and cesarean birth / J.M. Alexander, D.D. Me Intire, K.J. Leveno // Obstet. Gynecol. — 2001. — V. 97. — 911 p.
6. Акушерство: национальное руководство [под ред. Э.К. Айламазяна и соавт.] — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 417-426 (серия «Национальное руководство»).
7. Резніченко Г.І. Пролонгована вагітність. — Запоріжжя: Паритет, 1997. — С. 75-76.
8. Малков Я.Ю. Активное ведение пролонгированной беременности с оценкой сократительной деятельности матки в родах / Я.Ю. Малков, Н.Н. Бисерова // Вопр. охр. мат. и дет. — 1989. — № 11. — С. 58-61.
9. Василенко Л.В. Сравнительная характеристика переносимой и пролонгированной беременности и их исход для матери и ребенка: автореф. дис. канд. мед. наук. — К., 1982. — 18 с.
10. Чернуха Е.А. Переносимая и пролонгированная беременность / Е.А. Чернуха. — Москва, 2007. — С. 17-19.
11. Cario L.M. Conservative management of prolonged pregnancy using heart rate monitoring only: A prospective study / L.M. Cario // Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1984, 1991. — № 1. — P. 23-30.
12. Ballantyne J.W. The problem of the postmature infant / J.W. Ballantyne // J. Obstet. Gynecol. Br. Emp. — 1902. — Vol. 2. — P. 367.
13. Runge H. Über einige besondere Merkmale der Übertragene Frucht / H. Runge // Zbl. Gynäk. — 1942. — Vol. 66. — S. 1202.
14. Чернуха Е.А. Переносимая и пролонгированная беременность (клинико-физиол. исслед.): дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1977.
15. Delerue J. Les grosses prolonges // J. Sci. med. Lille. — 1972. — Vol. 90. — № 6/7. — P. 231-240.
16. Бисерова Н.Н. Факторы риска пролонгированной беременности / Н.Н. Бисерова, Л.В. Фатеева // Акуш. и гинек. — 1996. — № 2. — С. 48-49.
17. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «переносимість вагітності». Наказ № 901 від 27.12.2006.
18. Чернуха Е.А. Перенашивание беременности. — М., 1982. — С. 33-36.
19. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. — М.: Медпресс, 2000. — С. 89.
20. Артамонов В.С. Особенности иммунологической реактивности организма и содержания цинка в крови при переносимой беременности / В.С. Артамонов, С.И. Даракаш // Акушерство и гинекология. — 1986. — № 10. — С. 44-46.
21. Фефилов А.И. Дифференциальная диагностика переносимой и пролонгированной беременности по результатам исследования амниотической жидкости: дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1973.
22. Резніченко Г.І. Дифференційована діагностика, тактика ведення і прогнозування исхода родов при переносимій і пролонгированій вагітності: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Київ, 1991. — 21 с.
23. Артамошкіна Л.В. Гормонально-иммунологические взаимоотношения в системе мать-плацента-плод при переносимой беременности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Киев, 1988.
24. Лаврінченко В.П. Профілактика переносування вагітності у жінок з хронічним пілонофритом: автореф. ... канд. мед. наук. — Київ, 2004. — 15 с.
25. Стаселович Л.Ю. Роль деяких імунологічних факторів у прогнозуванні переносування вагітності та їх профілактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Харків, 2009. — 15 с.
26. Переносимая беременность / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко и соавт. — М.: Издательский дом «Династия», 2006. — С. 145.
27. Post-partum pregnancy — fetal death rate with antepartum surveillance / D.K. Grubb et al. // Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 79. — P. 1024-1026.
28. Левинсон Л.Л. Переносимая беременность. — Л., 1969. — С. 59.
29. Резніченко Г.І. Переносимість і запізнілі пологи / Г.І. Резніченко. — Запоріжжя: Паритет, 1998. — С. 180-181.
30. Fetal weight gain at term: Linear with minimal dependence on maternal obesity / G.G. Nahum et al. // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 172. — P. 138.
31. Допплерографія в акушерстві / М.В. Медведєв і соавт. — М.: Реальное время, 1999. — С. 38.
32. Fetal arterial and venous Doppler parameters in the interpretation of oligohydramnios in postterm pregnancies / B. Salem et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 15. — P. 403-406.
33. Кокрановское руководство: беременность и роды [под ред. Г.Т. Сухих]. — М.: Логосфера, 2010. — С. 184-185.
34. Маркін Л.Б. Диференційований підхід до ведення вагітності після 41-го тижня / Л.Б. Маркін, С.Р. Смуток // Медичні аспекти здоров'я жінки. — 2011. — № 2. — С. 5-9.
35. Жулковський В.В. Спосіб антенатальної ультразвукової діагностики переносимості вагітності: Збірник наук. праць. — К.: Інтермед, 2006. — С. 285.
36. Акушерство і гинекологія / В.М. Запорожан та ін. — Підручник: у 2 т. — Т. 1. — Одеса, 2005. — С. 245.
37. Заманова Л.Э. Прогнозування перинатальних ускладнень при переносимій вагітності: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Республіка Казахстан, 2009. — С. 4-5.

Значение фолатов для репродуктивного здоровья женщины

По материалам научно-практической конференции с международным участием
«Гармония гормонов – основа здоровья женщины», г. Киев, 15-16 мая

Фолиевая кислота (ФК) является важным витамином, который характеризуется значительной пользой для репродуктивного здоровья. Прием фолатов в нужное время снижает риск развития дефекта нервной трубки (ДНТ) – одного из самых распространенных врожденных пороков.

О важности первичной профилактики и роли государственного влияния в вопросах профилактики врожденных пороков развития ДНТ рассказал **Д.М. Асупа** (США) в докладе «Врожденные пороки развития нервной трубки и фолаты. Практические рекомендации для клиницистов, не специализирующихся в области генетики».



– Общеизвестно, что дефицит ФК при беременности способен привести к развитию аномалий нервной системы (анэнцефалии, мозговой грыже, spina bifida и др.), мочеполового тракта, врожденным порокам сердца и челюстно-лицевой области (волчьей пасти) и др. Наиболее распространенной аномалией развития плода является ДНТ. Кроме того, на сегодня имеются данные о том, что предконцепционное назначение 0,4 мг ФК способно предотвратить ДНТ, а пренатальный скрининг и диагностика пороков развития плода стали неотъемлемыми составными акушерской практики.

ДНТ развиваются вследствие нарушения ее закрытия либо в некоторых случаях в результате повторного открытия. Новорожденные со spina bifida чаще выживают, особенно при интенсивной терапии и хирургическом лечении. Однако эти дети становятся тяжелыми инвалидами с параличами и нарушениями тазовых функций. Иногда встречаются легкие проявления этого порока в виде кифоза или сколиоза. Как правило, у таких лиц отмечается отставание в умственном развитии, психологически они менее адаптивны к окружающей среде.

На сегодня показатели распространенности аномалий развития плода в развивающихся странах противоречивы и разрозненны. Так, в различных регионах Индии, по данным некоторых эпидемиологических исследований, распространенность ДНТ достаточно высока: от низкой 1,1/1000 живорожденных в г. Калькутта до высокой 18/1000 живорожденных в штате Раджастан. О масштабах проблемы можно судить по показателю распространенности ДНТ в США, который, согласно данным исследования, в период между 1985 и 1994 гг. составил 1/1000 живорожденных детей.

В целом, в мире врожденные пороки развития наблюдаются почти в 17% случаях рождения детей, почти 4% случаев – это серьезные пороки развития, влияющие на качество жизни.

Пороки – это многофакторные заболевания, которые возникают в результате влияния на преемственный макроорганизм комплекса неблагоприятных факторов внешней среды. Чем выше генетическая предрасположенность организма, тем менее интенсивным и менее длительным должно быть воздействие повреждающего агента. Для многофакторных болезней характерно наличие большого количества клинических вариантов. Они образуют ряд переходных состояний: от минимальных клинических стертых форм до тяжелых проявлений. Причины 40-60% случаев развития аномалий остаются неизвестными.

Формирование пороков развития происходит преимущественно в период эмбрионального морфогенеза, т.е. на протяжении 4 нед после зачатия, в результате нарушения процессов размножения, миграции, дифференциации и гибели клеток. Плод

в отличие от эмбриона более резистентен к различным негативным влияниям.

Таким образом, одной из главных причин врожденных пороков развития является дефицит ФК у матери во время зачатия.

ФК – наиболее активная форма витамина В₉. Наряду с ФК физиологической активностью обладают и ее производные, в том числе соли (фолаты), ди-, три-, полиглутаматы и др. Восстановленная форма ФК в качестве коферментов (как акцептор и донор одноуглеродных единиц) принимает участие в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, метилировании нуклеиновых кислот, протеинов и липидов, в ферментативных реакциях при обмене таких аминокислот, как серин, глицин, гистидин, метионин, играя жизненно важную роль в синтезе ДНК и делении клетки. У человека ФК не синтезируется, а поступает в организм вместе с пищей либо благодаря синтезу микрофлорой кишечника.

Адекватное потребление фолатов способствует поддержанию важнейших для здоровья функций у женщин репродуктивного возраста.

В мире было проведено много исследований, которые говорят о том, что ФК и мультивитамины предотвращают развитие ДНТ, результаты первых из них опубликованы в 1980-х гг.

Ключевое значение для предотвращения возникновения ДНТ имеет первичная профилактика. Это объясняется особенностью обмена фолатов, имеющих период накопления, который длится, по разным данным, от 4 до 12 нед. Поэтому, согласно рекомендациям по приему фолатов в США, все женщины, планирующие беременность или которые могут забеременеть, должны принимать ФК в дозе 400-800 мкг в сутки, начиная не позднее чем за 1 мес до зачатия и 2-3 мес после наступления беременности. В Европе рекомендованная доза ФК до и после зачатия – 400 мкг в сутки.

Отдельную категорию пациенток, требующих особого внимания, составляют женщины с ДНТ в анамнезе. В большинстве стран мира данной когорте рекомендуют принимать препарат ФК в период до и после зачатия в значительно более высокой дозе – 4-5 мг в сутки. При этом некоторые авторы считают, что прием фолатов должен проводиться за 12 нед до зачатия (передозировка фолатами невозможна, поскольку избыток выводится с мочой).

Методы лабораторного определения фолатного статуса впервые были разработаны в 1950-е гг. Несмотря на то что фолат накапливается главным образом в печени, фолатный статус можно оценивать по показателям мочи, сыворотки крови, плазмы или красных кровяных клеток с помощью различных методов (микробиологического, радиоизотопного, ферментного или хемилюминесцентного анализа).

При этом считается, что наличие ФК в сыворотке крови указывает на его недавнее поступление в организм, а данных одного исследования не достаточно, чтобы определить границу между временным сокращением количества поступающего с питанием фолата и состоянием хронического дефицита. Однако повторные низкие значения содержания ФК в сыворотке на протяжении месяца свидетельствуют о низком фолатном статусе или истощении запасов ФК в организме.

В то же время концентрация фолата в эритроцитах реагирует на изменения в его поступлении в организм медленно, поскольку красные кровяные клетки накапливают ФК только во время эритропоэза.

Таким образом, концентрация фолата в эритроцитах является полезным показателем долговременного фолатного статуса.

Исследования, в которых определялось значение адекватного уровня фолата в эритроцитах матери, показали, что его значение ≥ 906 нмоль/л (400 нг/мл) ассоциировано с очень низким уровнем ДНТ – 0,8 на 1000 новорожденных. При проведении эксперимента на модели определено, для того чтобы с нуля достичь достаточного уровня ФК необходимо в течение 6-12 нед принимать фолаты. Если использовать такие современные фолаты, как L-метилфолат, то скорость аккумуляции будет выше.

На сегодня разработаны стратегии увеличения приема ФК, среди которых выделяют три направления: прием естественных фолатов, обогащение пищи этими витаминами (фортификация), прием ФК в периоды до и после зачатия.

Количества фолатов, входящих в продукты питания (например, в цветную капусту и брокколи), недостаточно для повышения уровня ФК в организме, это связано с низкой биодоступностью, которая к тому же снижается при тепловой обработке продуктов. В типичной западной диете обычно не содержится такого количества фолатов, которое бы ассоциировалось с самым низким уровнем ДНТ. Например, для того чтобы пополнить суточную дозу фолатов, необходимо выпить 9 стаканов апельсинового сока.

Кроме того, степень всасывания и усвоения фолатов и ФК зависит от вида пищи, способа ее приготовления и состояния желудочно-кишечного тракта. Ухудшать усвоение ФК могут лекарственные средства: противовоспалительные препараты, антимагнетолиты ФК, гипогликемические, диуретические и сульфаниламидные препараты.

Поэтому нельзя сказать, что хорошее питание обеспечит достаточный уровень фолатов.

Второй способ повышения уровня ФК в организме человека – это фортификация пищи синтетической ФК. В США с 1998 г. согласно постановлению Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) вступили в силу регуляторные меры по обогащению продуктов питания (круп, муки, хлеба и макарон) ФК (витамином В₉) в концентрации 140 мкг на 100 г продукта с целью увеличения ее потребления в общей популяции до 100 мкг в сутки. Эту программу, действующую до настоящего времени, обозначили термином «фортификация фолатами пищевых продуктов», что дало возможность уменьшить частоту возникновения ДНТ на 30% и анэнцефалий на 30%.

В 2012 г. 74 страны приняли нормативные акты об обязательном обогащении пшеничной муки ФК. В Чили было проведено популяционное исследование, результаты которого показали снижение частоты развития ДНТ благодаря фортификации муки.

Несмотря на проводимые мероприятия, по данным литературы, менее чем у 25% женщин детородного возраста, в том числе у тех, кто употребляет пищу, обогащенную фолатами, уровень последних в эритроцитах превышает 906 нмоль/л. По результатам исследований, проведенных в США, с 2000 г. в популяции отмечается уменьшение количества фолата как в плазме, так и в эритроцитах. Кроме того, не менее интересными являются данные о том, что только 10% женщин, родивших ребенка,

действительно принимали фолаты, 56% пациенток, которые хотели бы забеременеть, принимали ФК ежедневно. Лишь 10% женщин, принимавших фолаты, узнали о важности профилактики ДНТ от врачей.

С целью повышения охвата популяции женщин репродуктивного возраста профилактическими мероприятиями по предупреждению врожденных пороков развития и своевременного назначения ФК, а также учитывая тот факт, что женщины более охотно соблюдают режим приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК), компанией «Байер Хелскап Фармасьютикалс» разработан КОК с фолатом, содержащий 451 мкг левомефолата кальция, основными характеристиками которого являются:

- стабильная форма природного фолата, содержащаяся в пище, это основной фолат обнаруживаемый в крови;
- биологически активный и не нуждается в метаболизме в отличие от ФК;
- непосредственно утилизируется организмом;
- по физиологической активности и биодоступности сравним с ФК;
- в отличие от ФК не маскирует симптомы дефицита витамина В₁₂.

Несмотря на то что преимущества приема фолатов в период зачатия с целью предотвращения ДНТ уже доказаны, на сегодня существует несколько направлений, требующих дальнейшего исследования. Речь идет об определении наиболее реалистичного и экономически эффективного метода охвата популяций, подверженных наиболее высокому риску; наиболее оптимальной дозы и других потенциальных положительных эффектов на исход беременности.

Кроме того, несмотря на наличие внушительной доказательной базы, указывающей на связь между дефицитом фолатов и повышенным риском развития ДНТ, нельзя исключать влияние дефицита других микроэлементов на развитие данной патологии, что требует проведения дальнейших исследований с целью определения связи между распространенностью дефицитов других витаминов и микроэлементов и риском ДНТ.

Таким образом, наша работа должна базироваться на активной жизненной позиции врача и быть ориентирована на общество, поскольку женщин, которые самостоятельно придут к врачу за ФК или другими витаминами, ничтожно малое количество.

Член-корреспондент НАМН Украины, президент Ассоциации перинатологов Украины, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Юрий Петрович Вдовиченко рассказал о взаимосвязи фолатного обмена с репродуктивным здоровьем.

– Влияние фолатов на развитие беременности не вызывает сомнений как в процессах имплантации, развития плаценты, так и в процессах функционирования эндотелия сосудов беременных.

Метаболизм фолатов (производных ФК) является важным звеном первичного метаболизма клетки. Обмен фолатов является поставщиком одноуглеродных фрагментов для таких жизненно важных клеточных процессов, как регенерация метионина, биосинтез пуриновых нуклеотидов и превращение уридинмонофосфата в тимидилат, что обуславливает анемию при гиповитаминозе В₉ вследствие нарушения деления клеток, метилирования ДНК и РНК.

Дефицит фолата, а также нарушение функции метаболизирующих гомоцистеин ферментов (MTHFR, CBS, MTR, MTRR



являются ключевыми) приводят к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению его общего уровня в плазме. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, механизм

которого определяется несколькими биохимическими каналами и связан с нарушением эндотелиальной функции. Это обуславливает повышенный риск развития таких патологических процессов, как плацентарная дисфункция, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гипертонические расстройства, невынашивание беременности и преждевременные роды (ПР). ПР являются сложной медико-социальной проблемой во всем мире. Так, в США на выхаживание недоношенных детей расходуется более 26 млрд в год. Стоимость стационарного лечения недоношенных детей, рожденных на 25-27-й неделе гестации, в 28 раз выше стоимости пребывания в стационаре доношенных новорожденных.

На сегодняшний день роль в патогенезе невынашивания беременности нарушения фолатного цикла ни у кого не вызывает сомнения. Однако важно понимать, что ФК с биохимической точки зрения не является биологически активным фолатом, таким она становится, трансформируясь в организме активного метаболита 5-метилтетрагидрофолата под влиянием фермента метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). При этом 50-62% людей в мире не способны адекватно усваивать ФК даже при условии полноценного питания через ферментопатию, но могут усваивать активный метаболит фолат. Фолатный статус определяется всасыванием фолатов в кишечнике, которое, в свою очередь, определяется генетически детерминированными ферментами системы MTHFR.

Важно учитывать, что 40-50% женщин в популяции являются гетерозиготными по дефектному гену, что уменьшает активность ферментной системы MTHFR до 70%, а всасывание фолатов на 30%. 10-20% женщин являются гомозиготными по дефектному гену, что снижает активность MTHFR до 30%

Уменьшение содержания некоторых витаминов группы В и ФК в пищевых продуктах вызывает гипергомоцистеинемия (ГГЦ) не только у гомозиготных носителей, но и у лиц без мутации гена MTHFR в связи со снижением активности соответствующего фермента. ГГЦ приводит к развитию оксидативного стресса вследствие угнетения ферментов, расщепляющих асимметричный диметиларгинин, избыток которого приводит к инактивации NO-синтазы, нарушению биодоступности оксида азота и накоплению свободных радикалов кислорода.

Повреждающее действие ГГЦ при беременности связано с микротромбообразованием и нарушением микроциркуляции, нарушением фетоплацентарного кровообращения, дефектами имплантации плода. На поздних стадиях беременности ГГЦ является причиной развития хронической плацентарной дисфункции и дистресса плода.

Кроме перечисленных осложнений дефицит фолатов во время беременности приводит к фолиеводефицитной анемии, которая сопровождается снижением уровня фолатов в сыворотке крови (норма 6-20 нг/моль).

Факторами риска развития фолиеводефицитной анемии являются дефицит не только ФК, но и железа; недостаточность фермента, транспортирующего фолиевую кислоту в биологически активный фолат; наличие в анамнезе гемолиза любого происхождения; многоплодная беременность; постоянный прием противосудорожных препаратов; состояние после резекции значительной части тонкого кишечника.

С целью изучения уровня осведомленности населения о роли фолатов в организме женщины проведен медико-социологический опрос, в котором предлагалось ответить на три вопроса: «Слышали ли вы когда-нибудь о ФК?», «Знаете ли вы о том, что ФК предупреждает врожденные ДНТ?», «Сколько недель прошло до первого визита к врачу после обнаружения вами беременности?». Результаты этого опроса показали следующее: сведения о ФК имели лишь 50% украинских женщин против 70% женщин из стран ЕС; о роли ФК в профилактике ДНТ было известно 4 против 42%; количество женщин, обратившихся к врачу в течение первой недели после обнаружения беременности, в Украине втрое меньше, чем в Европе: 9 против 31%.

Осуществление профилактических мероприятий, направленных на профилактику фолатной недостаточности, регламентируется приказом МЗ Украины № 417 от

15.07.2011 г. «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине» и приказом МЗ Украины № 782 от 29.12.2005 г.

Первый приказ направлен на профилактику пороков центральной нервной системы (ЦНС) плода, второй – на профилактику анемии беременных. Исходя из суточной потребности ФК, составляющей 400 мкг, которая увеличивается вдвое во время беременности и в период лактации, согласно приказу № 417 рекомендован ежедневный прием ФК в дозе 400 мкг до наступления беременности и в ранние сроки (до 12 нед) беременности для профилактики пороков ЦНС плода.

Кроме того, прекоцепционное обеспечение женщины легкоусвояемыми формами фолатов способствует решению одной из ключевых проблем современного здравоохранения – сокращению количества ПР.

Подготовила **Наталья Карпенко**



Прим. ред.

С целью профилактики ДНТ и других пороков развития плода используется современный поливитаминный комплекс Элевит, который отличается точным соблюдением дозировок витаминов и микроэлементов, необходимых для восполнения потребности женщин в витаминах и минералах во время беременности, а также при планировании беременности и кормлении грудью.

Эффективность Элевита доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании, проведенном с 1984 по 1991 год, в котором приняли участие 5500 беременных. Безопасность препарата подтверждается 15-летним опытом его применения у беременных в странах Европы.

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

елевіт
 ПРОНАТАЛЬ®
 КОМПЛЕКС ВІТАМІНІВ, МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ДЛЯ ЖІНОК ДО ЗАЧАТТЯ, ЩО ПЛАКУЄТЬСЯ, У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ І ЛАКТАЦІЇ
 100 таблеток, зокрема кальцієво-кальцієво-кальцієво

елевіт
 ПРОНАТАЛЬ®
 КОМПЛЕКС ВІТАМІНІВ, МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ДЛЯ ЖІНОК ДО ЗАЧАТТЯ, ЩО ПЛАКУЄТЬСЯ, У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ І ЛАКТАЦІЇ
 100 таблеток, зокрема кальцієво-кальцієво-кальцієво

*Szczel 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.

Дуфастон: надежный гестаген для применения в акушерстве и гинекологии

В прошлом году препарат Дуфастон отметил 15-летие присутствия на рынке Украины. Об опыте его применения в различных клинических ситуациях шла речь во многих докладах научно-практической конференции с международным участием «Гармония гормонов – основа здоровья женщины», прошедшей 15-16 мая в г. Киеве. Предлагаем читателям ознакомиться с наиболее интересными из них.



Заведующая кафедры акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Ольга Васильевна Булавченко рассказала о новых подходах в профилактике ранних репродуктивных потерь и осложнений беременности.

— По данным Всемирной организации здравоохранения, на протяжении последних лет частота невынашивания составляет 20% от всех желанных беременностей, из них 15% приходится на самопроизвольные выкидыши и 5% на преждевременные роды.

Частота прерывания беременности в Украине остается также достаточно высокой — 10-35% от всех зарегистрированных. При этом 50% выкидышей приходится на привычное невынашивание, 75-80% потерь происходят в I триместре беременности.

Эпидемиологические факторы невынашивания многообразны, к ним относятся социально-биологические (место жительства); сезонная вариабельность; применение вспомогательных репродуктивных технологий (многоплодная беременность); вредные привычки (курение, употребление алкоголя, наркотиков); воздействие солей тяжелых металлов. В последнее время большое внимание уделяется материнскому стрессу, так как повышенный уровень кортизола, главного гормона стресса, увеличивает риск прерывания беременности в 3 раза. Необходимо отметить, что частота самопроизвольного прерывания беременности имеет прямую зависимость от возраста: в сравнении с возрастной группой 20-30 лет процент невынашивания в группе женщин возрастом 40-44 года увеличивается в более чем два раза (40 против 9-17%), после 45 лет — в 4 раза.

На сегодняшний день составлен перечень основных групп этиологических причин, приводящих к привычному невынашиванию беременности, — это генетические нарушения, которые наследуются от родителей или возникают de novo; эндокринные нарушения (8-20%); инфекционные факторы (хронический эндометрит — 73%); иммунные причины невынашивания (ауто- и аллоиммунные); тромбофилические нарушения (50-60%); анатомические факторы (10-15%); отцовские причины невынашивания беременности.

Морфологической основой ранних репродуктивных потерь являются генетические, гормональные, аутоиммунные, тромбофилические, воспалительные нарушения.

Что касается генетических причин невынашивания беременности, то, согласно статистике, 10% беременностей прерываются в результате хромосомных аномалий плода. О естественном отборе можно говорить в тех случаях, когда происходят количественные (анеуплоидия, трисомия, моносомия) или структурные (нерасхождение хромосом) абберации.

Среди причин невынашивания, требующих медицинского менеджмента, выделяют эндокринное невынашивание, причинами которого являются первичная недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) и вторичная НЛФ.

Первичная НЛФ может быть обусловлена возрастом женщины (ранним репродуктивным или поздним репродуктивным), вторичная НЛФ — гиперпролактинемией; гипотиреозом; гиповитаминозом (дефицитом витамина D₃) или гиперандрогенией.

В структуре эндокринного бесплодия НЛФ составляет 85% и характеризуется дефицитом прогестерона; укорочением лютеиновой фазы до менее 11 дней; хронологическим несоответствием эндометрия фазе цикла.

Возникновение НЛФ на фоне гиперпролактинемии чаще всего связано со стрессом, который является главной причиной повышения пролактина,

уменьшающего синтез и высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Снижение уровня тропных гормонов приводит к ингибированию синтеза стероидов, в частности прогестерона, желтым телом; индуцированию раннего лютеолиза; возникновению недостаточности лютеиновой фазы.

В нашей клинике с целью медикаментозной коррекции НЛФ на фоне гиперпролактинемии прегравидарная подготовка проводится по следующей схеме:

- дидрогестерон (Дуфастон®) по 1 таблетке 2 раза в день с 14-го по 25-й день на протяжении 3 мес;
- L-аргинин по 1 столовой ложке 3 раза в течение 1 мес;
- фолиевая кислота по 400 мкг 1 раз в день после еды, курс — 3-6 мес.

Пусковым моментом в развитии НЛФ на фоне гипотиреоза является увеличение тиреотропин-рилизинг-гормона и тиреотропного гормона (ТТГ), приводящих к увеличению пролактина гипофиза и уменьшению ЛГ и ФСГ, что также ведет к снижению уровня прогестерона.

Поэтому прегравидарная подготовка данного варианта НЛФ начинается с заместительной гормональной терапии гормонами щитовидной железы с контролем ТТГ. Далее схема лечения аналогична выше указанной: Дуфастон по 1 таблетке 2 раза в день с 14-го по 25-й день менструального цикла в течение 3 мес; L-аргинин по 1 столовой ложке 3 раза в день — 3 мес, фолиевая кислота — 400 мкг 1 раз в день после еды на протяжении 3-6 мес.

Одним из новых направлений в лечении НЛФ является коррекция недостаточности витамина D (прогормона, не имеющего гормональной активности, однако активного метаболита, функционирующего как стероидный гормон), что может обусловить прогестероновую недостаточность II фазы цикла.

Кроме того, дефицит витамина D часто бывает причиной возникновения синдрома поликистозных яичников, эндометриоза, предменструального синдрома, бесплодия, повышает риск развития сахарного диабета 1 и 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, аутоиммунных заболеваний и злокачественных опухолей.

НЛФ на фоне дефицита витамина D начинается с гипоестрогении, приводящей к неполноценному развитию фолликула, гипофункции желтого тела, дисхронозу эндометрия и снижению фактора роста сосудистого эндотелия VEGF.

Прегравидарная подготовка пациенток с дефицитом витамина D проводится по стандартной схеме (дидрогестерон с 14-го по 25-й день в течение 3-6 мес; L-аргинин — по 1 столовой ложке 3 раза в день в течение 3 мес, фолиевая кислота (400 мкг) с добавлением витамина D₃ — 4 капли 1 раз в день в течение 3-6 мес.

При всех гормональных нарушениях, ведущих к остановке развития беременности или выкидышу, отмечается снижение продукции прогестерона.

Не вдаваясь в подробности изложения хорошо известных функций главного гормона беременности, отметим роль эндогенного прогестерона в регуляции маточно-плацентарного кровотока за счет NO (оксида азота) и скорости кровотока в маточных и спиральных артериях.

Недостаточный уровень эндогенного прогестерона является главной причиной прерывания беременности, которое может происходить по трем основным механизмам: воздействие симметричных цитотоксических антител; реакция, опосредованная T-хелперами 1 типа (Th1); деструкция эмбриона натуральными киллерами (NK) (Я. Калинка, 2007).

В каких случаях необходима гормональная коррекция в I триместре беременности? Прежде всего при

беременности на фоне НЛФ и угрозе ее прерывания; регрессии гиперстимулированных яичников (снижению уровня прогестерона и эстрадиола) до 14-й недели гестации; недостаточности плацентации и функции трофобласта; нарушении маточно-плацентарного кровотока от 14-й до 20-й недели гестации; для профилактики развития позднего гестоза.

В нашей клинике при коррекции прогестероновой недостаточности предпочтение отдается дидрогестерону (Дуфастон). Препарат быстро всасывается, достигая максимальной концентрации через 30 мин — 2,5 ч, обладает быстрым и устойчивым эффектом. Дидрогестерон повышает рецептивные свойства эндометрия в «окно» имплантации; положительно влияет на секреторные изменения желез эндометрия; способствует снижению сократительной активности миометрия и повышению синтеза NO в эндометрии, вазодилатации.

Большое значение в терапии невынашивания имеют такие иммуномодулирующие эффекты дидрогестерона, как подавление киллерных реакций отторжения в эндометрии и децидуальной ткани.

Таким образом, Дуфастон обладает двойным механизмом действия: помимо иммуномодулирующего эффекта (повышает синтез прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора (ПИБФ) и уровень T-хелперов 2 типа, предотвращая воспалительные и тромботические реакции), препарат индуцирует синтез оксида азота, снижая пульсовый индекс в спиральных маточных артериях.

При выраженных клинических проявлениях угрозы прерывания беременности с кровянистыми выделениями назначение дидрогестерона имеет свои особенности. В день обращения пациентке показано применение дидрогестерона в разовой дозе 40 мг с последующим назначением по 10 мг 3 раза в течение суток. После купирования симптомов на протяжении 1 нед препарат применяется по 10 мг 3 раза в день. Далее до 20-й недели гестации по 10 мг 2 раза в сутки, после 20-й недели гестации — 10 мг дидрогестерона в сутки, постепенно отменяя препарат.

Таким образом, Дуфастон дает более высокие шансы сохранить беременность по сравнению с вагинальным прогестероном благодаря двойному механизму действия — увеличению синтеза NO и доказанной иммуномодуляции (повышает ПИБФ).

Своевременное назначение прогестиннов при привычном и первичном невынашивании беременности эффективно предупреждает развитие субкомпенсированных форм плацентарной недостаточности за счет улучшения условий инвазии трофобласта, что существенно улучшает перинатальные исходы.

При применении препаратов прогестерона недопустима полипрагмазия, которая может привести к десенситизации рецепторов гестагенов, что уменьшает вероятность пролонгирования беременности.



Заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины (г. Киев), член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук рассмотрела в докладе проблему маточного кровотечения как основного клинического симптома патологии эндометрия.

— Основная классификационная система причин аномальных маточных кровотечений (АМК) у небеременных женщин репродуктивного возраста PALM-COEIN, принятая FIGO, включает 4 категории нозологий, объединенных аббревиатурой PALM, и 5 категорий, объединенных аббревиатурой COEIN.

К группе PALM относятся заболевания с выявленными структурными изменениями: полип, аденомиоз, лейомиома, злокачественное новообразование и гиперплазия.

Группа COEIN включает патологии, не связанные со структурными изменениями: коагулопатия,

овуляторная и эндометриальная дисфункции, ятрогенные факторы, а также нарушения, которые пока не поддаются классификации (N).

Представленная классификация удобна в практической деятельности и получила широкое признание врачей. Однако важно понимать, что ее появление стало возможным благодаря развитию современных методов инструментальной и лабораторной диагностики.

Сегодня в гинекологии активно изучается роль факторов эндометрия, которые чрезвычайно важны как при физиологических, так патологических кровотечениях. Последние вызваны локальными расстройствами функции эндометрия, а именно дефицитом специфических белков и других веществ, которые принимают участие в гемостазе, нормальном ангиогенезе и вазоконстрикции. Предполагается, что у женщин с тяжелыми кровотечениями имеет место комбинация функциональных нарушений в эндометрии. Кроме того, известно, что эндометрий является автономным эндокринным органом, секретирующим 92 биологически активных вещества.

На X конгрессе Европейского общества гинекологов (European Society of Gynecology, сентябрь, 2013 г.) была отмечена важность фундаментальных исследований последнего десятилетия, которые дали возможность изучить локальные биохимические механизмы в разных тканях, а также недостаточное количество исследований в области физиологии эндометрия, его пара- и аутокринной регуляции.

На данном этапе изучения особенностей гемостаза в эндометрии известно, что в процессах остановки кровотечения фибринолиз имеет большее значение по сравнению с активацией тромбоцитов. Нормальный гемостаз в эндометрии обеспечивает баланс локальных эндометриальных факторов: с одной стороны, высокий уровень вазоконстрикторов (простогландин F_{2α}, эндотелин) и механизмов тромбообразования, с другой – низкий уровень вазодилаторов: PGI₂, PGE₂ и низкая фибринолитическая активность. Этим гемостаз эндометрия отличается от гемостаза в других тканях, что связано с ежемесячным отторжением функционального слоя слизистой матки и благоприятствует качественной остановке кровотечения.

Таким образом, в слизистой матки более важной является система фибринолиза и меньшее значение имеет система коагуляции. Поэтому, проводя первичную симптоматическую терапию маточного кровотечения, наиболее патогенетически обоснованным является подавление фибринолиза.

Лечение АМК начинается с установления источника кровотечения (маточное/нематочное), выяснения его генеза и уточнения характера. Далее необходимо оценить степень кровопотери, потребность в инфузионном лечении, госпитализации и гормонотерапии. Главные цели терапии – остановка кровотечения, восстановление работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, восстановление овуляции, восполнение дефицита половых стероидных гормонов.

Тактика лечения пациенток определяется степенью тяжести кровотечения. При кровотечении средней и тяжелой степени проводят гормональный гемостаз комбинированными оральными контрацептивами (КОК), содержащими 30-50 мкг этинилэстрадиола, по схеме: 3-4 таблетки в течение 3-7 дней, далее 2 таблетки в течение 2 дня, переходя на 1 таблетку до 21-го дня приема. Возможен гемостаз гестагенами: 10 мг/сут с 14-го по 25-й день менструального цикла.

Для симптоматической негормональной гемостатической терапии используются транексамовая кислота – 10-15 мг каждые 6-8 ч, аминокапроновая кислота 5% – 100 мл.

Хирургический гемостаз проводят пациенткам с анемией тяжелой степени при отсутствии эффекта от лечения в течение 24 ч (S.J. Emans et al., 2005).

Использование для гемостаза транексамовой кислоты объясняется подавлением фибринолиза и считается оптимальным выбором в случаях применения КОК.

Большое значение в ведении АМК следует уделять противорецидивной терапии, которая включает лечение анемии, проведение противовоспалительной терапии, применение антифибринолитиков (транексамовой кислоты), витаминотерапию, препараты, стабилизирующие функцию центральной нервной системы.

Противорецидивная гормональная терапия АМК может проводиться либо однофазными КОК, содержащими гестаген с выраженной антипролиферативной активностью, в течение 2-4 мес, либо гестагенами

в лютеиновую фазу менструального цикла с 15-го по 25-й день (в случае заинтересованности в наступлении беременности) или с 14-го по 25-й день цикла.

При овуляторных АМК на фоне НЛФ при гипоестрогенной форме показан Дуфастон по 10 мг 2 раза в день. При ановуляторных циклах при гиперэстрогенной форме и персистенции фолликула назначают также Дуфастон по 10 мг 2 раза в день при гипоестрогенной форме или КОК в циклическом режиме, либо заместительную гормональную терапию с минимальным содержанием E₂ и адекватным содержанием гестагена. Соблюдение данных особенностей лечения весьма важно, поскольку в условиях эстрогенного дефицита рецепция гестагенов в эндометрии будет сниженной. Эффективность дидрогестерона как часто применяемого гестагена для профилактики рецидива АМК у молодых женщин продемонстрирована в исследованиях, в которых изучалась его роль в нормализации продолжительности менструального цикла у пациенток с олиго- и полименореей (J.L. Tabaste, 1984), а также при лечении подростков с меноррагией, олиго- и полименореей (J.L. Tabaste, 2001). Нормализация циклов наступала к шестому циклу у 96% пациенток. Одновременно уменьшалась толщина эндометрия до <8 мм у 85% исследуемых и до <10 мм – у 12% женщин.

В нашей клинике также был произведен анализ дневника кровотечений у девочек с пубертатными кровотечениями на фоне лечения Дуфастоном, который показал быструю (уже со 2-го цикла) нормализацию длительности менструального кровотечения и уменьшение количества теряемой крови.

Адекватное противорецидивное лечение основывается на выделении клинко-патогенетического

варианта и обеспечении соответствующей гормональной коррекции на фоне негормональной терапии.



Руководитель отделения акушерской эндокринологии и патологии развития плода ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Васильевна Авраменко представила доклад, посвященный профилактике плацентарной недостаточности у пациенток с сахарным диабетом (СД).

– Согласно статистике, около 1% женщин детородного возраста страдают предгестационным диабетом, и примерно у 2-5% пациенток это заболевание развивается во время беременности (гестационный диабет).

Несмотря на значительные достижения в акушерской диабетологии, это заболевание остается наиболее перинатально значимой экстрагестационной патологией с высокими показателями перинатальной смертности, что объясняется широким спектром тяжелых осложнений СД, наиболее распространенным из которых является плацентарная недостаточность (ПН; 80-90%).

ПН – это клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте, возникающий в результате сложной реакции плаценты и плода в ответ на различные патологические состояния материнского организма и проявляющийся нарушением состояния плода и его развитием.

Продолжение на стр. 22.



Дуфастон®

дидрогестерон

Больше шансов сохранить беременность при угрозе прерывания*, чем в случае использования вагинального прогестерона¹⁻³

* угрожающий аборт и привычное невынашивание при доказанной прогестероновой недостаточности

Показания⁴:

- 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®

В Украине: UA/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 прогестерона. 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 преходящие 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 взаимодействий. Данные исследований in vitro свидетельствуют, что дидрогестерон и его основной метаболит дигидродидрогестерон могут метаболитизироваться изоферментами цитохрома P 450. Поэтому метаболит дидрогестерона может ускоряться при одновременной терапии с антикоагулянтами (фенобарбитал, фенитон, карбамазепин), противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, неврилин, эфавиренз) 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, а 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 кистозной геморрагической метроррагии 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. 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 продолжать 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 появились 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 из веществ или любому другому компоненту препарата; установленные или подозреваемые новообразования, зависящие от половых гормонов. Побочные реакции. При применении дидрогестерона в клинических исследованиях по показанию 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. Pelinssu-Oncul D. Gynecological Endocrinology. 2007; 23(51): 77-81. 2. Wahabi HA. Progesterone 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. Жиланская, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.

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



Abbott
A Promise for Life

Дуфастон: надійний гестаген для застосування в акушерстві та гінекології

Продолження. Начало на стр. 20.

Одним из ведущих факторов патогенеза ПН является нарушение маточно-плацентарного кровообращения (МПК).

Нарушение МПК при СД характеризуется следующими важнейшими факторами: снижением притока к межворсинчатому пространству; затруднением оттока из межворсинчатого пространства; изменениями реологических и коагуляционных свойств крови матери и плода; расстройством капиллярного кровотока в ворсинах хориона.

Патология плацентарного кровообращения развивается в тех случаях, когда инвазивная способность трофобласта снижена или процесс инвазии охватывает спиральные сосуды неравномерно.

При этом в сформированных плацентарных сосудах частично сохраняется адренергическая иннервация и, следовательно, способность реагировать на вазоактивные стимулы. Эндотелий и гладкая мускулатура сосудов плаценты становятся мишенью для действия медиаторов, циркулирующих в кровотоке.

Плацентарная недостаточность у матери с СД отрицательно влияет на развитие плода. При данной патологии существует риск формирования двух симптомокомплексов у плода: эмбриопатии и фетопатии.

К диабетической эмбриопатии относятся врожденные пороки развития у ребенка, возникшие в эмбриональном периоде: пороки нервной системы, скелета, сердца, желудочно-кишечного тракта и мочевых путей. Частота этих осложнений при СД колеблется от 3,5 до 8,0%.

Диабетическая фетопатия начинает формироваться в более позднем периоде гестации. Патогенетическими факторами, способствующими ее формированию, являются инсулиновая недостаточность, гипергликемия (даже временная), гиперлипидемия и хроническая

плацентарная дисфункция. Несмотря на значительное улучшение качества медицинского обслуживания, частота диабетических фетопатий до сих пор остается высокой и составляет 75-100%.

Диагноз ПН устанавливается на основании данных анамнеза, течения беременности, клинико-лабораторного обследования, морфологического исследования плаценты после родов.

Результаты комплексных исследований показали, что именно эндотелиальную дисфункцию у беременных с СД можно считать универсальным патофизиологическим механизмом, который приводит к нарушению состояния различных систем организма, диабетическим и акушерским осложнениям (особенно при развитии ПН).

Использование в комплексной терапии беременных с СД препаратов эндотелийпротекторного действия и прогестерона позволяет улучшить функцию плаценты, состояние плода и новорожденного и снизить перинатальные потери. **Достаточный уровень прогестерона – один из ключевых факторов, обеспечивающих нормальное функционирование плаценты.** Именно прогестерон оказывает непосредственное влияние на маточно-плацентарный кровоток. В клинической практике с целью коррекции прогестероновой недостаточности и профилактики ФН широко используется дидрогестерон (Дуфастон) – препарат с доказанными безопасностью и эффективностью.

Дуфастон обеспечивает глубину инвазии трофобласта, способствует формированию сосудов в ворсинах хориона и оксигенации плода за счет снижения резистентности спиральных артерий, что улучшает оксигенацию и трофику эмбриона.

Дуфастон является единственным гестагеном, не угнетающим выработку собственного прогестерона желтым телом и формирующейся плацентой.

Как селективный гестаген Дуфастон взаимодействует только с рецепторами прогестерона, поэтому у препарата отсутствуют эстрогенные, андрогенные и глюкокортикоидные эффекты. Сродство Дуфастона к прогестероновым рецепторам в 1,5 раза выше, чем у аналогов прогестерона. Именно поэтому Дуфастон работает в дозах, которые в 10-30 раз меньше, чем у микронизированного прогестерона. Эти два фактора (более высокое сродство к прогестероновым рецепторам и отсутствие взаимодействия с остальными стероидными рецепторами), обусловленные селективностью, обеспечивают необходимый профиль безопасности.

В целом, следует понимать, что назначение любого препарата во время беременности должно быть взвешенным с точки зрения безопасности как для матери, так и для плода, тем более гормонального препарата, учитывая, что печень беременной женщины работает в режиме двойной нагрузки. Стероидные гормоны, к которым относятся все гестагены, метаболизируются (переходят в активную форму) именно в печени, поэтому повышенная стероидная нагрузка требует большей затраты ее ресурсов. Дуфастон подвергается трансформации в печени только до одного метаболита в отличие от прогестерона. Таким образом, препарат безопаснее прогестерона по двум причинам: доза в 10-30 раз меньше; наличие одного метаболита.

На сегодняшний день существует много публикаций и докладов, касающихся проблемы преждевременных родов. У препарата Дуфастон имеются данные клинического исследования, в котором оценивалась не только его эффективность в отношении угрожающего аборта, но и прогноз для таких пациенток в отношении успешной беременности в целом. **Назначение Дуфастона в I половине беременности женщине с угрожающим абортom дает возможность не только купировать угрозу, но и, согласно исследованию Н.В. Башмаковой (2004), в 2 раза снизить риск преждевременных родов и тяжелых форм гестоза, а также повысить шанс рождения здоровых детей на 30% (профилактика задержки внутриутробного развития, больше масса тела при рождении и др.).**

Подготовила **Наталья Карпенко**



Інформація

Вельмишановні колеги!

Асоціація акушерів-гінекологів України повідомляє, що 24-26 вересня 2014 р. у м. Києві планується проведення науково-практичної конференції з міжнародною участю та пленума акушерів-гінекологів України на тему:

«Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології»,

яка відбудеться за адресою: м. Київ, вул. Саксаганського, 6, Будинок кіно.

Науково-практична конференція внесена до реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться в 2014 р., затвердженого МОН України.

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

Плануються до розгляду такі питання:

- актуальні питання репродуктивної медицини та ендокринної гінекології;
- реформи та національні пріоритети в галузі охорони здоров'я матері та дитини;
- невідкладні стани в акушерсько-гінекологічній практиці: своєчасна діагностика та адекватна допомога;
- превентивна онкогінекологія, передпухлинні стани жіночої репродуктивної системи;
- екстрагенітальна патологія в акушерстві: сучасні аспекти;
- гінекологія та ендоскопія: проблемні питання.

До участі запрошуються головні позаштатні спеціалісти МОЗ України зі спеціальності «Акушерство та гінекологія», управлін (головних управлін) охорони здоров'я ОДА, Київської міської державної адміністрації, практичні лікарі, представники профільних кафедр медичних університетів, академій та інститутів МОЗ та НАМН України.

Попередня реєстрація буде здійснюватися за електронною адресою: aagu.com.ua

Реєстрація учасників буде проводитися також у дні конференції.

За додатковою інформацією прохання звертатись до оргкомітету конференції.

Контакти: тел.: (050) 3895520; сайт: aagu.com.ua;

електронна адреса: assistant@aagu.com.ua

Інформація

Вельмишановні колеги!

Асоціація акушерів-гінекологів України повідомляє, що 6-7 листопада 2014 р. у м. Києві планується проведення II Міждисциплінарного наукового симпозіуму з міжнародною участю

«Актуальні питання інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення в акушерстві, гінекології та неонатології»

Науково-практична конференція внесена до реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться в 2014 р., затвердженого МОН України.

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

Плануються до розгляду такі питання:

- екстрагенітальна патологія;
- інновації в акушерстві та анестезіології;
- інтенсивна терапія в акушерстві та гінекології;
- акушерські кровотечі: профілактика, терапія та алгоритми надання допомоги;
- взаємодія акушерів та анестезіологів: минуле, сьогодні та майбутнє.

До участі запрошуються головні позаштатні спеціалісти МОЗ України зі спеціальності «Акушерство та гінекологія», управлін (головних управлін) охорони здоров'я ОДА, Київської міської державної адміністрації, практичні лікарі, представники профільних кафедр медичних університетів, академій та інститутів МОЗ та НАМН України.

Попередня реєстрація буде здійснюватися за електронною адресою: aagu.com.ua

Реєстрація учасників буде проводитися також у дні конференції.

За додатковою інформацією прохання звертатись до оргкомітету конференції.

Контакти: тел.: (050) 3895520; сайт: aagu.com.ua;

електронна адреса: assistant@aagu.com.ua

«Гармонія гормонів»: впевнений крок у майбутнє

Починаючи з 2006 р., у м. Києві в рамках школи ендокринної гінекології регулярно проводяться науково-практичні конференції «Гармонія гормонів», на яких своїм досвідом з українськими лікарями діляться науковці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України». 15-16 травня в столиці України вперше відбувся черговий науково-практичний форум «Гармонія гормонів» з міжнародною участю. На пленарних та секційних засіданнях вітчизняні фахівці мали нагоду прослухати лекції провідних вчених з України, США, Німеччини, Швейцарії та Ізраїлю. До уваги читачів пропонуються доповіді із секцій «Планування сім'ї», «Нове в діагностиці та лікуванні ендометріозу», «Аномальні маткові кровотечі – від менархе до менопаузи».

Член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор **Тетяна Феофанівна Татарчук** акцентувала увагу присутніх на ролі планування сім'ї у репродуктивному здоров'ї населення.



– Репродуктивне здоров'я – це стан повного фізичного, розумового, соціального благополуччя, а не просто відсутність захворювань репродуктивної системи або порушень її функцій. На сьогодні ВОЗ визначає репродуктивне здоров'я як здатність до відтворення та можливість планування, право на інформацію та доступ до безпечних, ефективних, доступних і прийнятних методів планування сім'ї, доступність медичних послуг, які надають можливість безпечного батьківства.

Проблеми репродуктивного здоров'я жінки відображено в Цілях розвитку тисячоліття, серед яких принаймні дві – зменшення дитячої смертності та поліпшення системи охорони здоров'я матерів – є цілями, за які безпосередньо відповідальна система охорони здоров'я. Традиційно індикатором успішності надання медичної допомоги матерям є показник материнської смертності (МС), який вважається інтегральним показником, що відображає популяційний підсумок взаємодії економічних, екологічних, соціальних, санітарно-гігієнічних, медико-організаційних та інших факторів. Попри те що за період з 1990 по 2013 рік показник МС у світі знизився майже на половину, абсолютні його значення залишаються тривожними – щодня на планеті від причин, пов'язаних з вагітністю, помирають близько 800 жінок. Не додає оптимізму й суттєве зниження динаміки МС за останні роки.

Уже стало звичним, що зусилля стосовно зниження показників МС спрямовуються на покращення організації та надання планової і невідкладної акушерської допомоги, однак світовий досвід доводить, що не останню роль у збереженні репродуктивного здоров'я відіграють суспільно-медичні заходи, спрямовані на планування народжуваності. Про це свідчать результати масштабного дослідження з проблем МС, проведеного у 172 країнах світу, яке продемонструвало, що планування сім'ї може знизити цей інтегральний показник якості медичної допомоги на 44%. При цьому одночасно показано, що відсутність програми з планування сім'ї та невикористання сучасних ефективних методів контрацепції збільшує МС на 77%.

Одним з останніх важливих кроків у напрямі медично-правового забезпечення планування сім'ї в Україні є затвердження у 2013 році відповідного наказу МОЗ України, у якому наведено перелік хвороб, при яких вагітність та пологи загрожують життю матері. Дотримання положень цього наказу може сприяти суттєвому зменшенню смертності жінок від екстрагенітальної патології. Значно раніше, у 2006 році, в Україні було прийнято державну програму «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року», яка мала знизити рівень МС на 20% і безкоштовно забезпечити контрацептивами жінок з тяжкими захворюваннями, унаслідок яких вагітність та пологи є загрозливими для життя. Загалом медичні працівники в нашій країні мають достатньо повноважень, закріплених нормативно-правовими актами, які дають можливість знизити показник МС.

В Україні створено розгалужену мережу центрів планування сім'ї, 107 відділень і кабінетів якої розташовані в поліклінічно-амбулаторних закладах

25 областей. Функції державного центру планування сім'ї здійснює Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», яка проводить методичну, аналітичну, навчально-інформаційну, консультативну, лікувально-діагностичну і міжнародну роботу.

Вжиті заходи з планування сім'ї дозволили суттєво зменшити кількість абортів в Україні з 1995 року. При цьому частота абортів у дівчат віком 15-17 років на 1 тис. відповідного населення з 2009 по 2013 рік незначно знизилася – з 3,44 до 2,38. Викликає стурбованість наявність випадків абортів (54) та пологів (127) у дівчаток віком до 14 років, які зафіксовані за минулий рік. З метою зменшення частоти небажаних вагітностей у цій віковій категорії в Україні розроблено низку нормативних документів, які набули чинності, останній з яких – уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої),



третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Планування сім'ї» (затверджено наказом МОЗ України від 21 січня 2014 р.). Також МОЗ України та НАМН України підготовлено низку освітньої літератури: навчальні посібники з планування сім'ї, збірник критично оцінених тем з питань контрацепції (USAID, НМАПО), «Методи контрацепції відповідно до періодів життя».

З метою реалізації державної медичної політики у сфері планування сім'ї в Україні у 2007 році було проведено медико-демографічне дослідження щодо інформованості жінок стосовно методів контрацепції. Його результати спростували думку про низьку інформованість респондентів: 99,1% опитаних мають відомості про будь-який метод контрацепції та будь-який сучасний метод запобігання небажаній вагітності. Водночас на запитання щодо можливих ризиків протизаплідних таблеток і способів їх уникнення знали лише третина жінок від загальної кількості опитаних. Значно кращу обізнаність (2/3 жінок) було продемонстровано щодо внутрішньоматкової контрацепції.

Цікавими виявилися дані, які стосувалися джерела отримання інформації. Незважаючи на наявність нормативних документів, які мають обов'язковий характер, лише 73 жінки з 696 отримали інформацію про контрацепцію в пологовому будинку. Понад третина жінок (234) отримали відповідну інформацію від лікарів жіночої консультації. Примітно, що найбільший обсяг інформації про контрацепцію в Україні отримують в аптеках (290 опитаних).

Що стосується жінок, які використовують контрацептиви загалом, то їх частка становить 67%, проте лише 47,5% коли-небудь застосовували один із сучасних методів контрацепції, найпопулярнішим з-поміж яких виявився бар'єрний метод контрацепції (55%), найменш популярними – внутрішньоматкова спіраль (5%) та протизаплідні таблетки (15%). Таким чином, низький рівень використання сучасних



методів контрацепції в Україні неможливо пояснити виключно інформованістю жінок, яка є достатньою. Мабуть, вирішення цієї проблеми залежить не лише від медичної пропаганди. Очевидно, що перш ніж виходити до аудиторії, лектору необхідно розібратися в багатьох проблемних моментах та зняти всі приховані запитання, пов'язані з контрацепцією. Без спеціальної підготовки медичного персоналу цього досягнути не вдасться. Про серйозні проблеми з інформаційно-просвітницькою діяльністю в напрямі гормональної контрацепції свідчить зменшення частки незаміжніх жінок, які застосовували протизаплідні засоби, з 6,5% у 2007 році до 3,8% у 2012 році. На протигагу цьому частка жінок, які не використовували жодного методу, збільшилася з 12,3 до 16,2%. Позитивна динаміка щодо гормональної контрацепції спостерігається лише у заміжніх жінок.

Значною мірою проблема із застосуванням контрацептивних препаратів пов'язана з певними міфами, найпоширенішими серед яких є переконання про необхідність перерви у прийомі таблеток та розуміння гормональної контрацепції як методу, що показаний жінкам із гінекологічною патологією. Про важливість використання гормональної контрацепції свідчать статистичні дані, які вказують на зменшення частоти інструментальних абортів при підвищенні відсотка застосування гормональної контрацепції.

З метою покращення репродуктивного здоров'я жіночого населення МОЗ України та Національної академії медичних наук України розроблено і затверджено наказ «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні» від 29.11.2013 р. № 1030/102, у якому зазначається, що заходи з планування дозволяють:

- знизити рівень материнської захворюваності та МС;
- знизити рівень смертності новонароджених і дитячої захворюваності та смертності;
- знизити частоту незапланованих вагітностей;
- попередити рівень ВІЛ-інфікування завдяки правильному та послідовному використанню контрацептивів;
- зменшити кількість абортів без зниження рівня фертильності завдяки використанню сучасних контрацептивів.

Керівник відділення планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Ірина Борисівна Вовк



доповіддю «Планування сім'ї, контрацепція та здоров'я – складові одного ланцюга» продовжила тему репродуктивного здоров'я жінки, детально зупинившись на контрацептивних та не контрацептивних властивостях комбінованих оральних контрацептивів (КОК).

– Позитивні зрушення у вирішенні проблеми планування сім'ї, яка тривалий час вважалася ненауковою, сприяли зниженню одного із стратегічних показників – кількості абортів.

Продовження на стор. 24.

«Гармонія гормонів»: впевнений крок у майбутнє

Продовження. Початок на стор. 23.

Запровадження концепції охорони репродуктивного здоров'я є пріоритетним напрямком державної політики у багатьох країнах світу. Така політика дає можливість впливати на демографічну ситуацію, зниження МС і дитячої смертності, частоти абортів.

Реальним кроком, спрямованим на зменшення кількості абортів та їх ускладнень, є розширення можливостей контрацепції. Одним з найбільш надійних методів запобігання небажаній вагітності у світі справедливо вважається застосування КОК. Окрім контрацептивних властивостей, КОК мають низку неконтрацептивних ефектів, важливих для здоров'я жінки. Відповідно до сучасних поглядів стосовно ризику розвитку раку доведено, що прийом КОК не асоціюється з ризиком виникнення неопластичних процесів, за винятком раку шийки матки (ш/м) у жінок з персистенцією HPV, ризик розвитку якого зростає у 2 рази через 5 років застосування КОК і в 4 рази — після 10 років. Окрім того, прогестагенний компонент КОК може стимулювати прогресування цервікальної дисплазії на фоні інфікування. Прийом КОК не впливає на ризик розвитку раку піхви та вульви на відміну від HPV. Порівняно з ш/м використанням прийом КОК запобігає розвитку раку яєчників, знижуючи смертність від цього захворювання на 30-50% і зберігаючи захисний ефект протягом 15-20 років після застосування КОК. Однак при цьому слід урахувати, що протекторний ефект не поширюється на ембріональні пухлини.

Використання КОК упродовж не менше 12 міс знижує ризик розвитку трьох основних гістологічних підтипів раку ендометрія: аденокарциноми, аденокварцозної карциноми і аденоакантоми. Ризик розвитку раку ендометрія знижується зі збільшенням тривалості прийому КОК: на 20% — через 1 рік застосування, на 40% — через 2 роки та на 60% — через 4 і більше років.

Що стосується грудної залози (ГЗ), то прийом КОК сприяє зниженню частоти доброякісних захворювань ГЗ через 1-2 роки використання зі збереженням ефекту до 1 року: фіброзно-кістозних змін — на 30%, фіброаденом — на 60%. Численні дослідження показали відсутність підвищення ризику розвитку раку ГЗ. Відносний ризик становить 0,98. Цей показник є низьким навіть у жінок з мутаціями BRCA1 та BRCA2.

Два проспективні дослідження продемонстрували достовірне зниження частоти доброякісних захворювань ГЗ на тлі застосування комбінацій, які містили мінімальні дози естрогенів та прогестинів з вираженим прогестагенним впливом. Профілактична дія спостерігалася при всіх формах мастопатії.

Проривом року визнано відкриття генетичних варіацій і поліморфізм цитохромальних ензимів. Це досягнення дало змогу зрозуміти індивідуальні побічні ефекти КОК.

На сьогодні досить детально вивчено неконтрацептивні ефекти етинілестрадіолу та деяких прогестинів при окремих гінекологічних синдромах. Доведено, що при первинній аменорей найбільш ефективними є КОК будь-якої комбінації, тоді як при вторинній аменорей КОК ефективні лише в 40% випадків. КОК не мають лікувальних властивостей при запальних захворюваннях та ендометріозі, але можуть попереджати ці хвороби. Для лікування передменструального синдрому та передменструальних дисфоричних розладів ефективність усіх КОК становить не більше 30%. Причому доведеною є ефективність лише тих препаратів, які містять етинілестрадіол у комбінації з дросперіноном. При акне та гірсутизмі найбільш ефективними є КОК з антиандрогенними прогестинами (ципротерону ацетат). Усі КОК ефективні при овуляторних кровотечах, однак існує недостатньо доказів ефективності при ановуляторних аномальних маткових кровотечах, особливо на тлі міомі та коагулопатії. Деякі комбінації етинілестрадіолу та прогестинів офіційно схвалені за неконтрацептивними показаннями. Це положення стосується лікування акне, себореї, аденогенетичної алопеції та гірсутизму (ципротерону ацетат); лікування тяжких

та/або тривалих менструальних кровотеч (естрадіолу верат + діеногест); лікування акне, себореї у пацієнток, що потребують контрацепції, особливо при естрогензалежній затримці рідини; лікування передменструальних дисфоричних розладів у пацієнток, які потребують контрацепції; у разі необхідності відновлення фолатного статусу.

Голова комітету мініінвазивної хірургії Асоціації акушерів-гінекологів України, доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського державного медичного університету Ігор Зіновійович Гладчук представив доповідь, присвячену комбінованим підходам до лікування зовнішнього ендометріозу.



— Ендометріоз є загальновищезнаною проблемою, про що свідчать світові статистичні дані, які підтверджуються власним досвідом. Так у нашій клініці в останні роки кількість прооперованих пацієнток з приводу тяжких форм цього захворювання невпинно збільшується. Пояснювати таку стрімку динаміку лише підвищенням якості діагностики ендометріозу — неправильно. Роль генетичних факторів, безсумнівно, є важливою, але причини формування різних клінічних форм хвороби залишаються незрозумілими.

Ендометріоз є специфічною нозологією, тактика лікування якої визначається клінічними проявами захворювання. Нерідко морфологічні ознаки хвороби виявляють випадково за тих чи інших обставин, вони не мають клінічних проявів і не потребують активного лікарського втручання — доволі часто можна обмежитися тактикою спостереження, не вдаючись до будь-яких методів лікування. Водночас наявність значного переліку лікувальних підходів свідчить про істотні труднощі при обранні лікувальної тактики. Як показує практика, у хворих на симптомний ендометріоз найчастіше доводиться комбінувати консервативний та оперативний методи лікування.



Гормональні препарати при комбінованому лікуванні можуть використовуватися як до операції, так і після втручання (тривалістю від 3 до 6 міс). Проте дані щодо їх ефективності при лікуванні ендометріозу залишаються суперечливими. Поряд з повідомленнями про сприятливий вплив застосування гормонотерапії для профілактики рецидивів (частота рецидивів після проведення постопераційної медикаментозної терапії виникає достовірно рідше порівняно з плацебо) чимало авторів вказують на відсутність переконливих доказів доцільності проведення гормональної терапії з метою підвищення ефективності усунення болювого синдрому перед хірургічним втручанням (рівень IA, RCOG, 2006). Незважаючи на те що передопераційна гормонотерапія сприяє покращенню показників ендометріозу за переглянутою шкалою Американського товариства репродуктивної медицини, доказів позитивного впливу на клінічні показники, такі як болювий синдром, немає (рівень IA, ESHRE, 2008). Таким чином, недолік медикаментозної терапії полягає у її дії лише в період прийому. Говорячи про медикаментозну гормонотерапію, слід вказати на неефективність післяопераційного застосування КОК у лікуванні болювого синдрому.

Окрім того, призначення комбінованої терапії передбачає розуміння недоліків і переваг як передопераційного, так і післяопераційного застосування гормональних препаратів.

Так передопераційне використання терапевтичних засобів полегшує проведення хірургічних маніпуляцій та зменшує інтраопераційну крововтрату, однак асоціюється з ризиком розвитку побічних ефектів, іноді реєструють відсутність ефективності, недостатню інформативність гістологічного дослідження (загроза «недодіагностики» онкологічних процесів) та непевний діагноз. Післяопераційне призначення медикаментів є більш вмотивованим, оскільки здійснюється після верифікації діагнозу і має більш вірогідний прогноз. Недоліками його є труднощі, пов'язані із проведенням хірургічних маніпуляцій; післяопераційні спайки.

Хірургічне лікування ендометріозу традиційно поділяється на радикальне та консервативне. Можливості консервативного лікування включають адгезіолізис, ексцизію, резекцію яєчника, однобічну аднексектомію, апендектомію, резекцію кишки, пресакральну невректомію. Опціями радикальної хірургії ендометріозу є вагінальна гістеректомія, лапароскопічна гістеректомія, абдомінальна гістеректомія. Перевагу в такому разі слід віддавати лапароскопічним методам; показаннями до відкритих абдомінальних втручань є тяжкі форми ендометріозу. Ризик розвитку рецидивів ендометріозу гетеротопій та відновлення болювого синдрому залежить від якості виконання хірургічного втручання.

Задовільні результати хірургічні методи забезпечують при лікуванні ендометріозу маткових зв'язок. Глибока ексцизія вузлів однозначно покращує віддалені наслідки: у 61% сприяє повному зникненню симптомів; у 86% — редукції симптомів, зменшенню потреби у медикаментозній терапії в післяопераційному періоді і є абсолютно виправданою в тому разі, коли у пацієнтки яскраво виражений саме болювий синдром.

Ураження стінки сечовидільних шляхів реєструють в 1-6% випадків. Показаннями до хірургічного лікування ендометріозу вузлів цієї локалізації є болювий синдром або гематурія. З хірургічних методик використовують «бриття», часткову резекцію стінки сечового міхура, часткову цистектомію.

Хірургічне лікування ретроцервікального ендометріозу полягає у вищезгаданій дисекції та подальшій енуклеації з мінімальною резекцією яєчничкової тканини або абляцією ендометріом. Після вивільнення ендометріом проводять білатеральну фіксацію яєчників, візуалізацію сечоводу та дисекцію в режимі перитонектомії, яка може бути або частковою, або тотальною (при значному поширенні ендометріозу). Необхідною умовою оперативного втручання є візуалізація сечоводу, оскільки зберігається ризик його пошкодження при ексцизії складних форм ендометріозу гетеротопій. У разі латеральної експансії процесу ексцизію вогнищ здійснюють білатерально або центрально. Видаленню підлягає весь комплекс тканин разом з ендометріозними вузлами.

Зниження рівня антимюллерового гормону після оперативного лікування є абсолютно пояснюваним фактом, який відбувається внаслідок втрати певної кількості примордіальних фолікулів при видаленні псевдокапсули ендометріомі. За даними T. Var (2011), спостерігається статистично більше зниження кількості антральних фолікулів та об'єму яєчника після цистектомії порівняно із застосуванням техніки коагуляції. Частота рецидивів ретроцервікального ендометріозу протягом 4 років становить 24,6%, через 8 років — 42%. Подальша персистенція ендометріомі призводить до її збільшення та руйнування тканини яєчника.

Таким чином, на сьогодні визнано, що хірургія ендометріозу дійсно знижує оваріальний резерв яєчника і є проблемою сучасної гінекології. Проте більшою проблемою є персистенція захворювання, яка також нерідко спричиняє зниження рівня антимюллерового гормону.

Окремою проблемою є ендометріоз кишечника, який спостерігається в 3-34% випадків. Частота ураження прямої кишки становить 70-88%, апендиксу — 0,05-8%. Хірургічне втручання на кишечнику виконують за показаннями — наявність ендометріозного

вузла в стінці кишки не є підставою для активної операції. У рамках хірургічного лікування розроблено метод дисковидної резекції циркулярним степлером, який дає можливість здійснювати резекцію вогнищ діаметром до 3 см. S. Landi з колегами (2008) виконали 35 дисковидних резекцій, які не викликали жодних ускладнень протягом місяця. Аналогічну методику використав Fanfani (2010) у 48 пацієнток. Частота ускладнень у цій групі становила 12,5%, рецидиви захворювання протягом 33 міс спостерігалися у 10,4% випадків.

Резекцію кишки при ендометріозі проводять у випадках обструкції, стенозу, наявності великих або множинних вогнищ, тяжкої ректальної кровотечі, глибокого залучення стінки кишки. Такі операції можуть відновлювати фертильність, покращувати якість життя, але водночас можуть призводити до розвитку таких ускладнень, як функціональні післяопераційні порушення функції кишки. Ранніми післяопераційними ускладненнями можуть бути неспроможність анастомозу, формування ректовагінальної фістули. Ці операції складні для технічного виконання, тому фахівець-початківець має віддавати перевагу комбінованому методу лікування з попереднім застосуванням медикаментозних засобів.

Незважаючи на певні успіхи в консервативному лікуванні ендометріозу, хірургічний метод залишатиметься актуальним. Його перспективи пов'язані з удосконаленням лапароскопічної техніки, використанням сучасних інструментів і впровадженням роботизованих систем хірургічного лікування ендометріозу.

Доктор J. Bitzer (Швейцарія) представив доповідь «Аномальні маткові кровотечі (АМК) – нові шляхи вирішення недооціненої медико-соціальної проблеми», зосередившись на хронічному перебігу АМК.



– Як правило, під АМК розуміють невідкладні стани, хоча цей патологічний стан часто має хронічний перебіг. Слід зазначити, що, окрім АМК, використовують терміни «тяжка менструальна кровотеча», «тяжка пролонгована кровотеча», «міжменструальна кровотеча» і «постменструальна

кровотеча». FIGO запропонувала класифікацію симптомів АМК за регулярністю (регулярні, нерегулярні), частотою, тривалістю, інтенсивністю (легкі, нормальні, інтенсивні), аномальністю (проривні), пов'язаністю з менструальним циклом (міжменструальні, посткоїтальні, ациклічні, передменструальні) та репродуктивним періодом (передчасні, постменопаузальні).

У цьому повідомленні зупинимося на тривалості та інтенсивності кровотечі, які загалом формують таке поняття, як тяжка менструальна кровотеча (ТМК). ТМК – це надмірна менструальна крововтрата, яка впливає на фізичний стан жінки, емоційні, соціальні

і матеріальні аспекти життя. Може бути самостійною або поєднуватися з іншими симптомами.

Ключовим моментом у АМК є об'єктивність оцінки крововтрати. Треба зазначити, що всі запропоновані методи для визначення об'єму втраченої під час менструації крові не є бездоганними. Окрім того, суттєве значення має суб'єктивна інтерпретація кількості крові, що втрачається, самими жінками: певна частина жінок схвально ставиться до значної крововтрати, вважаючи, що в такий спосіб відбувається «очищення організму», є частка жінок, які, навпаки, пред'являють скарги у разі меншої від встановленої норми крововтрати. Власне, саме остання категорія пацієнток докорінно змінила визначення ТМК, зорієнтувавши його на оцінку якості життя самою жінкою, а не на кількість втраченої крові, яка встановлена медичною спільнотою. Це дає змогу зосереджуватися не на хворобі, а на пацієнтці.

ТМК мають значний вплив на жіноче самопочуття. Багато пацієнток зазначають, що вплив ТМК на щоденну активність і засоби, які застосовуються для зменшення негативного впливу крововтрати, є значно більшою проблемою, ніж самі ТМК. За даними Van Eijkeren, крововтрата >80 мл за цикл спостерігається у 9–20% жінок. У Великій Британії щодня 5% пацієнток віком 30–49 років звертаються за допомогою з приводу надмірних кровотеч. З метою об'єктивізації оцінки крововтрати відома клініка MAYO



розробила шкалу симптомів менорагії: кров'янисті виділення просочують одну гігієнічну прокладку щогодини протягом декількох годин поспіль; виникає необхідність використовувати подвійний гігієнічний захист; необхідність заміни гігієнічного захисту вночі; тривалість менструальної кровотечі понад 7 днів, наявність великих кров'яних згустків у виділеннях; менструації впливають на звичайну щоденну активність; наявність симптомів анемії.

Розумною тактикою з боку лікаря під час діагностики ТМК буде системне опитування, яке дозволяє встановити об'єм крововтрати під час менструації. Перелік таких запитань також розроблено: «Як часто вам необхідно замінювати засоби гігієни під час менструації протягом дня в період найбільш активних виділень?»; «Яку кількість прокладок доводиться використовувати протягом одного

менструального циклу?»; «Чи необхідно вам замінювати прокладку вночі?»; «Який розмір мають згустки крові під час менструації?»; «Чи встановлювали вам коли-небудь діагноз анемії?». Як правило, жінки з нормальними менструаціями замінюють прокладки кожні 3 години, використовуючи не більше 21 прокладки за цикл. Потреба у зміні гігієнічного засобу виникає рідко, а діаметр згустків крові не перевищує 2,5 см.

Причини АМК влучно відображені у класифікаційній системі причин АМК у невагітних жінок репродуктивного віку PALM-COEIN, яка була прийнята FIGO і включає 4 категорії нозологій, об'єднаних аббревіатурою PALM, і 5 категорій, об'єднаних аббревіатурою COEIN.

До групи PALM належать захворювання, які можна визначити візуально при виявленні структурних змін: поліп, аденоміоз, лейоміома, злоякісний розвиток і гіперплазія.

Група COEIN включає патології, які не пов'язані зі структурними змінами: коагулопатія, овуляторна дисфункція, ендометріальна дисфункція, ятрогенні фактори, а також порушення, які наявні, але поки що не піддаються класифікації (N).

У групі PALM серед хвороб, які є частими причинами АМК, слід приділити увагу лейоміомі, оскільки її вплив на розвиток АМК зумовлений прямою дією субмукозних вузлів на молекулярні механізми ендометріального гемостазу.

У групі COEIN найбільш частими причинами АМК є овуляторна та ендометріальна дисфункція. У свою чергу причинами овуляторної дисфункції є ожиріння, низька маса тіла, стрес, фізичні перевантаження, ендокринопатії (дисфункція щитовидної залози, синдром полікістозних яєчників, гіперпролактинемія, недостатність лютеїнової фази). Ендометріальну дисфункцію як можливу причину АМК розглядають лише після виключення інших. Цей варіант часто поєднується з безсимптомним варіантом перебігу поліпа ендометрія, аденоміозу, лейоміоми. Загалом ендометріальна дисфункція і є власне АМК, яка не пов'язана ані з овуляцією, ані з рівнем прогестерону. Однак на сьогодні необхідним є подальше вивчення молекулярних механізмів в ендометрії, що призводять до розвитку цієї патології.

Лікування АМК традиційно поділяється на хірургічне та медикаментозне. Хірургічне, у свою чергу, поділяється на абляцію/резекцію та гістеректомію (табл.).

З-поміж сучасних методів медикаментозної терапії використовують негормональні та гормональні (КОК, левоноргестрелова система, прогестагени) препарати.

З негормональних засобів широко застосовують транексамову кислоту, яка не впливає на фертильність, не чинить контрацептивного ефекту та не потребує сторонньої участі, проте не має достатньої доказової бази. Серед наявних досліджень можна навести лише Кокранівський огляд, який вказує на те, що результати антифібринолітичної терапії в редукції об'єктивних параметрів кращі порівняно із застосуванням плацебо та препаратів інших класів (НПЗП, етамзилат, оральні прогестини); використання фібринолітиків не пов'язане зі зростанням частоти побічних ефектів порівняно з плацебо, прийомом НПЗП, етамзилату, оральних прогестинів. З-поміж гормональних препаратів рекомендованими до застосування при АМК є група прогестинів (лінес-тринол, норетистерон, медроксипрогестерону ацетат, дидрогестерон, хлормадинон, прогестерон), ефективність яких залежить від дози та режиму прийому. При застосуванні препаратів відповідно до інструкції крововтрата знижується від 0 до 22%, на тлі використання лікарських засобів у вищій дозі та за більш тривалого режиму середнє зниження крововтрати більш суттєве – 37–87%. Що стосується КОК, то препарати цієї групи часто застосовуються не за показаннями. Ефективність КОК спостерігається лише у випадках гострих кровотеч у дівчат-підлітків при збільшенні дози у 2–4 рази. Однак дані про безпечність таких дозувань відсутні.

Таблиця. АМК: характеристика хірургічних підходів

	Абляція/резекція	Гістеректомія
Вплив на фертильність	Часткове зниження	Стерилізація
Контрацептивний ефект	Відсутній	Постійний
Частота лікування	Спородична процедура (повторна маніпуляція у 20% пацієнток/6 років)	Рідкісне хірургічне втручання
Процедура	Госпіталізація (втручання з анестезією, може бути проведене амбулаторно)	Госпіталізація (втручання з використанням анестезії)
Зменшення кровотечі	98% початково	100%
Кількість пацієнтів з крововтратою <80 мл	≈100%	≈100%
Задоволеність пацієнтів	83%	93%
Рівень доказів клінічної ефективності	Декілька рандомізованих та обсерваційних досліджень	Декілька рандомізованих та обсерваційних досліджень
Результативність та надійність методу	Висока ефективність	Висока
Безпека (потенційні побічні реакції згідно з керівництвом NICE)	Вагінальний дискомфорт, посилення болю та спазмів (навіть за відсутності кровотечі), перфорація (рідко)	Інфекція, пошкодження органів черевної порожнини, дисфункція органів сечовидільної системи, тромбози

Підготував **Анатолій Якименко**





С.Р. Галич

Генітальний ендометріоз (ГЕ) посідає одне з провідних місць у структурі гінекологічної патології, демонструючи щорічну поширеність захворювання серед жінок репродуктивного віку на 6-10%. Розвиток малоінвазивних лапароскопічних технологій значно сприяв ефективному лікуванню ендометріозу. Поєднання прегравідарних операцій з видалення ендометріюїдних гетеротопій з гормональною терапією вирішує проблему неплідності у таких пацієнток, яких фахівці справедливо відносять до групи високого ризику невиношування та виникнення перинатальної патології.

Відомо, що частота невиношування у пацієнток з ГЕ сягає 75% при значно нижчих показниках у популяції (15-25%). За наявності ГЕ переривання вагітності у 85% випадків настає у I триместрі, решта 15% жінок недоношують вагітність у II та III триместрах. Провідна роль у генезі невиношування вагітності при ГЕ належить гормональній дисфункції, обумовленій передгравідарною недостатністю лютеїнової фази, низькими показниками прогестерону та інших гормонів вагітності, порушеннями функцій ендометрію. Секреторна та рецепторна неповноцінність ендометрію разом із аутоімунною агресією, що притаманні пацієнткам з ГЕ, ведуть до порушень імплантації, нідації та плаценталії, можуть спричинити розвиток первинної плацентарної дисфункції. Неповноцінна плаценталія, в свою чергу, обумовлює порушення адаптації до вагітності, обмежує компенсаторні можливості плаценти, призводить до поглиблення плацентарної дисфункції, синдрому затримки росту плода, а у важких випадках — до його антенатальної загибелі. Попередніми дослідженнями продемонстрована ефективність використання ендогенного прогестерону для забезпечення повноцінної імплантації у пацієнток із звичним невиношуванням, що потребує ретельного дослідження перспектив при застосуванні у пацієнток, вагітність в яких настала внаслідок передгравідарного лапароскопічного лікування ГЕ.

Метою дослідження було оцінити ефективність застосування інтравагінальної форми мікронізованого прогестерону (Лютеїна) для забезпечення повноцінної плаценталії, перебігу вагітності та пологів у пацієнток, які перенесли передгравідарні ендоскопічні операції з приводу ГЕ.

Методи

Дослідження здійснено впродовж 2003-2013 рр. на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету. Протокол дослідження затверджений Комісією з питань біоетики Одеського державного медичного університету, пацієнтки надавали інформовану згоду на проведення дослідження. Основну групу (ОГ) дослідження становили 120 вагітних пацієнток, яким у передгравідарному періоді здійснено лапароскопічне видалення ендометріюїдних гетеротопій з приводу зовнішнього генітального ендометріозу. Базисна терапія полягала у щоденному застосуванні 100 мг мікронізованого прогестерону (Лютеїна) інтравагінально до та впродовж I триместру вагітності. У випадку виникнення симптомів загрози переривання вагітності доза збільшувалася до 200 мг на добу. З метою оцінки ефективності лікування клінічні показники порівнювали з такими у вагітних, яким були здійснені передгравідарні операції з приводу

Вплив інтравагінального мікронізованого та пологів у жінок, яким були здійснені з приводу зовнішнього

ендометріозу без подальшого застосування прогестерону — група порівняння (ГП — 40 вагітних). У якості контрольної виступала група здорових пацієнток без ускладненого анамнезу (КГ — 20 вагітних). Групи були рандомізовані за віком та соціальним положенням.

Аналізували скарги жінок, реєстрували ознаки загрози переривання вагітності (болі, кровотечу, ретрохоріальні гематоми), здійснювали доплерометрію кровообігу у пупкової артерії плода, порівнювали особливості перебігу та наслідки вагітності. Особливості плаценталії вивчали під час вагітності за допомогою ультразвукової плацентометрії, уточнювали після народження шляхом макроскопічного огляду та морфометрії (органометричний метод визначення маси та розмірів плацент, вираховування плацентарно-плодового коефіцієнту — ППК). Статистична обробка отриманих даних проводилася з набутого значення рівня довіри 0,95 ($p < 0,05$) з використанням критерію Стюдента.

Результати та обговорення

Всі вагітні жінки, які отримували інтравагінально мікронізований прогестерон (Лютеїна), добре переносили лікування, побічних реакцій та індивідуальної непереносимості чи відмови від прийому препарату зареєстровано не було. Впродовж I триместру вагітні ОГ відчували болі внизу живота у $17,5 \pm 1,02$ випадків, що не відрізнялося від частоти цієї скарги серед здорових вагітних КГ ($14,3 \pm 1,23\%$), на відміну від пацієнток ГП, у яких переважав больовий синдром ($80,0 \pm 0,76$, $p < 0,001$), ($p > 0,05$). Пацієнток ГП окрім болю турбували кров'яні виділення зі статевих шляхів ($76,0 \pm 0,76$), а при ультразвуковому дослідженні у $17,5\%$ з них виявлялась ретрохоріальна гематома, що не відзначалося у жінок ОГ та КГ.

Клінічна регресія ознак загрози переривання вагітності під впливом додатково призначеного інтравагінального прогестерону (200 мг на добу) у жінок ОГ та КГ наставала достовірно швидше ($3,5 \pm 0,4$ та $3,4 \pm 0,2$ діб, $p > 0,05$), ніж у вагітних ГП ($5,7 \pm 0,6$ діб) ($p < 0,05$). При цьому повної регресії клінічних проявів загрози переривання вагітності впродовж I триместру гестації вдалося досягти лише у $20,0 \pm 0,4$ пацієнток ГП, тоді як додаткове призначення прогестерону було ефективним для всіх вагітних ОГ та КГ. Відновлення кров'яних виділень зі статевих шляхів після припинення лікування було зареєстровано у $17,5 \pm 1,0$ жінок виключно ГП. Достовірно частіше повторний курс лікування

загрози переривання вагітності впродовж II триместру вимушені були отримувати переважно представниці ГП ($64,0 \pm 0,11\%$) ($p < 0,05$) при мінімальній частоті таких ситуацій серед пацієнток ОГ ($10,7 \pm 1,32\%$) та КГ ($8,6 \pm 0,03\%$) ($p > 0,05$). Загроза передчасних пологів у III триместрі потребувала додаткового призначення прогестерону лише у жінок ГП ($32,0 \pm 0,21\%$). При цьому у $22,5 \pm 0,11$ з них терапія була неефективною, внаслідок чого відбулися передчасні пологи ($p < 0,05$).

Вивчення доплерометричних показників кровообігу у пупкової артерії плода продемонструвало, що частота порушень кровообігу серед пацієнток ОГ ($7,1 \pm 1,02\%$) достовірно не відрізнялася від такої у групі контролю (КГ — $5,7 \pm 1,76\%$, $p > 0,05$). Натомість порушення кровообігу визначалися у переважній кількості пацієнток ГП ($80,0 \pm 0,96\%$; $p < 0,001$).

Плацентарну дисфункцію (ПД) було діагностовано пренатально у $5,0 \pm 0,25\%$ пацієнток ОГ та $5,0 \pm 0,21\%$ вагітних КГ, при достовірно вищих показниках цього ускладнення в ГП ($50,0 \pm 0,96\%$), ($p < 0,05$). При цьому для вагітних ОГ характерними були сприятливіші клінічні прояви ПД у вигляді помірного маловоддя ($2,5\%$) та антенатального дистресу плода ($2,5\%$). У вагітних ГП прояви ПД були виразнішими і полягали у розвитку синдрому затримки росту плода (СЗРП) I ступеня ($25,0\%$), поєднанні СЗРП I ступеня із антенатальним дистресом плода ($10,0\%$) та СЗРП II ступеня із маловоддям ($15,0\%$).

Переважає більшість вагітностей у групах дослідження завершилась терміновими пологами: $89,17\%$ в ОГ; $77,5\%$ у ГП та $95,0\%$ у КГ (табл.). Передчасні пологи відбулися у $10,83\%$ жінок ОГ та у $22,5\%$ жінок ГП, ($p < 0,05$) при мінімальній частоті передчасних пологів в КГ ($4,0\%$). Частота операції кесарева розтину серед пацієнток ОГ становила $18,3\%$, сягала $47,5\%$ у вагітних ГП ($p < 0,001$) при мінімальній частоті оперативного розродження в КГ $14,0\%$. На відміну від КГ у пацієнток ОГ та ГП пологи частіше ускладнювались передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО), слабкістю пологової діяльності, аномальними (понад $0,5\%$ від маси тіла) крововтратами. Однак у пацієнток ОГ пологи достовірно рідше ускладнювались дискоординацією пологової діяльності ($4,17$ проти $20,00\%$ в ГП та $10,0\%$ в КГ). Достовірно менше випадків інтранатального дистресу плода зареєстровано у пацієнток ОГ ($7,50 \pm 0,87$), ніж серед жінок ГП ($17,50 \pm 0,77$), що, безперечно, вплинуло на показник частоти кесарева розтину.

Таблиця. Особливості перебігу пологів у досліджених пацієнток

Перебіг пологів	Основна група (n=120)	Група порівняння (n=40)	Контрольна група (n=20)
	%	%	%
Термінові пологи	89,17±0,67	77,5±0,67	95,0±0,69
Передчасні пологи	10,83±0,78*	22,5±0,78*#	5,0±0,71
ПРПО	35,00±0,86*	38,78±0,66*	10,0±0,67
Аномалії пологової діяльності:			
- слабкість	45,83±0,46*	47,59±0,78*	20,00±0,53
- дискоординація	20,83±1,02*	20,00±1,1*	10,0±1,55
	4,17±0,78*	15,00±0,58*#	10,00±0,95
Інтранатальний дистрес плода	7,50±0,87	17,50±0,77*#	5,00±0,27
Передчасне відшарування плаценти	3,33±0,78	5,00±0,33	5,0±1,84
Операція кесарева розтину	18,33±0,77	47,5±0,77*#	15,00±0,84
Крововтрата більше 0,5%	20,83±1,84*	17,50±1,34*	10,0±1,02

* — відмінності від КГ достовірні з вірогідністю 95% ($p < 0,05$).

— відмінності від ОГ достовірні з вірогідністю 95% ($p < 0,05$).

Одеський національний медичний університет

прогестерону на плацентацію, перебіг вагітності прегравідарні лапароскопічні операції генітального ендометріозу

Перинатальних втрат у групах дослідження не було. Середні показники маси тіла новонароджених дітей у ГП були достовірно нижчими ($2389 \pm 123,54$ г), ніж в ОГ та КГ ($p < 0,05$). Середні показники маси тіла новонароджених ОГ ($3386 \pm 117,34$ г) та КГ ($3496 \pm 47,65$ г) між собою достовірно не розрізнялися ($p > 0,05$). В асфіксії легкого ступеня народилося 10,0% малюків в ОГ, стільки ж – 10,0% – в ГП та дещо менше дітей – 5,0% – в КГ. В асфіксії середнього ступеня народилося 3,3% дітей від матерів ОГ та 20,0% дітей у ГП ($p > 0,05$).

Середні органометричні параметри плацент після їх народження в ОГ відповідали нормативним показникам (маса – $523,6 \pm 11,23$ г, площа материнської поверхні – $342,5 \pm 4,65$ см², товщина – $37,8 \pm 0,17$ мм) та не мали достовірної різниці з такими в КГ ($529,4 \pm 13,59$ г; $327,0 \pm 10,26$ см², $37,0 \pm 0,57$ мм, $p > 0,05$). Тоді як у ГП зазначені показники були достовірно меншими від таких у ОГ і КГ ($449,5 \pm 21,69$ г, $284,1 \pm 19,03$ см², $31,1 \pm 0,21$ мм, $p < 0,05$). ППК в ОГ дорівнював $0,153 \pm 0,021$, що не мало достовірної різниці із таким у КГ – $0,159 \pm 0,009$ ($p > 0,05$). Про зниження питомого об'єму плацентарної тканини на одиницю маси тіла новонародженого у пацієнок ГП свідчить достовірно нижче середнє значення ППК в цій групі – $0,126 \pm 0,004$ ($p < 0,05$). Порушення цілісності материнської поверхні було виявлене в 15,0% спостережень виключно у ГП, що потребувало проведення ручного обстеження порожнини матки та видалення часточок децидуальної тканини ($p < 0,05$). В ОГ та КГ зазначеного порушення не було. Про морфологічні зміни плацент свідчили петрифікати (17,5%) у пацієнок ОГ та у 10,0% – КГ. Тоді як у ГП свідченням виразніших морфологічних порушень у плацентах були: петрифікати (28,0%), інфаркти (28,0%) та ділянки крововиливів (36,0%), ($p < 0,05$). Окрім цього, для плодових поверхонь плацент і плодових оболонок ГП в 28,0% випадків характерними були зеленуватий колір та просякнення меконієм ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про клінічну ефективність застосування у пацієнок, які перенесли прегравідарні лапароскопічні операції з приводу ендометріозу, методики базисного щоденного введення 100 мг інтравагінального мікронізованого прогестерону (Лютеїна). Вочевидь це забезпечує повноцінну плацентацію (маса та об'єм плацент відповідає таким у здорових жінок, ППК становить $0,153 \pm 0,021$ та не відрізняється від показника КГ, $p > 0,05$). Останнє, вірогідно, призводить до достовірно меншої у порівнянні з ГП частоти загрози переривання вагітності ($p < 0,05$), практичної відсутності кров'яних виділень із статевих шляхів та ретрохоріальних гематом, обумовлених частковим відшаруванням хоріону. Лікування загрози переривання вагітності, що потребувало додаткового призначення прогестерону (200 мг на добу) у пацієнок ОГ, забезпечувало швидку, впродовж $3,5 \pm 0,4$ діб і повну регресію клінічних проявів, на відміну від пацієнок ГП ($17,5 \pm 1,0$), в яких зареєстровані випадки рецидивів зазначених ускладнень.

Важливим ефектом профілактичного призначення прогестерону можна вважати нормальні показники кровообігу у пупковій артерії плода у переважній кількості пацієнок ОГ, за виключенням $7,1 \pm 1,02\%$, що достовірно не відрізнялося від показників у КГ ($5,7 \pm 1,76\%$, $p > 0,05$) та свідчило про нормальну функцію плаценти. Додатковим аргументом щодо справедливості цього твердження можна вважати мінімальну частоту розвитку плацентарної дисфункції у вагітних ОГ ($5,0 \pm 0,25\%$), при достовірно вищих показниках в ГП ($50,0 \pm 0,96\%$; $p < 0,001$), а також більш сприятливі форми цього ускладнення.

Профілактичне призначення прогестерону в нашому дослідженні асоційовано з удвічі меншою частотою передчасних пологів (10,83 проти 22,5%), ($p < 0,05$), оперативного розродження шляхом операції кесарева розтину (18,3 проти 47,5%), достовірно рідшим розвитком дискоординації пологової діяльності (4,17%) та інтранатального дистресу плода.

Відсутність перинатальних втрат, сприятливий стан новонароджених дітей від матерів ОГ, в тому числі достовірно вищі середні показники маси тіла новонароджених ОГ ($3386 \pm 117,34$), є також важливими аргументами на користь обраної профілактичної стратегії.

Висновки

Базисне використання інтравагінального мікронізованого прогестерону (Лютеїна) в дозі 100 мг на добу у передгравідарному періоді та впродовж першого триместру вагітності сприяло покращенню плацентації, зниженню частоти розвитку гестаційних та акушерських ускладнень, а також покращенню перинатальних наслідків у пацієнок, які перенесли передгравідарне хірургічне лікування зовнішнього генітального ендометріозу.

Список літератури знаходиться в редакції.

3



Лютеїна

Микронизированный прогестерон

СОВРЕМЕННЫЕ ФОРМЫ МИКРОНИЗИРОВАННОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА

- ♦ Угроза выкидыша¹
- ♦ Профилактика угрозы выкидыша¹
- ♦ Привычное невынашивание¹
- ♦ Программа ЭКО¹
- ♦ Бесплодие¹

Доступный прогестерон на рынке Украины в вагинальной и сублингвальной формах³

- ♦ Предсказуемая высокая надежность сохранения беременности^{2,4}
- ♦ Отсутствие первичного печеночного метаболизма — низкая гормональная нагрузка на организм^{1,2,4}
- ♦ Хорошая местная и системная переносимость вагинальной и сублингвальной форм^{2,4}

♦ ВАГИНАЛЬНАЯ И СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ФОРМЫ ПРИМЕНЯЮТСЯ НА РАННИХ И ПОЗДНИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ^{1,2}



ТАБЛЕТКИ ВАГИНАЛЬНЫЕ №30. Состав: 1 таблетка содержит прогестерона микронизированного — 50 мг. Показания: нарушение менструального цикла, болезненные менструации, ановуляторные циклы, предменструальный синдром, дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз матки, бесплодие, угроза выкидыша и привычные выкидыши, недостаточность лютеиновой фазы в перименопаузальный период, а также в заместительной гормональной терапии и программах искусственного оплодотворения. Концентрация прогестерона в тканях эндометрия, выраженная в нг/мг белка, выше после вагинального введения по сравнению с внутримышечным введением. В зависимости от потребностей организма, прогестерон постепенно высвобождается с эндометрия в систему кровообращения. Побочные реакции: в единичных случаях наблюдались сонливость, нарушение внимания и другие (смотрите полную инструкцию). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, злокачественные опухоли молочных желез. Регистрационное свидетельство: UA/5244/01/01.



ТАБЛЕТКИ СУБЛИНГВАЛЬНЫЕ №30. Состав: 1 таблетка содержит прогестерона микронизированного — 50 мг. Показания: нарушение менструального цикла, дисменорея, ановуляторные циклы, предменструальный синдром, дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз матки. При искусственном оплодотворении, бесплодии, связанном с лютеиновой недостаточностью, привычным невынашиванием и угрозе самопроизвольного аборта, в перименопаузальный период, при вторичной аменорее, для предотвращения гипертрофии эндометрия у женщин, принимающих эстрогены (например, ЗГТ). Не оказывает маскулинизирующего, вирилизирующего, кортикоидного и анаболического действия. Концентрация прогестерона в сыворотке крови в пределах 12–15 нг/мл, что отвечает физиологической ранней лютеиновой фазе, достаточная для осуществления секреторного обмена эндометрия и сохранения беременности. Побочные реакции: в единичных случаях сонливость, нарушение концентрации и другие (смотрите полную инструкцию). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, период кормления грудью, злокачественные опухоли молочных желез и репродуктивной системы, когда не определены причины кровотечения из половых органов. Регистрационное свидетельство: UA/5244/02/01.



Производитель: ООО «АДАМЕД», Польша.
Пабьяницкий фармацевтический завод
Польфа АО, Польша.
Заявитель: ООО «АДАМЕД», Польша.
Представительство в Украине:
01015, г. Киев, ул. Редутная, 10
Тел./факс: +38 044 280 57 16, 280 57 84

1. Инструкция по применению препарата Лютеїна: таблетки вагинальные.
Инструкция по применению препарата Лютеїна: таблетки сублингвальные.
2. Шурляк С.А. Современные формы натурального прогестерона с различными путями введения при лечении угрозы прерывания беременности и предупреждении преждевременных родов. Здоровье женщины, №10 (86), 2013.
3. Согласно данным розничного аудита системы исследования рынка «Фармаксplorер» от 20.05.2014.
4. Professor Tomasz Paszkowski, M.D., Ph.D. Evaluation of Tolerability of Natural Progesterone Administered Intravaginally during the First Trimester of Pregnancy. Women health, №1 (87), 2014.
Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата.
Информация предназначена для профессиональной деятельности специалистов охраны здоровья.

Здоров'я України

27

С.А. Левенец, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України», г. Харків

Реміттуючі пубертатні маточні кровотечення

Менструальна функція – одна из важнейших функций женского организма. Расстройства этой функции у подростков нередко являются фактором высокого риска нарушений репродуктивного здоровья женщин оптимального фертильного возраста. Наиболее распространенным вариантом менструальной дисфункции у девочек-подростков является олигоменорея (ОМ), но за медицинской помощью чаще обращаются девочки с обильными и/или длительными кровянистыми выделениями из половых путей, которые могут возникать во время очередной менструации, после ее задержки или ранее ожидаемой менструации [10]. Такие состояния называются пубертатные маточные кровотечения (ПМК). Диагноз ПМК устанавливают у девочек-подростков при наличии обильных кровянистых выделений из половых путей с момента появления и при наличии умеренных или скудных кровотечений, сохраняющихся более 10 дней. Проблемам этой патологии, угрожающей в ряде случаев жизни пациентки, и ее отдаленным последствиям в мировой практике уделяется достаточно внимания, однако эти вопросы детской и подростковой гинекологии, как и многие другие, все еще далеки от разрешения [12]. В частности, не существует четких представлений относительно сроков начала и продолжительности назначения гормональных препаратов с целью гемостаза и профилактики рецидивирования ПМК, эффективности наиболее предпочтительного в подростковом возрасте негормонального лечения при любых нарушениях менструальной функции (НМФ), за исключением случаев показаний для гормонального гемостаза при ПМК или как заместительной терапии при первичной недостаточности яичников.

До настоящего времени не существует общепринятой классификации ПМК. В большинстве случаев различают ПМК, возникающие на разном гормональном фоне, – гипоестрогенные, гиперэстрогенные, нормоестрогенные. В ряде работ, в зависимости от клинических особенностей, выделяют рецидивирующие кровотечения у подростков как отдельную форму патологии. В то же время в практике каждого врача, наблюдающего девочек-подростков, встречаются случаи, когда у пациенток не обильные или даже очень скудные кровянистые выделения из половых путей повторяются через короткие промежутки времени (через 3-10 дней). Проводя наблюдение на протяжении многих лет, нами было отмечено, что в последние годы у девочек с ПМК участились случаи прерывистых кровянистых выделений из половых путей продолжительностью до 1 мес и более. Такое состояние мы обозначили как ремиттующие ПМК (ремПМК). За последние 5 лет среди 670 пациенток, находившихся в нашей клинике по поводу маточных кровотечений, ремПМК диагностированы в 22,7% случаев. Впервые упоминание о ремПМК приведено в работах доктора медицинских наук В.А. Дынника (ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України», г. Харків; 2005; 2009). Описанный тип НМФ в 2 раза чаще наблюдается у больных, у которых ПМК возникло на первом году после появления первой менструации (менархе; I группа), чем в более отдаленном периоде (II группа; рис. 1). Для оценки достоверности различий в сравниваемых группах всех анализированных в настоящем исследовании показателей использовали t-критерий Стьюдента, Вилкоксона-Манна-Уитни (φ) и χ^2 .

У 35,5% девочек I группы ПМК возникло с появлением менархе, у 6,5% ему предшествовал регулярный в течение 7-10 мес менструальный цикл, у 30% – ОМ и у 12,9% – гиперменструальный синдром (гиперполименорея, пройоменорея). В II группе до появления ремПМК у 30% подростков в течение 1-3 лет сохранялся регулярный менструальный цикл, у остальных НМФ наблюдались с первого года становления менструальной функции в 50,0% случаев по типу ОМ и в 20% случаев – гиперменструальный синдром. То есть, возникновение ОМ с первого года после менархе является прогностически неблагоприятным фактором относительно развития в дальнейшем ремПМК. Девочки с ПМК на первом году после появления менархе обращаются за медицинской помощью чаще, чем их ровесницы с ОМ или вторичной аменореей. Однако у 15% больных прерывистые кровянистые выделения из половых путей до обращения к врачу сохранялись в течение 4-6 мес, а еще у 4% даже в течение 3 лет!

У обратившихся пациенток в первый год после менархе продолжительность кровотечения (исключая 15% девочек с большой продолжительностью ПМК) составила $21,0 \pm 1,8$ дня, при появлении ремПМК через год после менархе и позже – почти на 10 дней больше ($30,1 \pm 2,0$ дня; $p < 0,02$). Такие различия в длительности кровотечения объясняются тем, что средний возраст девочек I группы составил 13 лет 7 мес и за

характером менструальной функции у них следили матери. Во II группе девочки были на 2 года старше (15,5 года) и в большинстве случаев уже предоставлены сами себе.

Понятно, что для профилактики любых НМФ, как и другой патологии, необходимо знать о факторах риска. В литературе прошлых лет и современных публикациях существует большое количество работ, в которых определялись предикторы возникновения ПМК. Показано, что к ним относятся осложненное течение перинатального периода; отягощенная наследственность по расстройствам функции репродуктивной системы; раннее (до 11 лет) или позднее (после 14,5 года) появление первой менструации; наличие выраженного дефицита или избыточной массы тела; хроническая экстрагенитальная патология; подверженность острому или хроническому психоэмоциональному стрессу; наличие больших физических нагрузок накануне или в первый год после появления менархе [7-9, 16, 18, 20].

В работах, посвященных проблеме социальной педиатрии, давно отмечено, что состояние здоровья ребенка в значительной степени связано с условиями его воспитания [1]. Изучение микросоциального окружения девочек с ремПМК позволило установить наличие не учитывавшегося ранее социального фактора риска ПМК (воспитание в неполных или деструктивных по отношению к ребенку семьях, без участия родителей и др.), что наши пациентки в 3 раза чаще, чем их ровесницы с регулярным менструальным циклом (контрольная группа), воспитывались в неудовлетворительных микросоциальных условиях (наиболее часто в неполных семьях) (рис. 2).

Установлено наличие другого социального фактора риска появления НМФ у девочек: матери которых родили первого ребенка в раннем репродуктивном возрасте (по классификации Всемирной организации здравоохранения – до 20 лет). Независимо от времени появления ремПМК, такие девочки были рождены юными матерями в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе (рис. 3).

Важно подчеркнуть, что более половины девочек, рожденных матерями в раннем репродуктивном возрасте, воспитывались в неполных семьях.

Пациентки с описываемым вариантом ПМК чаще, чем в контрольной группе имели отягощенный перинатальный анамнез. Наиболее часто (38,7% случаев) регистрировалась угроза прерывания беременности у матери. Причем это отмечалось в 2,5 раза чаще в I группе, чем во II группе и контроле ($p < 0,03$).

В обеих группах с одинаковой частотой, превышающей контрольные данные в 3,5 раза, девочки имели отягощенную наследственность по нарушениям функции репродуктивной системы у матери (рис. 4).

Нами установлено, что у всех пациенток с ПМК наблюдается раннее менархе (до 11 лет) в 2,5 раза чаще, чем в популяции. При анализе данных нами было выяснено, что частота этого фактора риска у наших больных во II группе превышает таковую в популяции в 5 раз (соответственно, 15,8 против 3%; $p < 0,01$). Полученные результаты согласуются с установленным нами ранее фактом отсроченного появления НМФ при ранней менархе [10].

Впервые возникшие ПМК у трети подростков в дальнейшем рецидивируют [3], но при ремПМК рецидивирование кровотечения наблюдается в 2 раза реже.

Факторами риска рецидивирования ремПМК являются наличие у пациентки избыточной массы тела или ожирения, которые не характерны для ПМК; а также осложненное течение перинатального периода, наблюдаемое в 2 раза чаще, чем при типичной форме кровотечения (соответственно, 71,2 и 35,2%; $p < 0,001$).

Абсолютное большинство больных были осмотрены педиатром, эндокринологом, невропатологом, ЛОР-врачом и, при необходимости, другими специалистами. По назначению специалистов для верификации сопутствующей патологии проводились необходимые дополнительные исследования, в том числе аппаратные.



С.А. Левенец

Не выявлено сопутствующей экстрагенитальной патологии только у 10% обследованных пациенток. Изучение частоты и характера сопутствующих заболеваний показало, что при наличии ремПМК у более половины девочек (в 65,9% случаев) обеих групп имели место заболевания пищеварительной системы, главным образом, дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому или гипертоническому типу, почти у 40% обследованных выявлены фенотипические и висцеральные признаки системной дисплазии соединительной ткани (СДСТ; различные сочетания пролапса митрального клапана, аберрантных хорд, сколиоза, плоскостопия, гипермобильности суставов, ветвистого строения и расширения чашечно-лоханочного комплекса почек и др.). Наиболее часто (в 75% случаев) диагностировалась вегетативно-висцеральная дисфункция, вегетососудистая дистония по гипотоническому типу с церебральной ангиодистонией, компенсированная liquorная гипертония и другие нарушения функции ЦНС. Кроме того, при ремПМК нередко выявлялась патология щитовидной железы (зоб II-III степени с дистирозом или аутоиммунный тиреоидит). В большинстве случаев у больных диагностировали 2-3 сопутствующих заболевания. Однако следует подчеркнуть, что большинство указанных состояний преимущественно присущи больным II группы (рис. 5).

Вероятно, с течением времени у подростков накапливается экстрагенитальная патология, являющаяся неблагоприятным фоном, на котором чаще возникают любые НМФ. В то же время признаки СДСТ в два раза чаще отмечаются у девочек с ремПМК, развившимся в течение первого года после появления менархе (I группа), чем во II группе подростков (52,2 и 24,9% соответственно; $p < 0,03$). Нельзя исключить, что указанная патология может быть непосредственной причиной возникновения такого типа ПМК в связи со снижением сократительной способности матки и гормонообразующей активности яичников.

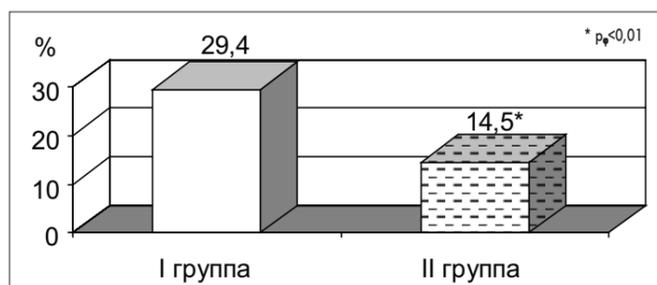


Рис. 1. Частота ремиттующих ПМК, возникших на первом году после появления менархе (I группа) и в более отдаленном периоде (II группа)



Рис. 2. Частота больных с ремПМК среди семей с социальным фактором риска

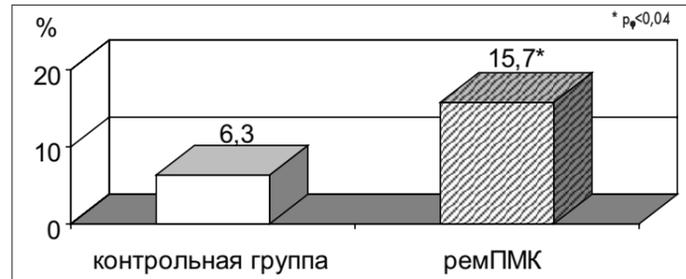


Рис. 3. Частота риска появления ремПМК у девочек, матери которых родили первого ребенка в раннем репродуктивном возрасте

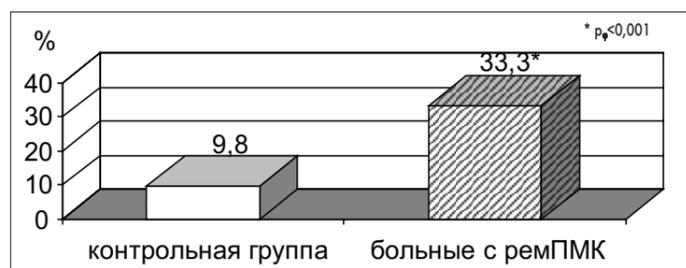


Рис. 4. Сравнение частоты ремПМК у девочек, имеющих отягощенную наследственность по нарушениям функции репродуктивной системы у матери, и в контрольной группе

У 23,1% подростков из обеих групп диагностирована железодефицитная постгеморрагическая анемия I степени, т.е. каждая 4-5-я девочка с ремПМК нуждается в проведении антианемической терапии.

Следует отметить, что наличие у девочек с ремПМК таких факторов риска, как дистресс-синдром новорожденной, дефицит массы тела и ожирение, хронический тонзиллит, оперативные вмешательства на органах брюшной полости, отмечались с такой же частотой, как и у их сверстниц с регулярным менструальным циклом (за исключением наличия избыточной массы тела у пациенток с рецидивами ПМК).

У большинства больных проведено исследование гонадотропных, половых гормонов и пролактина иммуноферментным методом.

Установлено, что у 52,6% подростков с ремПМК имеет место дисгонадотропинемия (дисГТ; разнонаправленные изменения уровней лютеинизирующего гормона – ЛГ и фолликулостимулирующего гормона – ФСГ). Однако характер дисГТ в I и II группах диаметрально противоположный: для больных ремПМК с первого года после менархе характерно снижение уровня ЛГ, в то время как при появлении ремПМК в более отдаленные сроки – повышение при нормальных показателях ФСГ.

У половины подростков обеих групп (48,8%) описываемый тип ПМК возникает на фоне нормоэстрогенемии, но у больных I группы в 2 раза чаще, чем во II группе выявляется гипоэстрогенемия ($p < 0,03$), а во II группе – гиперэстрогенемия.

В предыдущих наших исследованиях было показано, что у девочек с ПМК даже при нормальной массе тела и ее дефиците нередко выявляется инсулинорезистентность (ИР), которая характерна для лиц с избыточной массой тела [10]. Это послужило поводом исследования уровня глюкозы и инсулина в венозной крови с расчетом индекса НОМА как показателя наличия или отсутствия ИР. Последняя обнаружена у половины больных I группы с нормальной массой тела и ее дефицитом, в то время как во II группе ИР имеет место только у каждой пятой из обследованных ($p < 0,5$). Одной из причин повышения частоты ИР у пациенток I группы может быть сохраняющаяся физиологическая ИР, поскольку их возраст по сравнению с таковым больных II группы меньше в среднем на 2 года.

Существует обширная литература по вопросу лечения девочек с ПМК и профилактики их рецидивов. В большинстве сообщений обсуждаются вопросы использования гормональных препаратов для достижения гемостаза и профилактики кровотечений [2, 11, 15, 19, 21, 23, 24]. Альтернативой гормонотерапии для достижения гемостаза при ПМК является комплексная негормональная терапия, включающая утеротонические, антифибринолитические фитопрепараты, витаминотерапию, лекарственные средства, улучшающие микроциркуляцию в органах малого таза, физиотерапевтические процедуры [5, 10, 17, 22].

Лечение всех находящихся в отделении больных начинали с использования негормональных комплексов (девочки с ремПМК не нуждались в экстренном гемостазе). Одновременно проводилась терапия сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Оценка эффективности такого лечения показала, что у больных I группы гемостаз был более эффективен (рис. 6).

Более того, эффективность негормональной терапии у пациенток из семей социального риска оказалась в 1,5 раза ниже, чем у их сверстниц из полных благополучных семей (рис. 7).

Аналогичные результаты обнаружены при учете другого фактора риска – осложненного и неосложненного перинатального анамнеза. В I группе положительные результаты негормонального лечения при неосложненном перинатальном анамнезе отмечены у абсолютного большинства девочек, в II группе – лишь у половины больных (рис. 8).

Нельзя исключить, что значительное снижение эффективности негормонального лечения в II группе обусловлено накоплением с возрастом сопутствующей экстрагенитальной патологии, наличие которой отрицательно сказывается на функции как центральных, так и периферических звеньев регуляции функции половой системы. Причиной неудовлетворительных результатов негормонального лечения могут быть также отдаленные проявления повреждающего воздействия осложнений течения беременности и родов у матери (эффект гормезиса), а у девочек из семей социального риска – хронический психоэмоциональный стресс.

При отсутствии положительных результатов негормонального лечения в течение 10 дней назначались гормональные препараты (однофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) или дидрогестерон). Полный гемостаз наступал через 2-5 суток от начала их использования (в среднем через $2,7 \pm 0,3$ дня).

Продолжительность кровотечения до начала негормонального лечения с его положительным эффектом составила $31,1 \pm 2,8$ дня, при необходимости применения гормональных препаратов на 2 нед больше – $46,5 \pm 3,7$ дня; ($p < 0,01$, без учета пациенток с длительностью ремПМК, превышающей 3 мес). У всех таких девочек гемостаз достигался только при использовании однофазных КОК. Анализ полученных результатов позволяет заключить, что у девочек с ремПМК, продолжающимся до начала лечения в течение 34 дней и более, лечение следует начинать сразу с применением гормональных препаратов, преимущественно КОК. У таких больных использование дидрогестерона не дало ответа.

При оценке эффективности негормонального лечения с учетом гормонально-метаболических показателей установлено, что при нормо- и гиперэстрогенных типах этого варианта ПМК в большинстве случаев (83,3%) гемостаз достигался только при

использовании гормональных препаратов. При гипоэстрогенной достаточно эффективной была негормональная терапия. При наличии ИР частота необходимости гормональной терапии составила 35,4%, но результаты обследования через 6 мес и более показали, что у половины больных регулярный менструальный цикл не восстановился, у них возникали рецидивы ПМК или ОМ.

Регулярный менструальный цикл с умеренной кровопотерей через 1 год после окончания лечения перенесенного ремПМК установился только у трети девочек, еще у 16,7% пациенток менструации стали регулярными, но очень обильными и длительными (гиперменореей) или с укороченным циклом (20-22 дня). У 20,8% после ремПМК возникла ОМ и у 25% через 1-2 года кровотечение рецидивировало.

В заключение необходимо подчеркнуть, что ремПМК – достаточно редкая форма патологии. Ее клиническими особенностями являются более частый дебют заболевания в первый год после менархе; общая продолжительность кровотечения до обращения к врачу составляет от 14 дней до 3-4 мес и более; у каждой 4-5-й девочки выявляется железодефицитная постгеморрагическая анемия; рецидивирование ремПМК на начальных этапах заболевания наблюдается в 2 раза реже, чем при типичных ПМК, но у 25% через 1-2 года после окончания лечения эти кровотечения рецидивируют; у каждой 5-й больной возникает ОМ, у остальных устанавливаются регулярный менструальный цикл с умеренной кровопотерей, гиперменореей или укороченные циклы (антепонирующий менструальный цикл). Рецидивы при ремПМК часто возникают на фоне избыточной массы тела и ожирения, что вообще не характерно для ПМК.

Факторами риска ремПМК являются воспитание девочки в семье социального риска или без участия родителей; ранний репродуктивный возраст матери на момент рождения девочки, особенно в сочетании с предыдущим фактором; отягощенная наследственность по нарушениям функции репродуктивной системы у матери; угроза прерывания беременности для появления ремПМК с первого года становления менструальной функции; раннее менархе при возникновении ПМК через год и позже после появления менструаций; хронические экстрагенитальные заболевания (особенно СДСТ в I группе и нарушения функции щитовидной железы во II группе).

РемПМК с первого года становления менструальной функции чаще возникает при снижении содержания в крови ЛГ и эстрадиола. Для пациенток с ремПМК, появившимися в более отдаленные сроки, характерны повышенное содержание в крови ЛГ и наличие гиперэстрогенемии.

Негормональные методы лечения наиболее эффективны при появлении ремПМК в первый год после менархе, воспитывающихся в оптимальных социальных условиях и при неосложненном перинатальном

анамнезе, при гипоэстрогенной форме ПМК. Наличие инсулинорезистентности у девочек с нормальной массой тела и ее дефицитом значительно ухудшают результаты негормонального лечения, такие подростки нуждаются в коррекции выявляемых отклонений в метаболическом статусе.

Использование гормональных средств (преимущественно КОК) для достижения гемостаза следует начинать с первого обращения подростка за медицинской помощью при гиперэстрогенном типе кровотечения, а также при общей продолжительности скудных кровянистых выделений из половых путей в течение 1,5 мес.

В отдаленном анамнезе у каждой 4-й девочки возникают рецидивы кровотечения, у каждой 5-й – ОМ. Регулярный 26-32-дневный менструальный цикл с умеренной кровопотерей устанавливается только у трети девушек, у 20% наблюдается гиперменореея или антепонирующий менструальный цикл.

Литература

- Веселов Н.Г. Социальная педиатрия / Н.Г. Веселов. – СПб., 1996. – 395 с.
- Дебольская А.И. Оптимизация алгоритма ведения девочек-подростков с рецидивирующими маточными кровотечениями: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01 / А.И. Дебольская. – М., 2009. – 23 с.
- Динник В.А. Особенности клинических проявлений пубертатных маточных кровотечений (ПМК) в современных условиях и методы их негормонального лечения / В.А. Динник // Бюковинский мед. вестн. – 2000. – № 2-3. – С. 56-59.
- Динник В.О. Характеристика клинического перебега вперше виниклих пубертатних маткових кровотеч / В.О. Динник // Медицина сьогодні і завтра. – 2005. – № 3. – С. 125-128.
- Динник В.О. Гормональний статус хворих на пубертатні маткові кровотечі при різних клінічних варіантах перебігу / В.О. Динник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 1. – С. 81-83.
- Динник В.О. Застосування негормональних методів лікування ПМК, їх ефективність та вдосконалення / В.О. Динник, О.Ю. Шелудько, Д.А. Кашкалда // Здоров'я жінчини: Всеукраїнський науково-практичний журнал. – 2009. – № 8. – С. 191-193.
- Зернюк А.Д. Анализ нарушений менструальной функции у девочек, страдающих декомпенсированной хронической экстрагенитальной патологией / А.Д. Зернюк, Г.Ф. Кутушева, Ю.А. Туркин // Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек: материалы I науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2013. – С. 66-67.
- Зырянова Е.А. Влияние интенсивных физических нагрузок на функцию репродуктивной системы у спортсменок / Е.А. Зырянова, Е.И. Марова, А.В. Смоленский // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 1. – С. 6-9.
- Левенец С.А. Влияние повышенных физических нагрузок на становление функции половой системы девочек-спортсменок / С.А. Левенец // Патология полового развития девочек и девушек / под ред. А.И. Корниловой. – М., 1999. – С. 124-130.
- Левенец С.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков / С.А. Левенец, В.А. Динник, Т.А. Начетова. – Х.: Точка, 2012. – 196 с.
- Машталова А.А. Оптимизация тактики ведения девочек-подростков с рецидивами маточных кровотечений пубертатного периода / А.А. Машталова, В.О. Андреева // Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек: материалы I науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2013. – С. 102-103.
- Миронова В. А. Особенности репродуктивной системы женщин детородного возраста с ювенильными маточными кровотечениями в анамнезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / В. А. Миронова; Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова. – Москва, 1996. – 29 с.
- Показатели углеводного и липидного обмена у девочек с нарушениями менструальной функции в зависимости от массы тела / С.А. Левенец, Т.А. Начетова, В.В. Первозицков [и др.] // European journal of natural history. – 2008. – N 2. – P. 68-69.
- Ранне менархе – фактор ризику розладів менструальної функції у дівчат-підлітків / С.О. Левенець, В.О. Динник, Л.Ф. Кулікова, О.Г. Верхошанова // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2005. – № 2. – С. 97-99.
- Сальникова И.А. Особенности применения дидрогестерона с целью регуляции менструального цикла после остановки маточного кровотечения в пубертатном периоде / И.А. Сальникова, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2012. – № 2. – С. 42-51.
- Ткаченко Л.В. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья девочек / Л.В. Ткаченко, И.А. Грищенко, Н.Д. Углова // Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек: материалы I науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2013. – С. 150-152.
- Товстановская В.А. Эффективность препарата Ив Кер при дисфункциональных маточных кровотечениях у девочек-подростков / В.А. Товстановская, И.А. Сахарова // Здоровье женщины. – 2010. – № 2. – С. 184-187.
- Уварова Е.В. Объективность и адекватность гормонального лечения девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода / Е.В. Уварова, Н.М. Веселова, И.П. Белоконь, И.А. Сальникова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2008. – № 5. – С. 53-65.
- Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2013. – № 3. – С. 73-87.
- Ходжиева А.С. Факторы риска развития репродуктивных нарушений в популяции современных девочек-подростков Узбекистана / А.С. Ходжиева, Д. Джараева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – № 4. – С. 46-61.
- Хурасева А.Б. Дифференцированный подход к профилактике рецидивов маточных кровотечений пубертатного периода / А.Б. Хурасева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. – № 2. – С. 46-54.
- Яковлева Э.Б. Пубертатные маточные кровотечения: основные принципы ведения и профилактики рецидивов / Э.Б. Яковлева, М.Ю. Сергиенко, Л.В. Желтоноженко // Здоровье женщины. – К.: Эксперт ЛТД, 2010. – № 10. – С. 105-108.
- Bayer S.R. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding / S.R. Bayer, A.H. DeCherney // JAMA. – 1993. – Vol. 269. – P. 1823-1828.
- Quint E.H. The conservative management of abnormal bleeding in teenagers with developmental disabilities / Quint E.H. // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2003. – Vol. 16, N 1. – P. 54-56.

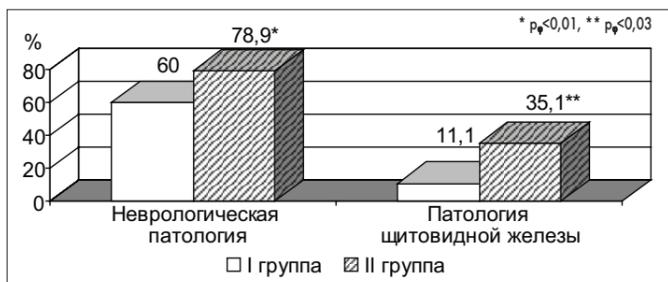


Рис. 5. Частота патології ЦНС і щитовидної залози в I і II групах пацієнток з ПМК

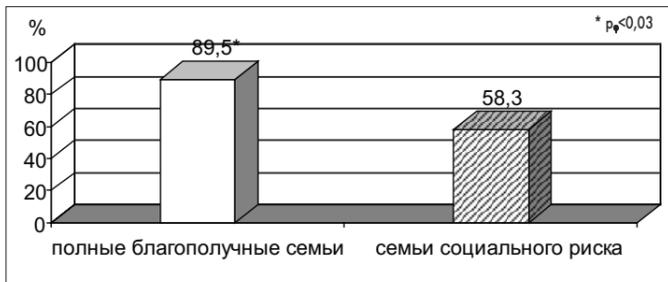


Рис. 7. Сравнение эффективности негормонального гемостаза у девочек с ремПМК I группы из полных благополучных семей и семей социального риска

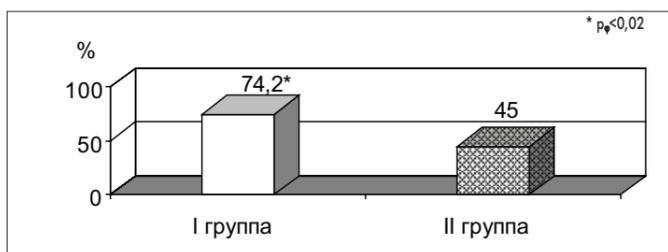


Рис. 6. Эффективность негормонального гемостаза у девочек с ремПМК, возникшими в разные сроки после менархе

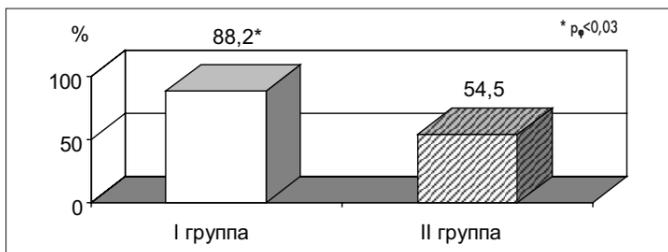


Рис. 8. Сравнение эффективности негормонального гемостаза у девочек с ремПМК при неосложненном перинатальном анамнезе

НОВИНКА!

КОРМАГНЕЗІН®
ІН'ЄКЦІЙНИЙ ПРЕПАРАТ МАГНІЮ

Лікування прееклампсії та еклампсії!*

- Німецька якість
 - Магнію сульфат
- зручне дозування****
(2 г і 4 г)
- **Простота застосування***
1 ампула 1 раз на добу



КОРМАГНЕЗІН®
ІН'ЄКЦІЙНИЙ ПРЕПАРАТ МАГНІЮ

***Склад:**

діюча речовина:

10 мл Кормагнесіну® 200 містить 2,0475 г магнію сульфату гептогідрату (що відповідає 1000 мг сульфату магнію, який еквівалентний 8,3 ммоль магнію або 16,6 мвал магнію, або 201,9 мг магнію);
10 мл Кормагнесіну® 400 містить 4,095 г магнію сульфату гептогідрату (що відповідає 2000 мг сульфату магнію, який еквівалентний 16,6 ммоль магнію або 33,2 мвал магнію, або 403,8 мг магнію).

допоміжні речовини: кислота сірчана, вода для ін'єкцій.

Показання:

- дефіцит магнію, якщо пероральне лікування неможливе;
- лікування прееклампсії та еклампсії;
- для лікування гострого інфаркту міокарду при дефіциті магнію, якщо тромболітична терапія є можливою та не протипоказана;
- для лікування коронарних спазмів, пов'язаних з дефіцитом магнію;
- аритмія серця, зокрема, двоспрямована шлуночкова тахікардія, пов'язана з дефіцитом магнію або в результаті лікування дигіталісу, багатогогнищевої передсердної тахікардії у випадку дефіциту магнію.

Спосіб застосування та дози:

Одну ампулу препарату Кормагнесін® 200 або Кормагнесін® 400 дорослим вводять повільно внутрішньовенно. Введення препарату слід повторити через 1 - 2 доби.

Побічні реакції:

Високі дози можуть призвести до брадикардії, зниження артеріального тиску, порушень провідності та розширення периферичних судин. Якщо ін'єкцію здійснюють занадто швидко, це може тимчасово спричинити нудоту, блювання, головний біль, жар, запаморочення та стан занепокоєння.

Інформація про лікарський засіб. Рецептурний лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко. КГ», Німеччина
04112, Київ, вул.Дегтярівська, 62, e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

** Медведь В.И. Преэклампсия: современные подходы к противосудорожной профилактике // Медицинская газета «Здоровья Украины». Тематический номер «Акушерство, гинекология, репродуктология». – 2014. – № 2.

Преэклампсия: современные подходы к противосудорожной профилактике

Преэклампсия (ПЭ) относится к наиболее острым и сложным проблемам современного акушерства. В популяции беременных женщин, которые до беременности имели нормальное артериальное давление (АД), распространенность ПЭ достигает 6%. У женщин с диагностированным до беременности повышенным АД ПЭ встречается в 25% случаев. О современных подходах к лечению ПЭ мы попросили рассказать руководителя отдела внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Владимира Исаковича Медведя.



В.И. Медведь

— Изменилось ли представление о ПЭ на современном этапе развития медицины и какова актуальность данной патологии?

— ПЭ — это полисистемный синдром, который отражает неспецифический адаптационный механизм материнского организма адекватно обеспечивать потребности развивающегося плода. Клинически ПЭ проявляется повышением АД и протеинурией.

Заболевание встречается во второй половине беременности, чаще в третьем триместре.

ПЭ остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Артериальная гипертензия (АГ) как основной симптом заболевания увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты и массивных кровотечений, может стать причиной острого нарушения мозгового кровообращения у женщины, отслойки сетчатки, эклампсии. Осложнениями АГ являются также плацентарная недостаточность, проявляющаяся синдромом задержки роста плода, а в тяжелых случаях — дистрессом и гибелью плода.

Отдаленный прогноз для женщин, перенесших гипертензивные осложнения в период беременности, характеризуется повышенной частотой развития ожирения, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, инсультов. Дети, рожденные от матерей перенесших ПЭ, также страдают различными метаболическими, гормональными, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Важно отметить, что в некоторых развитых странах, в частности США, в последние годы отмечен рост частоты ПЭ. Полагают, что причиной этому является увеличение частоты таких состояний, как диабет, ожирение, хроническая АГ. При этом частота случаев эклампсии в последние два десятилетия снижается в большинстве развитых стран и составляет 2-3 случая на 10 тыс. родов.

— Как классифицируют ПЭ?

— Согласно классификации гипертензивных расстройств во время беременности (МКБ-10) различают ПЭ легкой, средней и тяжелой степени.

ПЭ может перейти в эклампсию, которая диагностируется в случае возникновения у женщин с ПЭ судорог, которые не могут быть объяснены другими причинами.

Важно понимать, что повышенное АД у беременной может быть предшествовавшим или впервые возникшим при беременности. Предшествовавшая АГ относит женщину к группе высокого риска и, соответственно, требует медицинского сопровождения (профилактические и лечебные мероприятия, оговоренные международными стандартами и национальными протоколами). ПЭ — это впервые развившаяся АГ после 20 недель беременности в сочетании с протеинурией. Ранее термином ПЭ обозначали тяжелый вариант позднего токсикоза или нефропатию III степени. Сегодня термином ПЭ называют любую степень тяжести этого состояния.

Таким образом, ПЭ может быть легкой, средней и тяжелой степени. Легкая ПЭ тождественна гестационной гипертензии (ГГ). Она определяется как состояние, при котором впервые повышение АД зафиксировано после 20 недель беременности без присоединения протеинурии к сроку родоразрешения. Отсутствие белка в моче

является важным отличительным критерием ГГ, которая этиопатогенетически ближе к предшествовавшей АГ и является компетенцией терапевтов либо кардиологов.

ПЭ средней и тяжелой степени — в полной мере акушерское осложнение, аналога которому не существует вне беременности. Это осложнение связано с полиорганной гипоперфузией и, несмотря на всю потенциальную опасность для жизни женщины, обязательно регрессирует после родов (максимум спустя 42 суток), в то время как клиническое течение ГГ не столь прогнозируемо. Нередко в этих случаях болезнь будет иметь продолжение и пациентка остается с АГ на всю оставшуюся жизнь. Через 42 суток после родов ГГ реклассифицируется в АГ.

Таким образом, сохранение повышенного АД после указанного срока свидетельствует о предшествовавшей гипертензии, не диагностированной до родов или впервые манифестировавшей во второй половине беременности.

— Какое практическое значение имеет правильное определение категории ПЭ?

— На самом деле это важно для прогнозирования дальнейшего развития клинической ситуации. Легкая ПЭ или ГГ почти никогда не переходят в ПЭ средней тяжести и, соответственно, имеют минимальные шансы трансформироваться в жизнеугрожающие состояния, какими являются тяжелая ПЭ и эклампсия. Напротив, среднетяжелая и тяжелая ПЭ — это очень грозные состояния с высоким риском полиорганной недостаточности.

— Как проводится диагностика ПЭ?

— Верификация диагноза ПЭ не вызывает затруднений. О наличии ПЭ свидетельствуют повышенное АД и наличие белка в моче.

Под протеинурией понимают потерю белка с мочой 300 мг/сут или больше.

Диагноз АГ при беременности правомочен при уровне диастолического АД 90 мм рт. ст. и более или систолического АД 140 мм рт. ст. и более, полученном при двукратном измерении с перерывом не менее 4 ч.

ПЭ средней тяжести характеризуется наличием протеинурии от 0,3 до 5 г/сут и показателями диастолического АД от 100 до 109 мм рт. ст. Превышение данных показателей указывают на тяжелую степень ПЭ и риск развития экламптического судорожного припадка.

— Как проводится лечение ПЭ?

— Говоря о лечении, следует указать, что родоразрешение является единственным радикально эффективным методом лечения ПЭ тяжелой степени и эклампсии.

Пролонгирование беременности с обязательным тщательным мониторингом состояния беременной возможно при ПЭ средней тяжести. Родоразрешение показано при ухудшении состояния матери или плода, желательно по достижении срока 34 недели, тогда как при тяжелой ПЭ родоразрешение должно последовать не позднее 24 ч от момента установления данного диагноза в любом сроке беременности.

Лечение тяжелой ПЭ включает антигипертензивную и инфузионную терапию,

а также профилактику судорожного припадка. Последнее достигается применением сульфата магния (СМ). Кроме того, целью лечения является стабилизация АД — систолическое АД на уровне 140-150 мм рт. ст. и диастолическое АД — 90-105 мм рт. ст., тщательный мониторинг состояния беременной и плода, профилактика осложнений.

Одним из главных направлений в лечении тяжелой ПЭ является противосудорожная терапия. На сегодня существует большое количество научных исследований, согласно которым наиболее эффективным методом предотвращения экламптического припадка (судорог) является внутривенное введение СМ. Альтернативным вариантом является использование диазепамов, который согласно проведенным исследованиям уступает по эффективности СМ. Поэтому его применение в качестве противосудорожной терапии допустимо лишь при отсутствии СМ, что в реальности трудно себе представить.

— Какие правила введения СМ?

— СМ вводится по специальной методике, которая получила название магнезиальной терапии (МТ). МТ — это особый режим введения СМ, при котором в крови создается концентрация ионов магния, исключающая развитие судорожного припадка.

Согласно правилам проведения МТ, подробно описанным в национальном протоколе и во многих международных акушерских руководствах, раствор СМ вводится болюсом в дозе 4 г сухого вещества (стартовая доза или доза насыщения), что соответствует 16 мл 25% раствора СМ.

Болюсное введение 4 г СМ позволяет сразу создать достаточную концентрацию ионов магния для профилактики судорожного синдрома. С целью поддержания эффекта необходимо продолжение непрерывной инфузии СМ. Скорость введения СМ зависит от степени тяжести ПЭ и может колебаться от 1 до 2 г сухого вещества в час.

При приступе эклампсии первое введение СМ болюсом точно такое же — 4 г, а затем требуется введение со скоростью 2 г/ч, по крайней мере на первичном этапе на протяжении нескольких часов. После родоразрешения скорость введения можно уменьшить до 1 г/ч, продолжая инфузию до 48 ч послеродового периода.

Применение СМ с профилактической целью при ПЭ тяжелой степени (родоразрешение не позднее 24 ч) определяет скорость введения в 1 г/ч. Инфузия СМ должна продолжаться весь период до родоразрешения и 24 ч — после родоразрешения для предупреждения послеродовой эклампсии.

При ПЭ средней степени тяжести назначение СМ является необязательным. МТ оправдана в том случае, если среднетяжелое течение имеет тенденцию к прогрессированию, что оценивается по динамике роста диастолического АД и/или протеинурии. Протеинурия, имея довольно широкий диапазон (0,3 г/сут до 5 г), определенное время может оставаться в пределах классификационных критериев ПЭ средней тяжести, но стремительная динамика суточной потери белка должна всегда настораживать клинициста. Поводом для беспокойства также следует считать постоянную необходимость наращивания объема антигипертензивной терапии для поддержания безопасного уровня АД.

— Каким препаратом СМ удобно пользоваться в практической деятельности?

— На фармацевтическом рынке Украины появился препарат СМ Кормагезин® компании «Верваг Фарма» (Германия). В одной ампуле Кормагезина объемом 10 мл содержится 4 г СМ, что дает возможность без предварительных расчетов и дополнительных манипуляций проводить МТ. В отличие от привычного 25% раствора СМ, выпускаемого отечественной промышленностью, Кормагезин® более удобен не только для введения стартовой дозы, но и для последующей инфузии, поскольку кроме 40% раствора (4 г в 10 мл) выпускается и 20% раствор (ампулы по 10 мл, содержащие 2 г СМ).

— Какие особенности внутривенного введения Кормагезина?

— Как и раствор привычной для наших врачей концентрации в 25%, ни 20 ни 40% раствор Кормагезина нельзя вводить струйно, поскольку это может вызвать альтерацию эндотелия вены. Поэтому ампулу в 10 мл, содержащую 4 г, нужно развести до общего объема в 50 мл, добавив 40 мл физиологического раствора. Такой раствор готов для болюсного введения на протяжении не менее 5 мин. В дальнейшем, когда проводится инфузия, концентрация должна составлять 3,33%. Таким образом, 20% раствор разводится в 6 раз, а 40% — в 12 раз.

— Возможно ли сочетание Кормагезина с другими, в частности с антигипертензивными, препаратами?

— СМ за счет седативного действия обладает выраженной способностью понижать АД, что следует учитывать при проведении антигипертензивной терапии. СМ нельзя комбинировать с широко используемыми в акушерстве антагонистами кальция, поскольку обе группы препаратов противодействуют ионам кальция. При необходимости проведения совместной антисудорожной и антигипертензивной терапии с целью снижения АД следует использовать центральные β_2 -адреноагонисты — метилдофа или клонидин, а также допускается применение селективных β_1 -блокаторов (не обладают выраженным утеротоническим действием). При этом следует понимать, что МТ никогда не была и не является гипотензивной терапией. Ее применяют либо с целью предотвращения приступа эклампсии либо его купирования и предотвращения повторных приступов.

Кормагезин разводится физиологическим раствором.

В случае необходимости введения инфузионного раствора и СМ в одну вену (не мобилизована вторая вена), инфузионный раствор является основной магистралью, а в нее впадает линия с СМ.

— Как контролируется уровень магния во время МТ?

— Достаточность дозы СМ определяется уровнем его в сыворотке крови — 4-8 ммоль/л. Если нет возможности контролировать уровень сывороточного магния, почасово тщательно оценивают наличие/отсутствие клинических симптомов токсичности СМ, что документируется в истории болезни.

Подготовил Анатолий Якименко



Патологія шийки матки — скринингові дослідження

По матеріалам науково-практичної конференції з міжнародним участям
«Гармонія гормонів — основа здоров'я жінки» (15-16 мая, г. Київ)

Предлагаем читателям ознакомиться с докладом доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев) Аурики Альбертовны Сухановой, посвященный одной из наиболее актуальных проблем гинекологии — скрининговым исследованиям патологии шейки матки (ШМ).

— В рамках изучения причин неопластических процессов значительное внимание традиционно уделяется воспалению как одному из главных кофакторов канцерогенеза. Пресс-релиз ВОЗ от 1996 г., с одной стороны, кардинально изменил представление о причинах развития рака ШМ (РШМ), а с другой — подтвердил роль воспаления в развитии этого грозного заболевания. С тех пор и до настоящего времени основной концепцией РШМ является вирусная гипотеза этиологии и патогенеза предраковых состояний, центральное место в которой занимает вирус папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ обладает рядом особенностей, которые предопределяют его взаимоотношения с макроорганизмом. Прежде всего следует учитывать, что ВПЧ — это местная инфекция, протекающая без стадии вирусемии и характерных для нее проявлений — повышения температуры тела, недомогания и др. Проникновение вируса ограничивается поверхностным эпителиальным слоем без поступления в базальные клетки, не вызывая местного воспаления. Таким образом, ВПЧ способен избегать иммунную систему человека, формируя слабый местный иммунный ответ без образования антител в крови.

Несмотря на то что РШМ является визуальной формой рака, качественная и своевременная диагностика патологии ШМ возможна лишь при использовании современных инструментальных методов исследования. По меткому выражению доктора Koss (1979), патология ШМ подобна айсбергу — только незначительная часть процессов может быть замечена невооруженным глазом. Диагностика заболеваний ШМ базируется на трех основных методах: кольпоскопия, цитологическое исследование, гистологическое исследование.

В данном сообщении речь пойдет об одном из самых важных методов диагностики патологии ШМ — цитологическом скрининге, являющемся основой предупреждения РШМ. Скрининговая программа РШМ включает три элемента. Первый элемент — цитологический скрининг, проводящийся для оценки характера и степени выраженности цитологических изменений в эпителии ШМ. Второй элемент — выявление ВПЧ с определением его типа, которое проводится при помощи комплексного генотипирования ДНК ВПЧ в полуквантитативном формате методом реального времени, позволяющим выявлять 28 генотипов вирусов: 19 высокоонкогенных и 9 низкоонкогенных. Третий элемент — определение онкомаркера плоскоклеточной карциномы ШМ.

Под цитологическим скринингом подразумевают Пап-тест — цитоморфологическое исследование эпителия из зоны трансформации, цервикального канала с забором клеточного материала из двух зон с окраской мазков по Папаниколу.

Пап-тест был предложен греческим ученым Папаниколу еще в 1943 г. и входит в систему скрининга РШМ во всех развитых странах мира. Этот способ тестирования является операторзависимым методом исследования, однако его результаты зависят не только от квалификации цитолога, но и от правильности забора материала акушером-гинекологом. С целью улучшения диагностической ценности Пап-теста в мире разработаны рекомендации по его проведению. Идеальным временем для забора материала считается период с 10-го по 20-й день менструального цикла. Во время проведения исследования необходимо избегать забора материала во время менструации и воспалительных гинекологических заболеваний. За два дня до исследования необходимо исключить спринцевания, половую жизнь, использование влагалищных контрацептивов или лекарственных средств. Исследование показано женщинам в возрасте от 21 до 65 лет.

Использование цитологического мазка, окрашенного методом Папаниколау, дает возможность наиболее точно определить специфический комплекс признаков, характеризующих ядро и цитоплазму клеток при ВПЧ-инфицировании и дисплазии.

Ограничиваться данным методом как единственным методом скрининга рекомендовано в возрастной группе 21-29 лет (в некоторых странах до 25 лет). Пап-тест в комплексе с ВПЧ-тестированием рекомендовано проводить женщинам старше 30 лет и младше 30 лет при подозрительных изменениях при Пап-тесте. В Украине унифицированный клинический протокол первичной, вторичной, третичной медицинской помощи «Дисплазия ШМ. РШМ» регламентирует профилактический гинекологический осмотр как обязательный у женщин в возрастной категории от 18 до 60 лет не реже одного раза в год и цитологического скрининга РШМ не реже одного раза в три года.

Скрининг РШМ внедрен во многих европейских странах. Анализ опыта внедрения скрининга в Испании, проведенный профессором Б. Ксавьер, директором Центра по папилломавирусной инфекции ИСО/ВОЗ показал, что чувствительность и специфичность Пап-теста составляют 53 и 97% соответственно, ВПЧ-тестирования — 96 и 92% соответственно.

В результате анализа эффективности скрининга РШМ в Италии (опыт внедрения более 10 лет) принято решение включить в скрининговую программу РШМ ВПЧ-тестирование как первичный метод обследования для женщин 30 лет и старше. Данная инициатива направлена на повышение эффективности скрининга, снижение количества посещений женщины в рамках проведения профилактических мероприятий и удешевление обследования.

Поэтому предлагается к 2016 г. внедрить ВПЧ-тестирование в качестве первичного скрининга для женщин в возрасте 30-60 лет.

Согласно приказу МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г. забор материала для цитологического исследования производится из двух точек: зоны трансформации и цервикального канала, поскольку по данным литературы около 80% патологических предраковых процессов непосредственно происходит в зоне трансформации.

Пап-тест позволяет также выделять два вида интраэпителиальных неоплазий: цервикальную железистую интраэпителиальную неоплазию (ЦЖИН) и цервикальную интраэпителиальную неоплазию (ЦИН). ЦЖИН является патологией эндоцервикса (наиболее тяжелая форма — аденокарцинома *in situ*), ЦИН — патологией экзоцервикса. Незаменимым методом диагностики этих патологических состояний служит кольпоскопия, позволяющая в отличие от кольпоскопии, не обнаруживающей каких-либо изменений в многослойном плоском эпителии, диагностировать дисплазию в цервикальном канале. Метод цервикоскопии при тяжелой ЦЖИН дает возможность обнаружить атипичические сосуды. Дополняет диагностику ЦЖИН УЗИ, выявляющее локальные или диффузные с неравномерными контурами эктоэпителитивные утолщения.

Для повышения качества скрининговых мероприятий следует ориентироваться на лаборатории, где цитоморфологический анализ клеточного материала проводится цитологом высшей категории с большим стажем работы, где осуществляется клиническая верификация результатов больше CIN III, где методика забора клеточного материала производится согласно приказу МЗ Украины № 676 из зоны трансформации и цервикального канала двумя различными инструментами. Важным аспектом работы лаборатории является информирование практикующего врача о «критическом» результате цитологического анализа до выдачи результата пациентки.

Что касается комплексного генотипирования ДНК ВПЧ, то данный тест направлен на качественное обнаружение ДНК вируса папилломы человека 14 типов высокого и низкого онкогенного риска: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 в соскобе эпителиальных клеток. Он обладает высокой аналитической чувствительностью и специфичностью, регламентирован директивой ЕС. При комплексном генотипировании ДНК ВПЧ важна верификация клинически значимых результатов — выявление высокоонкогенных генотипов ВПЧ в количестве более 5 lg. Для пациента и



А.А. Суханова

для диагностики важен одновременный забор клеточного материала для ВПЧ-тестирования и Пап-теста.

ВПЧ-тестирование дает возможность прогнозировать риск персистенции ВПЧ и прогрессирования дисплазии, а также верифицировать этиологический фактор легкой степени дисплазии плоского эпителия. Возрастные риски отмечаются при определении ВПЧ в количестве «+++»; выявлении 16 и/или 18 генотипов ВПЧ; одновременном выявлении нескольких генотипов ВПЧ в различной комбинации. Следует отметить, что 18 тип ВПЧ утрачивает свою значимость в развитии РШМ. О расширении спектра онкологических типов вирусов в популяции свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, проведенных в России и Беларуси, согласно которым наиболее распространенными генотипами ВПЧ в Москве, Иркутске, Санкт-Петербурге являются ВПЧ-16, 31, 51, 52. В Беларуси в большинстве регионов в 50-60% случаев доминирует ВПЧ-16.

Значительный интерес представляют данные о частоте выявления различных генотипов ВПЧ в соответствии с результатами цитологического исследования. При бессимптомном вирусонотелестестве и нормальном результате цитологического исследования в неизменном эпителии чаще всего выявляются типы ВПЧ-52, 58, 68.

При прогрессировании изменений в ШМ выявляется 16 тип вируса, при наличии изменений низкого или высокого потенциала онкогенности кроме 16 типа вируса определяют ВПЧ-52, 53 и 56. ВПЧ-58 обнаруживается при тяжелых поражениях ШМ.

Эта информация должна ориентировать врачей расширить спектр исследуемых типов вирусов, не ограничиваясь ВПЧ-16 и ВПЧ-18. Кроме того, следует учитывать, что рост вирусной нагрузки через 3,6 и 9 мес после проведенного лечения свидетельствует о возможности рецидива заболевания.

Таким образом, цервикальный скрининг направлен на раннее выявление и лечение предраковых изменений ШМ, являясь вторичной профилактикой РШМ. Своевременное определение и лечение фоновых и предраковых процессов ШМ позволяют предупредить это грозное заболевание.

Подготовила **Наталья Карпенко**



О.Б. Демченко, О.В. Грищенко, С.М. Коровай, Т.А. Вербейко,
Харьковская медицинская академия последилового образования, Харьковский городской перинатальный центр

Возможные пути снижения рисков неблагоприятных исходов многоплодной беременности

Из семи приоритетных направлений деятельности ВОЗ в условиях Европейского региона, включающих вопросы питания, инфекционных заболеваний, травм, насилия, природной среды, здоровья подростков, психосоциального развития и психического здоровья, ведущее место в настоящее время занимают проблемы здоровья матери и новорожденного.

По мнению специалистов, при оценке темпов снижения смертности среди младенцев в мире, которое провозгласили на Саммите тысячелетия и подкрепили подписями представители 189 стран-членов ООН, целевой показатель (снижение на две трети) к 2015 г. не будет достигнут. В этих условиях для снижения показателей младенческой смертности особенно актуальными являются разработка и применение результативной стратегии и тактики оказания медицинской помощи в структуре родовспоможения. В настоящее время в странах Европейского союза показатель перинатальной смертности составляет около 4‰, в Украине он достигает 9‰, снизившись с 1975 г. в 2 раза. Последнее время в нашей стране, как и в некоторых регионах мира, отмечена тенденция к увеличению числа многоплодных беременностей. Сегодня доказано, что многоплодие связано с большим по сравнению с одноплодной беременностью риском перинатальных и материнских осложнений и потерь. Рост числа многоплодных беременностей зарегистрирован с конца 90-х годов прошлого столетия в период появления и развития вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При этом ведущую роль в проросте многоплодия играет применение медикаментозной стимуляции овуляции, использование гормональной коррекции для лечения растущего числа случаев бесплодия, перенос более одного эмбриона как метода увеличения результативности ВРТ. Следует иметь в виду, что использование ВРТ почти в 4 раза увеличивает возникновение менее

благоприятного по прогнозу исхода монохориального многоплодия по сравнению с дихориальным многоплодием.

Нами была проанализирована работа Харьковского городского перинатального центра (ХГПЦ) и оценены возможности и резервы улучшения результатов медицинского сопровождения при многоплодной беременности. За период с 2001 по 2013 год в ХГПЦ произошли 45 591 роды, из них 1016 родов двойнями и 51 – тройнями (рис. 1-3). Среди пациенток с многоплодием процент беременностей в результате экстракорпорального оплодотворения составлял от 17,3 до 35,8%. Отмечена динамика количества многоплодных родов в сторону увеличения с 0,6 до 3% от общего числа родов. Ежегодно в перинатальном центре завершают беременность тройнями от трех до девяти женщин. Преждевременных родов всего было 7,2-8,2%, среди многоплодных беременностей эта цифра достигала 45,9-65% (рис. 4, 5). Средний возраст пациенток с многоплодной беременностью составил 28,9±3,0 года с колебаниями от 20 до 48 лет. Группа женщин, родивших тройню, по возрасту почти не отличалась и была в основном в пределах 30-35 лет. Среди пациенток с многоплодной беременностью преобладали первобеременные (62,3%), это объясняется большим количеством пациенток с бесплодием, использовавших программу ВРТ. Наряду с этим у десятой части женщин в анамнезе присутствуют привычное невынашивание, неразвивающиеся, внематочные беременности, самопроизвольные аборты. Обращало на себя внимание то, что ни одной пациентки без перенесенных экстрагенитальных заболеваний практически не было. Болели они в основном детскими инфекциями (58,5%), треть из них простудными заболеваниями, у 11,3% отмечались патология желудочно-кишечного тракта и сосудистые расстройства.

В гинекологическом анамнезе в равной степени встречались фоновые заболевания шейки матки, хронические аднекситы, синдром поликистозных яичников, первичное и вторичное бесплодие.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что самым достоверным методом диагностики многоплодной беременности является ультразвуковое исследование (УЗИ), точность которого достигает почти 100%. В ряде случаев при проведении УЗИ в сроке 3-4 нед беременности не удавалось обнаружить многоплодие, которое более доступно визуализации позднее. Имела место и другая ситуация, когда возникнув,

многоплодная беременность продолжалась как одноплодная с полной или частичной резорбцией погибшего плодного яйца. В таких случаях говорят о синдроме исчезнувшего близнеца, который встречается в 10% случаев. При осуществлении УЗИ влагалищным доступом в I триместре в соответствии с протоколом проводился анализ анатомических структур плодного яйца и внутренних репродуктивных органов матери в режиме серой шкалы и цветового доплеровского картирования. Многие руководства по акушерской помощи, включая протокол № 417 МЗ Украины, рекомендуют проводить первый ультразвуковой скрининг в 11-13 нед беременности. Сегодня отсутствуют четкие рекомендации о том, когда следует проводить первое УЗИ, учитывая задержку менструации. Целью такого исследования может быть определение срока маточной беременности для планирования оптимального времени осуществления I скрининга пренатальной диагностики врожденных пороков развития, исключение специфических пороков, к примеру, сиамских близнецов, встречающихся только при монохориальной моноамниотической двойне или обнаружение синдрома акардии-ацефалии при монохориальной диамниотической двойне. Частота врожденных специфических и неспецифических пороков развития при многоплодии достигает 18%. В пренатальной диагностике при оценке суммарного риска врожденных пороков развития именно при многоплодной беременности в компьютерной программе вместе с ультразвуковыми маркерами используются биохимические маркеры (уровень свободной единицы бета-ХГЧ и РАРР), признанные неспецифическими, что в определенной мере снижает информативность исследования. Следует также определять в I триместре беременности значимые УЗ-критерии прогнозирования задержки роста одного или всех плодов из многоплодия. Для выработки тактики ведения беременности и родов при многоплодии чрезвычайно важным является определение хориальности и количества амниотических полостей, а не зиготности, которая подтверждается антенатально только с помощью инвазивных методов (амниоцентеза, биопсии хориона или плаценты, кордоцентеза). Задачей ультразвуковой пренатальной диагностики является определение пола плодов, определение количества плацент и наличие межплодовых перегородок. Точность диагностики типа плацентации (дихориальной или монохориальной плаценты) зависит от технических возможностей ультразвуковой аппаратуры, квалификации специалиста по УЗИ, сроков и метода проведения исследования. Известно, что минимизировать трудности в дифференциальной диагностике типа плацентации можно в сроках до 14 нед беременности при использовании ультразвуковой аппаратуры экспертного класса. Специалистами определено, что толщина межплодовой перегородки при дихориальной двойне (перегородка между амниотическими полостями состоит из четырех слоев: амнион-хорион-хорион-амнион) становится максимальной толщины в сроке 6-9 нед, затем после 9 нед межплодовая перегородка постепенно истончается и сохраняется толстой лишь у основания, формируя к 10-14 нед так называемый γ -признак. Обнаружение ультразвукового γ -признака в любом сроке беременности свидетельствует о дихориальном типе плацентации. Если ультразвуковой γ -признак не найден после 16-20 нед, нельзя с уверенностью говорить о монохориальности. При монохориальном многоплодии нередко наблюдается аномальное расположение сосудов плаценты с различными видами шунтирования артерий и вен, что приводит к развитию специфических осложнений в виде фето-фетального трансфузионного синдрома или синдрома обратной артериальной перфузии. Высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности при монохориальной двойне, особенно при монохориальной моноамниотической двойне, по сравнению с дихориальной требуют своевременной диагностики вида многоплодия, разработки четких сроков и методов мониторинга развития и состояния плодов, прогноза, выявления и коррекции возникших осложнений у матери и плодов.



О.Б. Демченко

О.В. Грищенко

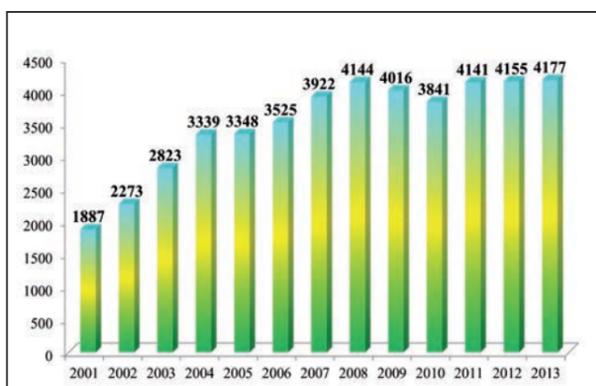


Рис. 1. Количество родов, происшедших в ХГПЦ

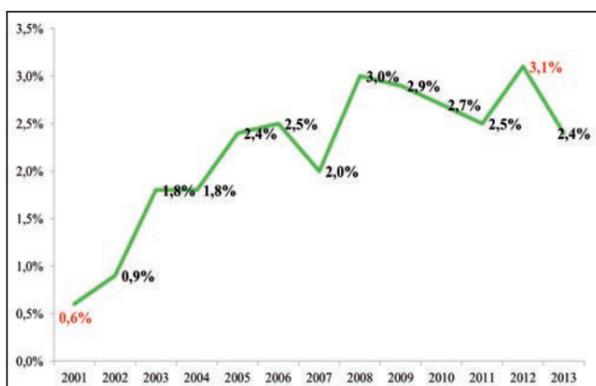


Рис. 2. Количество родов двойнями и тройнями от общего числа родов, происшедших в ХГПЦ

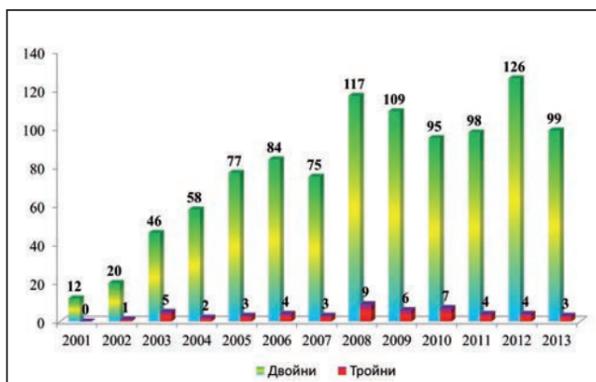


Рис. 3. Количество многоплодных родов, происшедших в ХГПЦ

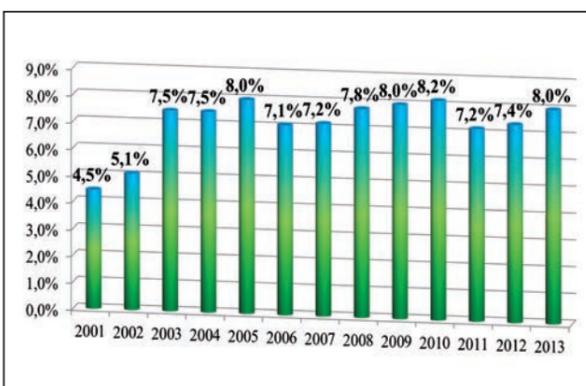


Рис. 4. Количество преждевременных родов, происшедших в ХГПЦ

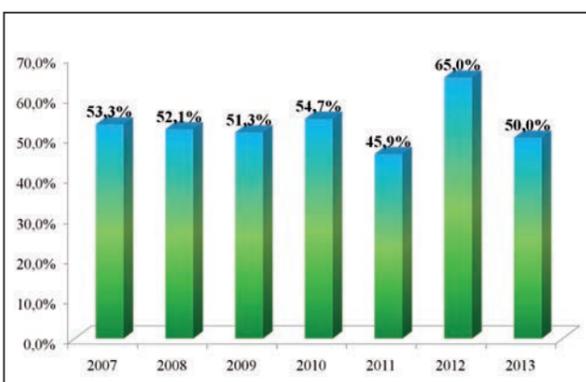


Рис. 5. Количество преждевременных родов, происшедших в ХГПЦ, при многоплодных беременностях

Продолжение в следующем номере.

НАСЛАЖДАЄТЬСЯ
ЗДОРОВ'ЯМ



Вильпрафен Солютаб

джозамицин, 1000 мг



UA/4350/02/01 від 26/07/2012

- Препарат выбора при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов «атипичной» этиологии и аллергии на антибиотики пенициллинового ряда^{1,2}
- Действует на значительную часть штаммов стрептококков, резистентных к 14- и 15-членным макролидам (в т. ч. к азитромицину, кларитромицину)³⁻⁵
- Вызывает минимальное число нежелательных реакций (<5%), так как не оказывает стимулирующего влияния на моторику ЖКТ, неактивен в отношении энтеробактерий и анаэробов кишечника⁶

Коротка інформація про лікарський засіб ВІЛЬПРАФЕН СОЛЮТАБ (Wilprafen Solutab®)

Склад: діюча речовина: джозамицин; 1 таблетка містить джозамицину (у вигляді джозамицину пропіонату) 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТС J01F A07. **Клінічні характеристики. Показання.** Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозамицину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів, а також до компонентів препарату; виражені порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів. Через вміст аспартаму препарат протипоказаний пацієнтам з фенілкетонуриєю. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза для дорослих становить 1,5 – 2 г. У тяжких випадках доза може бути збільшена до 3 г. Добова доза розподіляється на 2-3 прийоми. Рекомендована доза для дітей (старше 5 років) становить 40-50 мг/кг маси тіла на день, розділена на 2-3 прийоми. Таблетки дисперговані можна приймати двома різними способами: їх можна або ковтати цілими, запиваючи водою, або попередньо розчинити таблетку у воді. Таблетки слід розчинити як мінімум у 20 мл води. Перед застосуванням ретельно перемішати одержану суспензію. Зазвичай тривалість лікування визначає лікар. Лікування слід продовжувати ще 48 годин після зникнення симптомів захворювання та нормалізації температури тіла. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту та печінки: анорексія, нудота, блювання, абдомінальні порушення, пронос, псевдомембранозний коліт; в окремих випадках спостерігалось підвищення активності печінкових трансаміназ. **Алергічні реакції:** рідко – кропив'янка та інші шкірні реакції. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України (UA/4350/02/01 від 26/07/12) і міститься на <http://www.drz.kiev.ua/>.

1. Чучалин А. Г., Синопальников А. П., Козлов Р. С. 21.09.2010.

2. Таточенко В. К. с соавт. Фарматека 2009; 14:1-5.

3. Козлов Р. С. и соавт. КМАХ 2010; 12: 329-341

4. Азовскова О. В., Козлов Р. С. и соавт. КМАХ 2012; 14: 309-321

5. Сидоренко С. В., и соавт. Клиническая фармакология и терапия 2008; 17(2): 1-4.

6. Моисеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66-70.

Роль современных макролидов в лечении инфекций, передающихся половым путем



Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), являются одной из ведущих глобальных причин острой заболеваемости, ассоциированной с серьезными медицинскими и психологическими последствиями, а также бесплодия, инвалидности

и смертности. По данным Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире фиксируется около 340 млн новых случаев бактериальных и протозойных ИППП. О современных тенденциях в лечении ИППП рассказал главный врач Закарпатского областного центра профилактики и борьбы со СПИДом, кандидат медицинских наук Иван Святославович Миронюк.

Расскажите, пожалуйста, о текущей ситуации с ИППП в Украине.

— В настоящее время заболеваемость ИППП представляет серьезную проблему не только для Украины, но и для большинства стран мира. Сегодня можно с уверенностью говорить о том, что в Украине распространенность ИППП приобрела характер эпидемии, реальные масштабы которой остаются неуточненными. При этом, несмотря на то что в зарубежных странах регистрация заболеваемости ИППП является более полной, охвату подлежат далеко не все случаи ИППП. Учитывая также региональные различия в процедуре регистрации ИППП, сегодня наиболее точно можно говорить лишь о распространенности сифилиса и гонореи, тогда как частота встречаемости хламидиоза и микоплазмоза по-прежнему остается неизвестной. Для оценки масштабов эпидемии ИППП в Украине необходимо обеспечить проведение эпидемиологических исследований II поколения в отношении возбудителей данной патологии, которые в настоящее время, к сожалению, реализуются только в отношении ВИЧ-инфекции. Тем не менее, по предварительным оценкам, в структуре заболеваемости ИППП на современном этапе в Украине лидируют поражения мочеполовой системы, вызванные *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*. Это объясняется тем, что в клинической картине данных ИППП отсутствуют выраженные симптомы, в связи с чем пациенты длительный период времени не обращаются за медицинской помощью, инфицируя своих половых партнеров и обеспечивая таким образом последующее распространение инфекции.

Проводится ли мониторинг антибиотикорезистентности ИППП в нашей стране?

— Неукротимый рост антибиотикорезистентности (АР) — один из наиболее сложных глобальных вопросов в области медицины. Учитывая особенности распространенности штаммов возбудителей в различных странах, становится очевидным, что информацию об устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам (АБП) для конкретного региона можно получить лишь путем организации системных мультицентровых исследований, проводимых на его территории постоянно. Безусловно, это требует значительных материально-технических и кадровых ресурсов. На сегодня системный мониторинг АР среди возбудителей ИППП в Украине не осуществляется, хотя и совершаются некоторые попытки уточнения спектра устойчивости основных патогенов к АБП в отдельных регионах. Таким образом, вопрос АР возбудителей ИППП в нашей стране остается открытым, что, в свою очередь, препятствует разработке унифицированного протокола лечения этой группы заболеваний, особенно урогенитального хламидиоза, микоплазмоза и уреплазмоза.

Как изменилась структура возбудителей ИППП за последние годы?

— В настоящее время наряду с хорошо известными возбудителями классических венерических заболеваний,

вызывающих сифилис, гонорею, трихомониаз, паховый лимфогранулематоз, пристальный интерес исследователей привлекают такие патогены, как *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, относительно недавно ставшие объектом внимания специалистов в широкой клинической практике. В первую очередь это обусловлено тем, что, по оценкам экспертов, частота встречаемости поражений мочеполовой сферы, вызванных данными микроорганизмами, превалирует над заболеваемостью классическими венерическими заболеваниями. Кроме того, *S. trachomatis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum* тропны к органам урогенитальной системы и индуцируют развитие хронической вялотекущей патологии, что приводит к позднему, уже в период развития осложнений заболевания, обращению пациентов за медицинской помощью. Эти особенности так называемых новых патогенов обуславливают их негативное влияние на репродуктивное здоровье нации, существенно превышающее воздействие, оказываемое в случае сифилиса, гонореи и др. С другой стороны, необходимо помнить о том, что ряд микроорганизмов из группы так называемых новых возбудителей ИППП (например, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*) являются условно-патогенными и требуют лечения лишь при определенных обстоятельствах.

Существуют ли какие-либо требования к антибиотикам для лечения ИППП?

— Безусловно, существуют, и они четко регламентированы рекомендациями ВОЗ. Прежде всего лекарственный препарат должен обладать высокой эффективностью в отношении конкретного возбудителя ($\geq 95\%$), благоприятным профилем безопасности, низким уровнем индукции как индивидуальной, так и популяционной АР, обеспечивать хороший комплайнс, быть фармакоэкономически выгодным и др. Несмотря на столь детальные требования к АБП, в реальной клинической практике врачу зачастую бывает крайне сложно выбрать наиболее подходящее в конкретном случае лекарственное средство.

Какие рекомендации по лечению ИППП являются актуальными на текущий момент для стран Европы и Украины?

— Это рекомендации ВОЗ по лечению неосложненной хламидийной инфекции (2003), рекомендации CDC (Centers for Disease Control and Prevention — Центры по контролю и профилактике заболеваний США) по лечению заболеваний, передаваемых половым путем (2010), руководство IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections — Международный союз по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем), вышедшее в 2010 г., а также Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2012). В большинстве из этих документов АБП выбора для терапии указанных заболеваний являются доксициклина моногидрат и азитромицин.

Существуют ли различия в эффективности доксициклина моногидрата и азитромицина в случае ИППП?

— Анализ результатов клинических исследований указывает на то, что оба эти препарата обладают сравнимой эффективностью и хорошим профилем безопасности, что значительно затрудняет выбор врача в пользу того или иного АБП. Разрешить сложившуюся ситуацию возможно, лишь ориентируясь на устойчивость конкретного возбудителя к действию рассматриваемого антибиотика. Несмотря на то что информация об АР возбудителей ИППП на территории Украины отсутствует, можно вычислить вероятность АР в популяции, учитывая законы ее развития. Доказано, что АР к АБП начинает нарастать при расширении области применения и увеличении частоты назначений этого средства в определенном регионе. Учитывая тот факт, что за последние годы азитромицин все шире используется в таких сферах медицины, как педиатрия, пульмонология, оториноларингология, вероятность наличия устойчивости

возбудителя ИППП к данному соединению значительно выше, чем у доксициклина моногидрата. Поэтому сегодня, осуществляя выбор между азитромицином и доксициклина моногидратом в лечении ИППП, врачу более целесообразно остановиться на последнем. Кроме того, детально изучив результаты метаанализа С.У. Lau и А.К. Qureshi (2002), в котором была доказана сопоставимая эффективность лечения урогенитального хламидиоза с применением азитромицина (1 г однократно) и доксициклина моногидрата (100 мг дважды в сутки на протяжении 7 дней), можно заметить, что полученные данные касаются только случаев острого хламидиоза. В то же время при хронической патологии, ассоциированной с *S. trachomatis*, были зарегистрированы различия в эффективности этих АБП. В частности, ряд исследований указывают на то, что длительная гипоксия клеточных структур, формирующаяся в процессе хронического воспаления, приводит к изменению чувствительности возбудителя к действию АБП, выражающемуся в снижении эффективности азитромицина и повышении активности доксициклина моногидрата.

Следует отметить, что и чувствительность так называемых новых возбудителей ИППП к различным антибиотикам из группы макролидов является неодинаковой. Так, ряд исследований последних лет указывают на то, что определенные детерминанты АР обуславливают формирование устойчивости возбудителей к действию 14-членных макролидных АБП, в то время как чувствительность патогенов к влиянию 16-членных представителей этого класса сохраняется на необходимом уровне. Одним из современных высококачественных антибактериальных средств семейства 16-членных макролидов, доступных на фармацевтическом рынке Украины, является Вильпрафен® (джозамицин). В последнее время именно джозамицин все шире входит в практику лечения пациентов с ИППП, поскольку наряду с высокой эффективностью и низким уровнем АР этот АБП обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости. В частности, уже сегодня в клинических рекомендациях некоторых стран джозамицин рассматривается как препарат выбора для лечения ассоциированных с *M. genitalium* и *U. urealyticum* ИППП. Против инфекции *M. genitalium*, способной нанести значительный ущерб репродуктивному здоровью человека, однократный курс лечения джозамицином демонстрирует эффективность на уровне 96%.

В чем отличия в лечении хламидийной и микоплазменной инфекций?

— Следует принимать во внимание тот факт, что подход к терапии конкретного пациента всегда является индивидуальным и учитывает особенности не только возбудителя, но и организма больного. Важно помнить о том, что основная сложность в лечении инфекции урогенитальной сферы, вызванной *S. trachomatis*, заключается в потенциальном риске персистенции возбудителя, в случае чего эрадикация патогена становится крайне сложной задачей. По последним данным, частота развития персистенции *S. trachomatis* может достигать 20%, притом что чаще всего в этих случаях у пациентов диагностируется микст-инфекция (*S. trachomatis* и *M. genitalium*). Поэтому в последних рекомендациях IUSTI и CDC выявление у пациента урогенитального хламидиоза требует проведения дополнительного обследования, направленного на исключение вероятного инфицирования больного *M. genitalium*. Лечение пациентов с изолированным поражением *S. trachomatis* рекомендуется начинать с доксициклина моногидрата, тогда как при микст-инфекции в качестве опции выбора оправданным является применение джозамицина, поскольку именно такой подход позволяет добиться лучших показателей эффективности лечения, предупредить формирование персистенции возбудителя и осложнений со стороны репродуктивной сферы.

Подготовил **Антон Пройдак**

В.В. Нагорная, кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета

Герпесвирусная инфекция во время и вне беременности



В.В. Нагорная

Эпидемиология герпесвирусной инфекции

Пятнадцать лет тому назад эксперты ВОЗ охарактеризовали распространенность герпетической инфекции в мире как пандемию [1]. Герпетическая инфекция среди вирусных заболеваний человека занимает ведущее место. К 5-летнему возрасту около 60% детей уже инфицированы герпесвирусами, а к 15 годам — почти 90% детей и подростков; герпетической инфекцией поражено более 90% взрослого населения земного шара. У 2-12% пациентов заболевание носит рецидивирующий характер [2] и в подавляющем большинстве случаев имеет бессимптомное течение.

При обследовании лиц, посещающих клинику по планированию семьи в США, герпес выявлен у 22%, среди беременных женщин с неотягощенным герпетической инфекцией анамнезом — у 32%, лиц с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), — у 46% [3]. Среди пациенток, страдающих привычным невынашиванием, герпесвирусная хроническая рецидивирующая инфекция диагностируется в 67-76,3% [4, 5] случаев, у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, ассоциированными с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки, с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) вирус HSV 2 типа обнаружен у 100% обследованных, у 40% выявлено несколько типов герпесвирусов [6].

Инфицированность генитальным герпесом отмечается во всех возрастных группах, однако самая высокая заболеваемость зарегистрирована среди лиц в возрасте 20-29 и 35-40 лет [7]. Повышенному риску развития заболевания подвергаются лица, рано начинающие половую жизнь.

Обнаружена определенная зависимость между особенностями клинического течения инфекции и социально-экономическим положением: для стран Европы и США с высоким уровнем жизни характерна типичная картина, а для стран с низким уровнем жизни — атипичное и бессимптомное течение инфекции.

Характеристика герпесвирусов:

- термостабильны;
- инактивируются при температуре 56°C;
- чувствительны к замораживанию;
- хорошо сохраняются при комнатной температуре;
- погибают под влиянием УФЛ и в кислой среде (рН 3,0-4,0);
- разрушаются под действием эфира;
- попав в организм, живут в нем до 60 лет.

Резервуаром герпетической инфекции является человек, заболевание контактно-заразное.

Вирус передается воздушно-капельным, контактным, половым, трансфузионным, трансплацентарным,

бытовым путем. Любые неспецифические факторы (гипертермия, переохлаждение, перегревание, гиперинсоляция, травмы кожи и слизистых оболочек, оперативные вмешательства, менструация, смена климатических условий и др.) могут активировать процесс.

Герпесвирусные инфекции в настоящее время характеризуются неуклонным быстрым распространением во всем мире, тяжестью течения в остром периоде, бессимптомным или атипичным течением в большинстве случаев, высокими перинатальными потерями, рождением детей с тяжелыми повреждениями внутренних органов, пожизненной персистенцией вируса в макроорганизме. В природе существует более 100 герпесвирусов, в организме человека заболевания вызывают 8 вирусов семейства Herpesviridae, представленные тремя подсемействами — α -herpesviridae (HSV-1, HSV-2, VZV), β -herpesviridae (CMV, HHV-6, HHV-7), γ -herpesviridae (EBV, HHV-8).

α -Герпесвирусы тропны к эпителию кожи и слизистых, оболочкам глаза, нервной системе. Вирус простого герпеса (ВПГ) 1 типа (herpes labialis, HSV-1) вызывает лабиальный герпес, стоматит, дерматит, офтальмогерпес, энцефалит, неонатальный герпес. ВПГ 2 типа (herpes genitalis, HSV-2) проявляется генитальным герпесом, часто сопровождается вирус папилломы человека и обнаруживается при аденокарциноме шейки матки. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что HSV-1 выявляют при генитальном герпесе. Вирус герпеса человека (ВГЧ) 3 типа (herpes zoster, VZV) вызывает ветряную оспу, опоясывающий лишай.

β -Герпесвирусы тропны к лимфоидной ткани, иммунной, нервной системе, эпителию слюнных желез, мочевыводящей системе. ВГЧ 5 типа (цитомегаловирус, CMV) является причиной инфекционного мононуклеоза, цитомегалии, хориоретинита, увеита, поражения нервной системы, гепатита, паротита. ВГЧ 6 типа (HHV-6) вызывает лимфопролиферативные заболевания, внезапную экзантему, синдром хронической усталости; ВГЧ 7 типа (HHV-7) — лимфопролиферативные заболевания, синдром хронической усталости.

γ -Вирусная инфекция проявляется инфекционным мононуклеозом, назофарингеальной карциномой при поражении ВГЧ 4 типа (вирус Эпштейна-Барр) и лимфопролиферативными заболеваниями, саркомой Капоши при инфицировании ВГЧ 8 типа (HHV-8).

Патогенез герпесвирусной инфекции. Жизненный цикл герпесвируса, иммунологический ответ организма

Жизненный цикл вируса, внедрившегося в организм, достаточно сложен и неодинаков для всех патогенов. Его знание обеспечивает понимание клинической картины заболевания,

параclinical диагностики и методов лечения.

Вирус адсорбируется на поверхности клетки, проникает через клеточную мембрану, где освобождается от белков своей оболочки, обнажает свою ДНК и встраивается в ДНК пораженной клетки. Клетка через 2 ч после проникновения в нее вируса начинает продуцировать нуклеиновые кислоты и протеины новых дочерних вирусов. Через 18 ч в клетке накапливается максимальное количество вирионов, они покидают клетку и выходят в межклеточное пространство, лимфу [8]. Клиницист увидит при этом волнообразно появляющиеся герпетические высыпания.

Судьба пораженной клетки может быть двойкой. Чаще всего срабатывает программа апоптоза, в результате чего такая клетка в большинстве случаев погибает. Возможен и другой вариант. Зараженная клетка начинает продуцировать интерферон и противовоспалительные интерлейкины, значительно активировать систему НК (натуральные киллеры). Эта линия защиты не спасает зараженную клетку, но защищает соседние клетки, к которым устремляются «новорожденные» вирусы. Инфицированной клетке принадлежит ключевая роль в сохранении вирусов. γ -ИФН, секретируемый активированными вирусным антигеном Th-1 лимфоцитами, может подавлять репродукцию вируса, нарушая внутриклеточные процессы вирусной репликации [9, 10]. Этот механизм плохо срабатывает либо не срабатывает вовсе при дефиците системы интерферонов, и тогда сохранившийся вирус продолжает персистировать в выжившей клетке.

Первичным ответом иммунной системы на заражение вирусом является выработка антител. Первыми продуцируются IgM — они образуются на 4-5-й день, являются маркером первичной инфекции, острой стадии, свидетельствуют о процессах репликации вируса в клетке. IgM покрывают поверхность свободного вириона, «презентуют» его макрофагам, последние захватывают его, расщепляют, переваривают и далее представляют лимфоцитам. IgM определяются в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) в течение одного месяца, далее они не вырабатываются и не определяются, и только в период рецидива могут появляться в низком титре на короткое время. Такой иммунный комплекс опознается всеми клетками иммунной защиты. IgM обладают низкой специфичностью, они могут отреагировать, например, на ревматоидный фактор. Для подтверждения диагноза необходимо повторное исследование через 2 недели.

С 10-14-го дня после заражения начинают вырабатываться антитела IgG, которые более специфичны и более эффективны в угнетении вирусной инфекции [8]. Специфические IgG

присутствуют в организме инфицированного человека всю жизнь. Они проникают через плаценту, защищают плод, являются важнейшим фактором специфического гуморального иммунитета. Сила связи антитела (IgG) с антигеном (вирионом) характеризуется показателем avidности. IgG, вырабатываемые при первичном заражении в течение первого месяца, низкоавидны, через 1-3 мес они приобретают высокую avidность, и именно высокоавидные IgG будут определяться в сыворотке крови с помощью метода ИФА в течение жизни. Их титр будет находиться в пределах среднепопуляционной нормы, хотя у каждой большой он индивидуален. Его величина определяется степенью первичного обсеменения, состоянием иммунитета пациентки, характером течения инфекции (частые рецидивы). При реактивации инфекции (рецидиве) титр IgG увеличивается в геометрической прогрессии, и даже при отсутствии клинических проявлений отмечается увеличение их титра в 4 раза в течение 2 недель (метод «парных сывороток» — повторное исследование через 2 недели после первого). IgM могут быть обнаружены в низком титре спустя короткий промежуток времени.

Дальнейшая судьба вириона зависит от полноценности иммунного ответа — НК-системы. Натуральные киллеры (НК) являются еще одним очень важным фактором иммунологической защиты. Это лимфоциты, функцией которых является уничтожение свободно циркулирующих вирионов, отмеченных (покрытых) противогерпетическими антителами классов M и G. Активность НК увеличивается в 20-100 раз в присутствии достаточного количества интерферонов и IL-2. Применение препаратов интерферона и их индукторов усиливает НК-систему [8, 11].

Дефект системы интерферонов (особенно CD8+ из системы натуральных киллеров) позволяет вириону, свободно циркулирующему в крови, выжить, уйти из-под иммунного контроля, а также предотвращает гибель пораженной клетки. Вирион далее проникает в чувствительные нервные окончания и по центростремительным нервным волокнам — в паравертебральные ганглии, где сохраняется до развития рецидива. При благоприятных условиях начинается его репликация, и далее по эфферентным нервным волокнам вирус вновь достигает кожи и слизистых. Начинается его новый жизненный цикл при возобновлении клинических проявлений или без них.

В последние годы стало известно о возможности постоянного выделения герпесвирусов из шейки матки [12] — очевидно, источником является клетка, не подвергшаяся апоптозу, ставшая «домом» для вируса и источником постоянного антигенного раздражения. Знание этой особенности очень важно для акушера-гинеколога: она обуславливает необходимость серологического мониторинга, в ряде случаев — назначения супрессивной терапии, обследования перед родами, обследования новорожденного. Следует помнить о необходимости обследования полового партнера.

Клиника и диагностика герпесвирусной инфекции

Клинико-диагностические критерии вирусной инфекции:

- клинические проявления;
- идентификация вируса в сыворотке крови, тканях пораженных органов: вирусологический метод, ПЦР, ДНК-гибридизация, иммунологические, цитологические методы;
- сероконверсия — появление специфических антител, IgG, М у ранее неиммунизированной женщины (ELISA).

Клинические формы

I. Острая герпесвирусная инфекция (или первичная инфекция):

- острая манифестная — типичная;
- атипичная;
- особая атипичная форма — нейропатия.

II. Хронические формы:

- латентная (в подавляющем большинстве случаев);
- персистирующая (стабильное взаимодействие вирусного антигена и клетки, при котором в зараженной клетке происходят нормальные обменные процессы с репродукцией возбудителя и выделением его в окружающую среду);
- рецидивирующая.

Клиническая картина генитального герпеса (острая)

1. Типичная клиническая картина (только в 20% наблюдений):

- двусторонние везикуло-эрозивные высыпания на коже больших половых губ, промежности, сохраняющиеся 6-8 дней;
- отек, гиперемия, геморрагии, некроз;
- зуд, жжение, боли в местах появления будущих высыпаний;
- везикулы вскрываются с образованием язв, эпителизация наступает через 18-20 дней (вирусы выделяются до 12 дней);
- лихорадка, невралгия, регионарная лимфаденопатия.

Обязательна дифференциальная диагностика с сифилисом: образовавшиеся язвочки имеют подрывтый край, безболезненны.

2. Атипичная клиническая картина (у 60% пациенток):

- вульводиния (дискомфорт, боль, жжение);
- вульвовагинит (буллезный отек, язвенно-некротический вульвит);
- эндометрит;
- проктит;
- цистит, уретрит;
- зуд, отек, незаживающие трещины наружных гениталий и перианальной области.

3. Особая атипичная форма — нейропатия (у 20% больных):

- боли различной интенсивности по ходу пораженных веток нервов

наружных половых органов, ягодиц, нижних конечностей;

- боли, усиливающиеся при физической нагрузке, переутомлении;
- хронический тазовый болевой синдром — тазовый ганглионеврит;
- диспареуния;
- ноющие боли в низу живота с иррадиацией в промежность, прямую кишку;
- предменструальные дисморфические расстройства.

Серологические исследования:

1. Впервые выявленные IgM. IgM — маркеры первичной герпесвирусной инфекции, однако они обладают низкой специфичностью, могут перекрестно реагировать с другими факторами, например, с ревматоидным фактором, и давать ложноположительные результаты. Поэтому для исключения ошибки исследование следует повторить через 1-2 недели. Повторное обнаружение IgM или IgM и низкоавидных IgG к герпесвирусу подтверждает диагноз первичной инфекции. Наиболее специфичными маркерами первичной герпесвирусной инфекции являются низкоавидные IgG, они не вырабатываются при повторном заражении или рецидиве.

2. Положительные IgM, низкоавидные IgG: первичная вирусная инфекция, с момента заражения прошло от 2 недель до 3 мес.

3. Отрицательные IgM, положительные низкоавидные IgG: первичная вирусная инфекция, с момента заражения прошло не более 3 мес.

4. Отрицательные IgM, положительные высокоавидные IgG: хроническая герпесвирусная инфекция, прошло более 3 мес с момента заражения.

5. Отрицательные IgM, отрицательные IgG (серонегативные неинфицированные): группа высокого риска во время беременности, когда возможна первичная инфекция с тяжелым течением у беременной и серьезными последствиями для плода.

Диагностические критерии персистирующей герпетической инфекции:

- клинические проявления отсутствуют;
- вирус не определяется в крови с помощью современных методов, но выявляется в других биологических средах, биоптатах тканей (ДНК-гибридизация, ПЦР, иммуноморфологические, цитологические методы);
- структура и функция органов, в которых выявлен вирус, не нарушены;
- в сыворотке крови выявляются специфические высокоавидные IgG в средних или высоких титрах. Возможно нарастание титра в «парных сыворотках». IgM отсутствуют.

Диагностические критерии латентной герпесвирусной инфекции:

- клинические проявления отсутствуют;
- вирус не определяется в крови и биологических средах;
- структура и функция органов не изменены;
- в сыворотке крови определяются высокоавидные IgG в низких или средних титрах, не отмечается нарастание титра в «парных сыворотках». IgM в сыворотке крови отсутствуют.

Диагностические критерии реактивированной герпесвирусной инфекции:

- развитие клинических симптомов тяжелых органных поражений;
- наличие выраженных нарушений

структуры и/или функции тех органов и тканей, где выявлен вирус;

- одновременное определение вируса (ДНК, антигенов капсида и мембраноподобной оболочки) в крови, биоптатах пораженных органов и других биологических секретах;
- резкое повышение (в 2-4 раза и более) титра специфических высокоавидных IgG в сыворотке крови при повторных исследованиях с интервалом в 2 недели («парные сыворотки»). Иногда повторно появляются специфические IgM в низких титрах;
- исключение других причин выявленных патологических нарушений (наличие другого инфекционного агента, что не исключает наличия инфекции, ассоциированной с герпесвирусами).

Особенности течения беременности при герпесвирусной инфекции:

- у беременных герпесвирусная инфекция обычно протекает в виде локализованной генитальной формы, чаще встречается рецидивирующая форма;
- первичная инфекция во время беременности, особенно в поздние сроки, имеет атипичное течение;
- бессимптомное течение ассоциируется с наиболее высокой частотой внутриутробного инфицирования плода.

У большинства женщин генитальный герпес во время беременности рецидивирует. Заражение плода происходит, как правило, при его непосредственном контакте с вирусом при вагинальных родах [17] и:

- представляет собой риск для плода и в меньшей степени — для матери;
- первичный эпизод приводит к самопроизвольному выкидышу, неонатальной инфекции, диссеминации инфекции у матери;
- неонатальный герпес чаще всего связан с первичной инфекцией у матери во время беременности;
- группа высокого риска — серонегативные женщины, имеющие партнера с генитальным герпесом [7].

Факторы риска инфицирования плода:

- первичная инфекция у матери во время беременности;
- выделение вирусов партнером;
- низкий титр IgG и секреторного IgA у матери;
- тип возбудителя (HSV-1 HSV-2);
- срок беременности и степень повреждения физических и функциональных барьеров;
- генетические особенности иммунной системы плода;
- инвазивные акушерские манипуляции [25] (щипцы, вакуум-экстракция, инвазивный электронный мониторинг плода), преждевременный разрыв плодных оболочек.

Частота инфицирования новорожденного ВПГ-2 от матери составляет 1 случай на 5 тыс. родов (1:2000 в США, 1:5000 в Японии, 1:65000 в Англии).

Бессимптомное вирусное выделение у мужчин и женщин обуславливает риск передачи вируса сексуальному партнеру и является источником неонатальной инфекции и 50% всех инфекций новорожденных.

Важной мерой является серологическое обследование партнера, определяющего риск передачи HSV беременной и плоду.

85% случаев инфицирования плода происходят при вагинальных родах

при типичной клинике или бессимптомном выделении вируса.

Характер поражений при внутриутробном заражении плода:

- срок гестации до 14 дней (бластоциста) — гибель эмбриона, самопроизвольное прерывание беременности или формирование системной патологии, схожей с генетическими заболеваниями;
- 15-75 дней (эмбриопатия) — пороки развития, самопроизвольное прерывание беременности;
- 76-180 дней (ранние фетопатии) — развитие генерализованной воспалительной реакции с переходом в фиброзно-склеротические изменения органов. Возможно самопроизвольное прерывание беременности;
- 181 день — до родов (поздние фетопатии) — развитие функциональных, воспалительных поражений (гепатит, энцефалит, пневмония, тромбоцитопения, анемия, гепатоспленомегалия, желтуха, хориоретинит, поражение кожи и задержка внутриутробного развития) [25].

Одним из частых осложнений беременности на фоне герпесвирусной инфекции является невынашивание. При привычном невынашивании HSV выделяется у 67% беременных [4]. В 61% наблюдений выявлены воспалительные процессы в эндометрии различной степени выраженности — от хронического эндометрита до рассеянной, очаговой инфильтрации стромы лимфоидными элементами [20].

Важно для практического врача: у беременных с рецидивирующей герпетической инфекцией отмечается высокий риск развития антифосфолипидного синдрома, приводящего к возникновению ДВС-синдрома, тромбозам в сосудах плаценты, плацентарной дисфункции, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Очень важно для таких беременных своевременно начать непрерывную терапию, направленную на устранение тромбофилических изменений крови [13].

В группе женщин с герпесвирусной инфекцией высок риск развития внутриутробной инфекции: поражаются эндометрий, амнион и хорион. Поражение хориона проявляется органными и дисфункциональными расстройствами у 40% новорожденных.

Исход беременности на фоне герпесвирусной инфекции при общем неблагоприятном завершении имеет различный характер и зависит от срока беременности, когда произошло заражение: в I триместре (до 12 недель) беременность осложняется самопроизвольными абортми, анэмбрионией; во II триместре (13-27 недель) диагностируются аномалии развития плода (3,6%), самопроизвольные аборты (20,1%) [25], несостоявшиеся аборты (5,4%); в III триместре (28-36 недель) — антенатальная гибель плода (10,9%), аномалии развития плода (7,6%), преждевременные роды (7,3%). Смерть новорожденного в первые 7 дней обусловлена гипоксией (14%), асфиксией (4,2%), внутриутробной пневмонией.

Пути передачи HSV плоду:

- трансцервикальный (до 80% в родах, при преждевременном разрыве плодных оболочек);
- трансплацентарный;
- из брюшной полости по трубам;
- передача со спермой во время искусственного оплодотворения.

Продолжение в следующем номере.

Ефективність та безпечність використання із больовим синдромом гінекологічного

Біль належить до найбільш частих скарг, з якими мають справу лікарі різних спеціальностей у своїй повсякденній практиці. За даними ВООЗ, у розвинених країнах світу біль за масштабами свого поширення цілком співставний з пандемією.

Гострий та хронічний біль слід розглядати як найактуальнішу проблему охорони здоров'я. Щороку реєструють близько 64 млн людей, які страждають від болю, пов'язаного з травмою, а ще 20 млн – від болю, зумовленого хірургічними маніпуляціями, причому у багатьох з них спостерігається неконтрольований післяопераційний біль (Jасох А., 1992). Біль – суб'єктивне відчуття, яке хворому нерідко буває важко описати. Проблема ще більше ускладнюється широкою індивідуальною варіабельністю відчуттів. Навіть у одного й того самого пацієнта реакція на больовий подразник може перебувати в широкому діапазоні залежно від ситуації. Значення, яким хворий наділяє біль, може суттєво впливати на ступінь страждання, яке він викликає, та його переносимість (Парфенов В.А., 2009).

Гострий біль – необхідний біологічний пристосовний сигнал (у разі наявності больового досвіду), який, що починається або вже відбувся при можливому пошкодженні. Розвиток гострого болю пов'язаний, як правило, з певними больовими подразненнями поверхневих або глибоких тканин і внутрішніх органів або порушенням функції непосмугованої мускулатури внутрішніх органів без пошкодження тканин. Тривалість гострого болю обмежується часом відновлення пошкоджених тканин або тривалістю дисфункції непосмугової мускулатури. Неврологічними причинами гострого болю можуть бути травматичні, інфекційні, дисметаболічні, запальні та інші пошкодження периферичної і центральної нервової системи, мозкових оболонки, нетривалі невральні або м'язові синдроми (Лысенко Г., 2005).

Гострий біль поділяють на поверхневий, глибокий, вісцеральний та іррадіюючий. Ці види гострого болю розрізняються за суб'єктивними відчуттями, локалізацією, патогенезом і причинами виникнення (Павлова З.В., 2007).

Хронічний біль у клінічній практиці – значно актуальніший стан. Міжнародна асоціація з вивчення болю визначає його як «...біль, який триває довше нормального періоду загоєння» (цей стан може тривати від кількох тижнів до понад шести місяців). До хронічного болю можна віднести і больові стани, що повторюються (невралгії, головний біль різного генезу тощо). Однак головне полягає не стільки в тимчасових відмінностях, скільки в нейрофізіологічних, психологічних і клінічних особливостях, що якісно розрізняються. Справа в тому, що гострий біль – це завжди симптом, а хронічний біль може ставати, по суті, самостійною хворобою. Зрозуміло, що і терапевтична тактика при усуненні гострого або ж хронічного болю має істотні відмінності. Хронічний біль у своїй патофізіологічній основі може мати патологічний процес у соматичній сфері і/або первинну чи вторинну дисфункцію периферичної або центральної нервової системи; крім того, він також може бути викликаний психологічними чинниками (Мамчур В.Й., 2007).

Що стосується жінок, то для них найбільш актуальним є **хронічний тазовий больовий синдром (ХТБС)**, який є досить поширеною проблемою в розвинених країнах. В останньому дослідженні, проведеному в США, яке включало 5263 жінки працездатного віку (від 18 до 50 років), у 14,7% спостерігався хронічний тазовий біль. 50% із них скаржилися на тимчасову непрацездатність і 45% – на зниження продуктивності праці. У США 10% звернень до гінеколога пов'язані з ХТБС. Вартість лікування пацієнтів з ХТБС у США становить 881,5 млн доларів на рік. За даними D. Nough, W. Pawlina, в 1996 році у США близько 12,5 млн жінок звернулися за медичною допомогою зі скаргами на хронічний біль у ділянці таза.

Причинами цього больового синдрому можуть бути різні запальні процеси в органах малого таза, постзапальні або післяопераційні спайкові процеси, судинна патологія, травматичні пошкодження в ділянці малого таза, вертеброгенні причини. Однак існує велика група пацієнтів з болями в ано-куприковій ділянці, промежині, статевих органах, у яких не вдається виявити причину болю (інфекційно-запальна, вісцеральна або інша). З огляду на те що хронічний біль у ділянці малого таза за впливом на психічну сферу пацієнта співставний з інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, виразковим колітом і перевершує зубний і вушний біль, це є великою проблемою. Майже у 20% хворих цієї групи в анамнезі спостерігалися суїцидальні спроби або думки (Heinberg L.J., Fisher B.J., Wesselmann U., 2004).

Слід особливо наголосити, що 12% гістеректомій у США, за даними Національного інституту здоров'я, виконуються у зв'язку з больовим синдромом у ділянці малого таза, у 25% з них оперативне втручання не забезпечує купірування больового синдрому.

Незважаючи на доведеність важливої ролі нейрогенного і міофасціального механізмів у розвитку ХТБС, до цього часу не розроблено єдиного діагностичного алгоритму для ХТБС, викликаного зазначеними процесами. Крім того, не існує єдиного підходу до знеболювальної фармакотерапії ХТБС.

Під час розробки плану фармакотерапії болю слід виходити з кількох ключових принципів:

- принцип індивідуального підходу (доза, спосіб введення, лікарську форму необхідно призначати індивідуально з урахуванням інтенсивності болю й контролю прояву можливих побічних ефектів);
- принцип «сходів», або ступеневе знеболювання (якщо ефективність препарату знижується, то слід переходити до призначення більш сильного анальгетика);
- принцип своєчасності введення (інтервал між введеннями лікарських засобів необхідно визначати відповідно до ступеня тяжкості болю і фармакокінетичних особливостей дії препарату та його лікарської форми; препарат слід вводити регулярно для того, щоб запобігти появі болю, а не усувати його після виникнення);
- принцип адекватного способу введення (перевагу слід надавати пероральному прийому препарату (Нефедов А.А., 2012; Павленко С.С., 2008).

Існують такі правила призначення анальгетиків (Барінов А.Н., 2008):

- слід уникати одночасного використання декількох препаратів, що належать до однієї групи;
- у разі відсутності терапевтичного ефекту від застосування будь-якого анальгетика необхідно збільшити його дозу або перейти до використання більш сильного засобу;

- іноді для посилення анальгетичного ефекту застосовують комбінацію наркотичних та ненаркотичних анальгетичних препаратів;

- не слід призначати хворим, які страждають на хронічний біль, препарати «на вимогу», оскільки такий підхід пов'язаний з необхідністю використання значної кількості лікарських засобів і має негативний психологічний ефект;

- під час лікування анальгетиками слід одночасно приділяти увагу попередженню розвитку й терапії можливих побічних проявів обраних препаратів.

Терапія болю ґрунтується на застосуванні чотирьох основних класів препаратів: опіатів, НПЗП, протистих і комбінованих анальгетиків (Зайцева О.В., 2007). Для усунення вираженого больового синдрому використовують опіатні анальгетики: морфіну гідрохлорид, бупренорфін, буторфанол, меперидин, налбуфін та ін. Для консервативного лікування больових синдромів широко застосовують трамадол. Препарат належить до категорії неселективних агоністів опіоїдних μ -, κ - і δ - рецепторів у ЦНС з найбільшою спорідненістю до μ -рецепторів, проте слабшою, ніж у морфіну. Тому в дозах, що рекомендуються в інструкції, препарат не призводить до пригнічення дихання і кровообігу, порушення моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і сечовивідних шляхів, а при тривалому використанні не викликає пригнічення дихання, кровообігу і не призводить до розвитку лікарської залеж-

ності. Крім того, трамадол посилює процеси зворотного захоплення норадреналіну і активує вивільнення серотоніну, завдяки чому порушується передача больових імпульсів у драглисту субстанцію спинного мозку. Згідно з критеріями ВООЗ про триступінчасту терапію болю препарат знаходиться на другому ступені і є особливо ефективним для усунення помірного і сильного болю різного генезу (у т.ч. при злоякісних пухлинах, гострому інфаркті міокарда, невралгіях, травмах).

Для лікування хронічних больових синдромів у якості препаратів першого ряду застосовують трициклічні антидепресанти, серед яких найбільшого поширення набув неселективний інгібітор зворотного захоплення моноамінів амітриптілін. Препаратами наступного ряду є антиконвульсанти, ГАМК-агоністи: похідні вальпроєвої кислоти, габапентин, ламотриджин тощо (Барінов А.Н., 2008). Використання анксиолітиків – похідних феногіазину потенціює дію опіатів; бензодіазепіни сприяють міорелаксації (Воробєва О.В., 2007; Пахомова І.Г., 2009).

Нестероїдні протизапальні засоби – одна з найчастіше застосовуваних груп лікарських препаратів. Популярність НПЗП пояснюється тим, що вони мають протизапальний, анальгетичний і жарознижувальний ефект (табл.) (Осипова Н.А., 2006; Насонов Е.Л., 2002).

Незважаючи на багаторічний досвід використання НПЗП, під час індивідуального підбору препарату лікар зазнає певних труднощів, пов'язаних як з широким асортиментом лікарських засобів, так і з істотним коливанням ефективності одного й того самого препарату в окремих пацієнтів зі схожою формою захворювання (Дзюк Г.В., 1999; Мамчур В.Й., 2012). Проте одним з головних орієнтирів у виборі оптимального НПЗП є індивідуальна інтенсивність больових відчуттів і прогнозована тривалість застосування НПЗП (Макаренко О.В., 2006; Лила А.М., 2009);

Таблиця. Класифікація НПЗП (Насонов Е.Л. і співавт., 2000; з доповненнями)

I. Похідні кислот: 1. Арилкарбоніві кислоти A. Саліцилова кислота: <ul style="list-style-type: none"> • аспірин • дифлунісал • трисаліцилат • бенорилат • саліцилат натрію 	Б. Антранілова кислота (фенамати): <ul style="list-style-type: none"> • флуфенамова кислота • мекфенамова кислота • меклофенамова кислота • ніфлумова кислота
2. Арилалканові кислоти A. Арилоцтова кислота: <ul style="list-style-type: none"> • диклофенак • фенклофенак • алклофенак • фентіазак 	Б. Арилпропіонова кислота: <ul style="list-style-type: none"> • ібупрофен • флурбіпрофен • кетопрофен • напроксен • оксапрозин • фенопрофен • фенбуфен • супрофен • індопрофен • тіапрофенова кислота • беноксапрофен • пірпрофен
B. Гетероарилоцтова кислота: <ul style="list-style-type: none"> • толметин • зомепірак • клоперак • кеторолак триметамол 	Г. Індол/інденоцтові кислоти: <ul style="list-style-type: none"> • індометацин • суліндак • етодолак • ацетеметацин
Енолікова кислота A. Піразолідиндіони: <ul style="list-style-type: none"> • фенілбутазон • оксифенілбутазон • азапропазон • фенпропазон 	Б. Оксиками: <ul style="list-style-type: none"> • піроксикам • ізоксикам • судоксикам • теносикам • мелоксикам Коксиди <ul style="list-style-type: none"> • цефексикам • рофексикам • парекоксикам • вальдекоксикам

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Кетопрофену у пацієнтів походження

Нефьодов О.О., 2011). Порівняльні дослідження ефективності НПЗП досить численні (Beaulieu A., 2008; Dimmen S., 2009; Sanna V., 2009; Beiche F., 2006). Проте у зв'язку з дозозалежністю ефектів НПЗП, застосуванням їх на різних клінічних моделях, відсутністю єдиного стандарту оцінки ефективності завдання ранжирування НПЗП за вираженістю анальгетичного ефекту вкрай складне. Загалом для більшості препаратів цього класу простежується тенденція до переважання протизапального ефекту при призначенні високих доз і анальгетичного – у разі прийому низьких (Wallace J.L., 1999; Dimmen S., 2009).

Неселективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ-1 + ЦОГ-2 + ЦОГ-3) неоднаково впливають на ці типи ферменту. ЦОГ-1 більшою мірою пригнічують ацетилсаліцилова кислота, індометацин, меншою – ібупрофен, піроксикам і мефенамова кислота. Приблизно однаково інгібують обидва типи циклооксигенази диклофенак натрію, кетопрофен і напроксен. Очевидно, що чим більшим є інгібування ЦОГ-1, тим частіше виникають побічні явища (виразка слизової оболонки шлунка і кровотечі; несприятливий вплив на функцію нирок: зменшується клубочкова фільтрація, знижується екскреція іонів натрію і води) (Рябкова А., 2004; Hippisley-Cox J., 2007).

Впроваджені в клінічну практику в останні роки селективні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, рофекоксиб, целекоксиб, етодолак, німесулід, еторікоксиб) демонструють високу безпеку. При загальній позитивній оцінці ефективності селективних НПЗП більшість дослідників не можуть відповісти на питання: чи кращі вони, ніж традиційні НПЗП? За даними деяких клінічних і експериментальних досліджень, ці препарати менш ефективні, ніж звичайні НПЗП, за даними інших – їх ефективність співставна (Nohse K., 2009; Harris R., 2007; Насонов В.А., 2002).

НПЗП, які найчастіше і найбільш тривало використовуються в клініці, з певною часткою ймовірності можуть бути ранжировані на підставі аналітичних узагальнень різних досліджень, опосередковано пов'язаних один з одним за окремими препаратами. Вважається, що найбільш високу анальгетичну активність після кеторолаку мають похідні пропіонової кислоти (флурбіпрофен, ібупрофен, кетопрофен, напроксен) (Mamchur V.I., 2011). У свою чергу, серед похідних пропіонової кислоти за анальгетичною активністю лідирує кетопрофен (Зарецька І., 2007; Кукушкін М.Л., 2004). **Високий анальгетичний ефект кетопрофену зумовлений здатністю швидко проникати через гематоенцефалічний бар'єр завдяки високій жиророзчинності, селективно блокувати NMDA-рецептори, контролювати рівень нейротрансмітерів (серотонін), зменшувати вироблення субстанції Р** (Воробьева О.В., 2003; Насонов Е.Л., 1996; World Congress on pain, 2002).

За даними клінічних та експериментальних досліджень, застосування НПЗП (у тому числі кетопрофену) після хірургічних операцій дозволяє знизити інтенсивність болю і зменшити потребу в опіоїдних анальгетиках на 25-70% (Осіпова Н.А., 2001). Це послугувало підставою для розробки концепції так званої збалансованої анальгезії, заснованої на використанні опіоїдів та НПЗП (Kehler H., Dahl J.B., 1993). **Кетопрофен характери-**

зується швидким і потужним анальгетичним ефектом, співставним з опіоїдним, у зв'язку з чим виправданим є його застосування в хірургічній практиці при підготовці до операції і в післяопераційний період.

Запалення є невід'ємною складовою будь-якого патологічного процесу, що розвивається в організмі людини. Патогенез найсерйозніших захворювань людини (прогресування атеросклерозу, пухлинний ріст, деструкція тканин суглоба при хронічній ревматологічній патології тощо) тісно пов'язаний з локальною і системною запальною реакцією, що супроводжується викидом біологічно активних речовин, активацією імункомпетентних клітин і проліферацією мезенхімальної тканини (Насонов Е.Л., 2000; Чичасова Н.В., 2006).

Значення протизапальних властивостей НПЗП у зменшенні болю зумовлене також і власне механічними чинниками. Із зменшенням набряку, інфільтрації тканин знижується тиск на рецепторні закінчення, що сприяє послабленню больових відчуттів (Schweitzer A., 2009; Насонов Е.Л., 2002). **За протизапальними властивостями ненаркотичні анальгетики можна розташувати в ряду: диклофенак натрію → індометацин = кетопрофен = ібупрофен → напроксен = мелоксикам = целекоксиб = німесулід → ацетилсаліцилова кислота.**

В акушерстві та гінекології НПЗП застосовують у терапії дисменореї, післяопераційного та післяопераційного болю.

На сьогодні більшість дослідників пов'язують виникнення первинної дисменореї з високим рівнем простагландинів у менструальному ендометрії. Основним принципом лікування первинної дисменореї є терапія, спрямована на нормалізацію менструального циклу і зниження рівня простагландинів. НПЗП (у тому числі кетопрофен) поряд з оральними контрацептивами є основними

засобами лікування первинної дисменореї (Тихомиров А.Л., 2003).

За даними М. Potgius і співавт. (1993), введення кетопрофену (200 мг/добу внутрішньовенно) дозволяє на 40% знизити потребу в опіоїдах після операції кесаревого розтину.

Патогенетично виправданим у терапії хворих з первинною дисменореєю є призначення НПЗП. Особливо вони показані у молодих жінок, які не бажають використовувати пероральні протизапальні засоби для лікування первинної дисменореї, і в тих випадках, коли ці препарати протипоказані.

Найбільш поширеними препаратами цієї групи є індометацин, мефенамова кислота, кетопрофен, напроксен та ін. (Межевитинова Е.А., 2000; Уварова Е.В., 2005; Marjoribanks J., Proctor M.L., 2003; Rarkin A.J., 1995). Побічні ефекти лікарських засобів пов'язані переважно з ШКТ. Блокуючи синтез простагландинів, препарати діють на основний механізм виникнення болю. Ці препарати самі чинять анальгетичну дію, і доцільність їх застосування протягом перших 48-72 год після початку менструації визначається тим, що, як показали дослідники, простагландини виділяються в менструальну рідину в максимальних кількостях у перші 48 год менструації. Зазвичай ці засоби призначають перорально з першого дня менструального циклу до повного припинення болю. **Ефективність НПЗП становить 77-80%. Загальноприйнятим є застосування цих препаратів за 2-3 дні до появи симптомів (профілактична схема) або при виникненні болю (симптоматична схема).** Тривалість прийому препарату з метою лікування дисменореї зазвичай не перевищує 7 днів.

Результати клінічних досліджень свідчать про хорошу переносимість кетопрофену як при короткочасному, так і тривалому використанні.

Під час аналізу результатів застосування кетопрофену (200 мг/добу протягом 1 міс) у 19 800 хворих відмінну переносимість препарату було зареєстровано в 60,8% випадків, а погану – тільки у 5,1% пацієнтів. Загалом побічні ефекти спостерігалися в 15,3% випадків, але переривання лікування знадобилося тільки у 4,5% хворих. **Заслугує на увагу те, що загальна частота побічних ефектів у осіб похилого віку була така сама, як і у пацієнтів молодого віку.**

Згідно з результатами багатоцентрового дослідження ефективності та безпеки кетопрофену у 823 хворих протягом року, до кінця дослідження 63,3% пацієнтів продовжували приймати препарат. При цьому ураження ШКТ спостерігалися тільки у 1,7% хворих, тобто їх частота була нижчою, ніж на тлі прийому інших неселективних НПЗП (2-4%). У жодного пацієнта не зареєстровано інших тяжких побічних ефектів, що характерні для НПЗП (гепатит, порушення кровотворення, синдром Лайелла, синдром Стівенса-Джонсона), або летальних наслідків (Schattenkirchner M., 1991).

Зовсім недавно було показано, що у хворих з анкілозивним спондилітом частота симптоматичних побічних ефектів на тлі терапії кетопрофеном така сама, як і при лікуванні селективним інгібітором ЦОГ-2 целекоксибом (Dougados M., 2006). За даними російських дослідників (Чичасова Н.В. і співавт., 2004), отриманими за період спостереження з 1994 по 2003 рік, частота виразкоутворення при терапії кетопрофеном співставна з такою на тлі лікування целекоксибом і значно нижча, ніж при застосуванні інших неселективних НПЗП.

Безпеку використання кетопрофену вивчали у великих європейських мультицентрових дослідженнях: два з них виконано в Німеччині (12 509 і 41 116 пацієнтів) і одне – у Франції (10 699 хворих). Зазначено, що **при застосуванні супозиторіїв частота серйозних небажаних явищ з боку ШКТ становила 0,09%, а при використанні капсул – 0,07% (Avoacas V. і співавт., 1988).**

Безпека кетопрофену підтверджується даними Комітету з контролю за безпекою препаратів у Великій Британії (1986) і в США (1997).

Поряд з цим отримано численні дані мультицентрових досліджень, що підтверджують високу безпеку кетопрофену, у тому числі при тривалому застосуванні у літніх хворих.

Таким чином, за останні десятиліття накопичено величезний досвід застосування кетопрофену, який завдяки своїм унікальним властивостям і здатності чинити центральний анальгетичний ефект є більш ефективним безпечним і протизапальним засобом, ніж багато інших НПЗП.

3-16-KET-PEU-0614



Кетонал®

кетопрофен

ПОТУЖНИЙ АНАЛЬГЕТИК З НИЗЬКИМ РИЗИКОМ УСКЛАДНЕНЬ!

ВИРОБНИК
leik
a Sandoz company

* Legard E. Aceclofenac in the management of inflammatory pain, Expert Opin Pharmacother 2004; 5 (6): 1347-57

3-16-KET-PEU-0614
Відлущіть за рецептом. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Лікарські засоби мають побічні реакції. Для докладної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування препарату. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представнику заявника за адресою/телефоном: 03680, Київ, вул. Амосова, 12, (044) 495-28-66 www.sandoz.ua
PL MUA/8325/03/02, UA/8325/01/01, UA/8325/03/01, UA/8325/04/01, UA/8325/06/01, PL UA/8325/02/01

SANDOZ
a Novartis company

Податок на додану вартість на імпортовані медикаменти. Реімбурсація ліків

Вступ

Країни, у якій ми жили з 1991 року, більше не буде. Україна остаточно вичерпала інституції, які їй дісталися у спадок від колишнього СРСР, і змушена створювати власні.

Процеси змін будуть торкатися всіх сфер нашого життя, у тому числі медичної. Хотілося б, щоб це були процеси власного творення, а не чергові спроби копіювання чужих практик, які намагаються загорнути в упаковку інституційного донорства, покладаючись на асоціацію з Європейським Союзом і приховуючи власну безпорадність.

Якість перетворень у медицині значною мірою залежатиме не лише від активності медичної спільноти, а й від розуміння багатьох речей, які мало пов'язані або взагалі не пов'язані з лікарською практикою, проте є системоутворювальними в організації медичної діяльності, а значить, потребують базового розуміння всіма без винятку працівниками системи надання медичної допомоги. Це важливо усвідомлювати, оскільки єдиного центру єдино правильних рішень, як це було в СРСР, в Україні більше не буде.

Вульгарні спрощення, які замінили якісні узагальнення, підміна понять, нерозуміння природи речей є своєрідними вірусами свідомості, які підкорюють розум і ведуть нас хибним шляхом.

Цим текстом мені хотілося б почати серію публікацій під назвою «Популярна вірусологія». У них мова піде про різного роду спрощені або спотворені розуміння певних категорій, які так чи інакше стосуються медичної сфери й активно використовуються у впровадженні різних реформ. Ці реформи жодним чином не вирішують існуючих проблем і фактично самі стають проблемами, доповнюючи перелік існуючих.

У першому дописі йтиметься про доцільність введення податку на додану вартість (ПДВ) на імпорт фармацевтичних препаратів та медичних виробів, а також про реімбурсацію ліків – ще одну ініціативу, яка до певної міри пов'язана з введенням ПДВ. Аббревіатура ПДВ уже давно втратила будь-який сенс та перетворилася на знак чи символ. Цілком імовірно, що така сама доля чекає на слово «реімбурсація».

ПДВ на ліки: історія питання в Україні

Ідея введення ПДВ на імпортовані лікарські засоби не є новою, а спроби його запровадження протягом останніх років здійснювалися з певною періодичністю. Останню ініціативу було зафіксовано 2 липня 2013 року, коли народні депутати від Партії регіонів Віталій Хомутинник і Тетяна Бахтеева запропонували парламенту ввести ПДВ зі ставкою 7% на операції з постачання та імпорту лікарських засобів і товарів медичного призначення, подавши законопроект № 2475а на розгляд до Верховної Ради України, який вкотре так і не знайшов підтримки в законодавчому органі країни.

Як це не дивно, але путівку в життя ця сумнівна з точки зору справедливості

законодавча норма отримала в постреволюційній Україні 27 березня 2014 р. у рамках прийнятого Закону України з промовистою назвою «Про запобігання фінансової катастрофи та створення передумов для економічного зростання в Україні» (№ 1166-VII), ввівши де-факто ставку ПДВ на імпортовані ліки в розмірі 20%. 10 квітня урядовий законопроект «Про внесення змін до Податкового кодексу України та деяких інших законодавчих актів України щодо усунення окремих неузгодженостей норм законодавства» (№ 4645) відновив «справедливість», зменшивши ПДВ до обіцяних 7%.

Традиційно ідеологи будь-яких законодавчих ініціатив у нашій країні пояснювали свої кроки зарубіжним досвідом. Обґрунтування необхідності введення ПДВ на імпортовані ліки не стало винятком. Як повідомляє прес-служба народного депутата України Тетяни Бахтеевої, перш ніж виступити з такою пропозицією, протягом більш як двох років профільним комітетом ВРУ вивчався досвід європейських країн, аналізувалися можливості введення ПДВ на імпортовані ліки в Україні і передбачувалися наслідки такого кроку. Про правильність обраного шляху має свідчити той факт, що майже в усіх країнах Європи практика оподаткування ПДВ поширюється на фармацевтичні препарати та виробники медичного призначення. Так, ставка цього податку на операції з поставок імпортованих фармацевтичних препаратів становить: у Польщі – 7%, у Румунії – 9%, у Росії, Латвії, Італії, Словаччині, Чехії – 10%, у Німеччині – 19%, у Болгарії – 20%, у Данії та Норвегії – 25%. Крім того, у країнах-членах ЄС спостерігається тенденція до поступового підвищення стандартної ставки ПДВ.

Прихильники впровадження ПДВ також зазначають, що збільшення імпорту ліків від цього податку не сприяло їх здешевленню на внутрішньому ринку, а тільки збільшило прибутки імпортерів і реалізаторів. Незважаючи на відсутність ПДВ на ліки, ми маємо ціни вищі, ніж у тих країнах, де ПДВ становить 25%.

Введення цього податку дозволить забезпечити надходження до бюджету 2,5 млрд грн щорічно, що, мабуть, і стало головною причиною голосування за цей закон. Крім наповнення державного бюджету, такий крок має стримати зростання цін на імпортовані препарати, які опиняться в менш вигідному становищі порівняно з більш дешевими вітчизняними ліками.

Але найголовніше! Вважається, що відсутність ПДВ приховує реальну вартість ліків при перетині митного кордону. Введення цього податку змусить імпортерів мінімізувати митну вартість медикаментів, оскільки це зменшить податкові зобов'язання. Як зазначає голова Комітету з питань охорони здоров'я Верховної Ради України, після введення ПДВ нам буде відомо реальна вартість препаратів, що створить умови для добросовісної конкуренції, поставить у рівні умови імпортерів і вітчизняних виробників ліків.

Довгий перелік «плейотропних» ефектів від введення ПДВ відображає високу

вмотивованість лобістів цього закону, і якби не результативне голосування в березні 2014 р., то, цілком імовірно, світова економічна наука дізналася б ще дуже багато цікавого про потенціал доданої вартості, розкритий українськими вченими.

ПДВ: філософія податку

Щоб розібратися в цьому складному питанні, необхідно осмислити філософію цього податку, його природу та сутність.

У світі визнається лише два види доходів: доходи фізичних осіб і доходи юридичних осіб. Ці доходи і є об'єктами відповідного оподаткування. Існує ще один об'єкт оподаткування, який можна чітко визначити: додана вартість. Усі інші податки безоб'єктні, а тому їх існування з позиції справедливості й чесності взаємин є «неправильними».

Окрім того, у світі широко використовують непрямі податки – це податки на товари й послуги, що встановлюються у вигляді надбавки до ціни або тарифу, оплачуються покупцями (!) при купівлі товарів та отриманні послуг, а в бюджет вносяться продавцями чи, рідше, виробниками цих товарів і послуг.

Непрямими податками є податки на продаж (у тому числі цінних паперів), з обігу, на переказ коштів за кордон, на дарування й успадкування, на передачу власності, на монополне право та привілеї, а також на «королеву економіку» додану вартість.

Практика оподаткування використовує кілька видів непрямих податків – універсальні та специфічні акцизи, а також мито. ПДВ є універсальним акцизом, який у процесі еволюції витіснив податок з обороту й податок з продажу.

Першим описав механізм дії ПДВ французький спеціаліст Моріс Лоре у 1954 р. Він обґрунтував переваги ПДВ перед іншими універсальними акцизами – податком з обороту і податком з продажу. У 1967 р. ПДВ вперше запроваджується в Данії, у 1968 р. – у Франції та Німеччині, у 1969 р. – у Нідерландах і Швеції. На сьогодні ПДВ стягується у 140 країнах світу. Серед розвинених країн ПДВ немає лише у США та Японії, де стягується податок з продажів.

В Україні ПДВ – найбільш значний за обсягом з усіх податків, які надходять до Державного бюджету. Так, він становить близько 40% від загальних доходів держбюджету – це найбільше за обсягом джерело доходів держави.

Таким чином, важливо зрозуміти деякі прості речі (як свідчить практика, вони усвідомлюються найгірше).

1. ПДВ – непрямий податок, який не включається до витрат підприємства і не сплачується за рахунок прибутку.

2. ПДВ не включається до ціни реалізації, а встановлюється понад ціну реалізації.

3. Платником ПДВ виступає покупець продукції (!), у нашому випадку пацієнт.

4. Продавець виступає як стягувач податку – посередник між платником та державою або, іншими словами, «податковий агент». Імпортер не є платником ПДВ – він допомагає державі наповнювати бюджет, передаючи стягнуті кошти з кінцевого споживача.

Далі – більше. Об'єктом оподаткування насправді є не додана вартість (!), а операції з продажу товарів (робіт, послуг). Операції з продажу далеко не завжди дорівнюють доданій вартості. Тобто, ми маємо справу з підміною понять: під об'єктом оподаткування насправді розуміється база обчислення, що дає право вважати цей податок не лише непрямим, а й безоб'єктним.

В Україні закон про ПДВ «ганяється» за податками і не контролює власне додану вартість. З цієї причини порівняння ставок ПДВ з такими у країнах Західної Європи є не зовсім коректним, оскільки там оподатковується саме додана вартість. Ставки ПДВ у 20% в Україні і, при цьому, в Австрії не є порівнюваними величинами.

Чому, власне, світ пішов шляхом впровадження непрямих податків? Відповідь на це запитання полягає у протистоянні між платниками податків і їх збирачами. Усім відомо, що ставка податку на прибуток (прямий податок) понад 35% «убиває» будь-яку ініціативу до підприємницької діяльності. Головною «цінністю» непрямих податків є їх прихованість від усвідомлення. Так, переважна більшість людей не усвідомлюють, що саме вони є платниками ПДВ та різних акцизів. Фактично верхня планка ставок на непрямі податки знаходиться поза межею «добра і зла», визначається монополно державою без згоди громадян (вона не потрібна, оскільки не викликає ніяких емоцій) і обмежується купівельною спроможністю населення. Прикладом може слугувати введення ПДВ на імпортовані ліки в Україні. Якщо податкова ставка в 7% дає 2,5 млрд доходу в бюджет, то чому не залишити ставку у 20%, збільшивши доходи до бюджету від імпортованих ліків утричі і врятувати нашу країну від фінансової катастрофи, як це планується відповідним законом? А саме тому, що цього не дозволяє купівельна спроможність населення. Окрім того, прямий податок на прибуток є ефективним лише в детінізованих економіках, де систему можна контролювати на «вході» (наприклад, США); у тінізованих економіках система контролюється на «виході» за допомогою непрямих податків.

ПДВ на імпорт

У ситуації з імпортом медикаментів ПДВ використовується країнами для захисту вітчизняного ринку. Разом із ввізним митом ПДВ збільшує кінцеву ціну на лікарський препарат і робить його менш конкурентоздатним. Це абсолютно виправдано, якщо на ринку країни представлені вітчизняні аналоги лікарського засобу, які за своєю якістю не поступаються (або навіть є більш якісними) імпорту. І зовсім інша справа, якщо на ринку відсутні якісні вітчизняні аналоги або їх немає у принципі. Така дія просто зумовлюватиме максимальне зростання цін без втрати кількості споживачів товару і може розцінюватися як негуманна. Тому не слід дивуватися, що країни з потужним фармацевтичним виробництвом обкладають імпортовані медикаменти ПДВ – стимулюючи конкуренцію, вони захищають свій ринок. Не випадково ставка податку в Польщі (7%) відрізняється від такої в Німеччині (19%). Хоча, як бачимо, це не є закономірністю. У будь-якому разі очікувати зменшення цін на лікарські засоби внаслідок введення податку, призначеного для їх подорожчання, – безперспективно.

У цьому контексті треба зазначити, що висока вартість імпортованих медикаментів пояснюється універсальними законами економіки: монополізацією фармацевтичного ринку і картельною змовою. Усі зусилля, спрямовані на здешевлення ліків, без вирішення цих проблем будуть марними. Багато аналітиків стверджують, що ціни на препарати після введення ПДВ можуть не змінитися щодо тих позицій, де монополістами досягнуто верхньої планки в підвищенні цін. У такому разі їм

“ Переважна більшість людей не усвідомлюють, що саме вони є платниками ПДВ та різних акцизів. Фактично верхня планка ставок на непрямі податки знаходиться поза межею «добра і зла», визначається монополно державою без згоди громадян (вона не потрібна, оскільки не викликає ніяких емоцій) і обмежується купівельною спроможністю населення. ”



насправді доведеться поділитися з державою прибутками на суму введеної ставки ПДВ. Проте не слід забувати, що ціни на фармацевтичному ринку формуються не лише співвідношенням попиту і пропозиції, а й безвихіддю для пацієнта, що дасть можливість імпортерам виконати функцію «податкового агента», переклавши податкові зобов'язання на плечі громадян, нічого при цьому не втративши.

Держава як джерело доданої вартості

У випадку з імпортованими медикаментами також важливо розуміти, що першим джерелом створення доданої вартості після потрапляння ліків на митну територію України є сама держава, яка обкладає імпортований товар ввізним митом. При ввезенні юридичними особами на територію України лікарських засобів у митному режимі імпорту сплачується ВВІЗНЕ МИТО на загальних умовах відповідно до ч. 1 ст. 286 Митного кодексу України за ставками, визначеними Законом України «Про Митний тариф України».

Не менш важливо розуміти, яким чином держава трактує додану вартість. Наприклад, додана вартість для всіх акцизних товарів обраховується за формулою: $\text{ПДВ} = (\text{М} + \text{З} + \text{В} + \text{А}) \times \text{П} : 100$, де М – митна вартість; З – митні збори; В – ввізне мито; А – акцизний збір; П – ставка ПДВ 20%.

Для непідакцизних товарів: $\text{ПДВ} = (\text{М} + \text{З} + \text{В}) \times \text{П} : 100$, де М – митна вартість; З – митні збори; В – ввізне мито; П – ставка ПДВ 20%.

Таким чином, держава не просто сама створює додану вартість у вигляді ввізного мита, яку потім обкладає ставкою податку, а й (увага!) оподатковує митну вартість товару, приймаючи її по факту в повному обсязі за додану вартість, що є, м'яко кажучи, не коректним. Тобто, чим більше доданої вартості створить держава, виробник чи торговельний посередник, тим більшу суму заплатити кінцевий споживач. Така формула зайвий раз свідчить, що термін «додана вартість» використовується лише як ширма і ніякого стосунку до неї не має.

Сподівання на те, що введення ПДВ створить умови для добросовісної конкуренції, поставити у рівні умови імпортерів і вітчизняних виробників ліків, можна просто залишити без коментарів.

З вищевикладеного стає очевидним, що вирішення проблемних питань, які виникли з введенням ПДВ, може починатися з освітніх програм, які допоможуть замінити понятійний апарат та дефініції. Проте на запровадження ПДВ необхідно подивитися значно ширше. Фактично це є моментом істини, який дасть відповідь на запитання, чи наша держава й надалі вирішуватиме свої проблеми за рахунок бідних, продукуючи невігластво й експлуатуючи необізнаність, чи стане на шлях справедливості і чесних взаємин зі своїми громадянами.

Реімбурсація

У контексті обговорюваної проблеми не можна не торкнутися питання реімбурсації – часткового відшкодування

третьою стороною видатків на придбання населенням медичних препаратів.

З одного боку, противники введення ПДВ на імпортовані ліки зазначають, що в умовах відсутності відшкодування вартості ліків упровадження цього фіскального податку негативно позначиться на доступності медичних препаратів. Україна залишається єдиною європейською країною, де не запроваджено механізм реімбурсації (компенсації) амбулаторного споживання лікарських засобів на загальнодержавному рівні. З іншого боку, прихильники введення ПДВ розглядають очікувані надходження до бюджету як імовірне джерело реімбурсації.

Для початку слід зрозуміти, що реімбурсація ліків – це похідне страхової медицини та ринкових відносин. Майже в усіх європейських країнах діють закони про обов'язкове медичне страхування, що й дає змогу застосовувати ефективні механізми відшкодування вартості ліків. В українській бюджетній медицині існують інші механізми забезпечення доступності ліків, які не використовуються через брак коштів.

Очевидно, що ПДВ на імпортовані медикаменти є не дуже вдалим джерелом реімбурсації ліків амбулаторним хворим. Розуміючи механізм дії ПДВ, не можна залишити поза увагою той факт, що спочатку ми збираємо гроші з пацієнтів, а потім їх роздаємо. Такий механізм виглядає досить сумнівним з точки зору справедливості, навіть якщо припустити, що пацієнти з еректильною дисфункцією фінансуватимуть осіб жіночої статі з артеріальною гіпертензією.

Наразі всі програми з реімбурсації ліків з огляду на нинішні медико-правові та фармакоеконімічні відносини мають бути спрямовані на когорти пацієнтів з високою мотивацією до амбулаторного лікування (не потрібно перевіряти факт лікування; наприклад, хворі на цукровий діабет) препаратами з доведеною ефективністю. Сьогодні спроби розширити напрями фінансової підтримки амбулаторних хворих дуже нагадують протекціоністські дії на користь певних вітчизняних фармацевтичних виробників. Загалом кожна країна реалізує власну медичну політику, спираючись на наявні ресурси та механізми. Одним із таких механізмів є економічна суб'єктність державного медичного сектора, який володіє відповідною матеріально-технічною базою. До того ж треба розуміти, що держава як суб'єкт економічних відносин має суттєві переваги перед іншими операторами ринку у вигляді владних повноважень. Вона може виступити імпортером ліків з необхідних позицій, реалізувавши їх через мережі комунальних аптек з мінімальною націнкою, повідомивши в такий спосіб громадянам реальну вартість імпортованих медичних препаратів при ввезенні їх на митну територію України. І для цього не потрібно вводити ПДВ на ліки та шукати джерела для реімбурсації. Ураховуючи те, що ціни на деякі медикаменти завищені в 4 рази, такі зусилля не залишаться не поміченими.

Шеф-редактор тематичного номеру
Анатолій Якименко



Н.П. Ціп, д.м.н., відділ онкогінекології Національного інституту раку, м. Київ

Профілактика злоякісних трофобластичних пухлин, ініційованих міхуровим заносом

Трофобластична хвороба вагітності – збірне поняття, що включає групу доброякісних і злоякісних новоутворень трофобласту. Захворювання належить до рідкісних пухлин (1-2,5% серед злоякісних новоутворень жіночих статевих органів) і розвивається переважно у жінок дітородного віку. Найчастішою формою трофобластичних пухлин є міхуровий занос (МЗ).

Ще в IV ст. до н.е. міхурову вагітність описав Гіппократ, називаючи її водяною мати. Уперше термін «міхуровий занос» використав W. Smellie у 1700 р. До пухлинних захворювань МЗ віднесений лише в 1947 р. на підставі результатів 200 спостережень А. Hertig і W. Sheldon.

МЗ – спорадичне захворювання, проте описані випадки сімейного повного МЗ, асоційовані з раніше невідомим видом місенс-мутації гена NLRP7, локалізованого в хромосомі 19q.

Спроба охарактеризувати захворюваність на МЗ пов'язана з певними труднощами. Проблема накопичення достовірних епідеміологічних даних може бути пов'язана з відсутністю узгодженості в описі клінічних випадків, неадекватній характеристиці категорій населення, що знаходяться в групі ризику, недостатній кількості якісно відібраних контрольних груп, рідкісності даного захворювання. Проте найбільша проблема всіх європейських країн, у тому числі й України, – відсутність централізованих баз даних, що не дозволяє оцінити значимість проблеми в країні та вчасно діагностувати злоякісні трофобластичні пухлини, ініційовані МЗ.

Значимі популяційні дослідження говорять про те, що в більшості країн Європи та Північної Америки реєструється один і менше випадок МЗ на 1000 вагітностей.

Для оцінки епідеміологічної ситуації щодо МЗ у нашій країні Українським центром з діагностики та лікування трофобластичних пухлин, що працює на базі Національного інституту раку, за сприяння Центру медичної статистики МОЗ України була зібрана інформація з регіонів про кількість випадків МЗ в Україні у 2009 р. Для підрахунку кількості випадків МЗ на 1000 вагітностей в державі та по областях використовувалися дані, представлені в статистично-аналітичному довіднику Центру медичної статистики.

Проведений аналіз показав, що частота МЗ в Україні становить 0,34 на 1000 вагітностей і коливається на різних адміністративних територіях, досягаючи максимального значення 0,98 на 1000 вагітностей (рис. 2).

Як видно з рисунку 2, найвища частота МЗ зареєстрована у Волинській, Сумській, Житомирській, Полтавській, Івано-Франківській областях. Причому у Волинській (0,98) і Сумській (0,95)

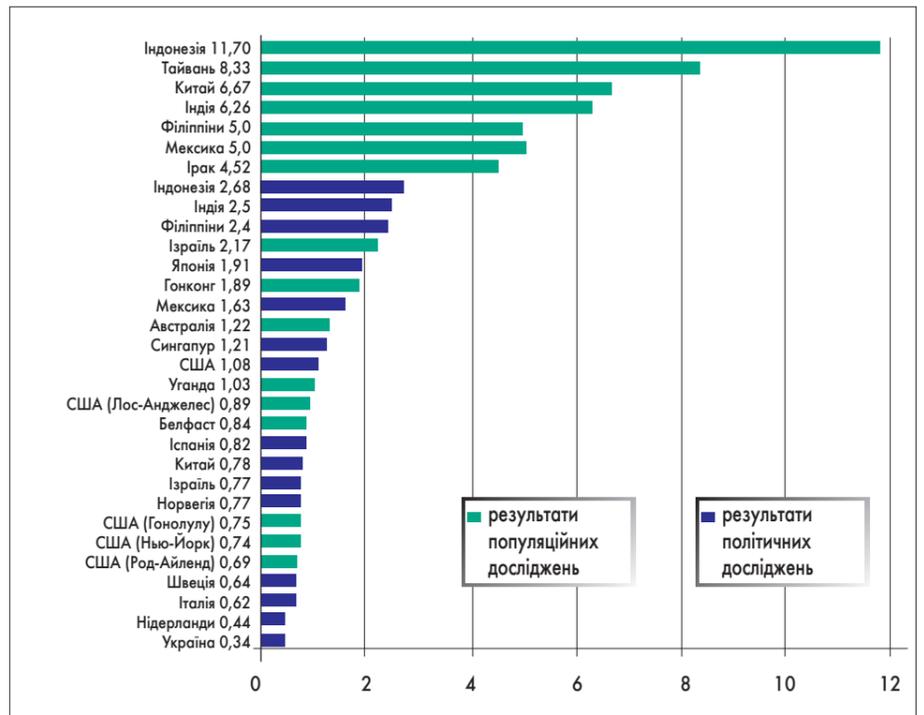


Рис. 1. Захворюваність на МЗ у світі на 1000 вагітностей

Серед фахівців утвердилася думка, що МЗ зустрічається переважно в Південно-Східній Азії, а для європейських країн, у тому числі й для України, ця проблема не є актуальною.

Однак поглиблене вивчення наявної інформації свідчить про те, що ряд досліджень (особливо ранніх епідеміологічних) можуть відображати помилкові дані, оскільки це результати госпітальних досліджень (рис. 1). Найбільш

областях захворюваність майже в 3 рази вища за загальнодержавні показники і одна з найвищих у Європі.

Високий рівень захворюваності серед підлітків у Сумській, Одеській, Дніпропетровській, Житомирській та Полтавській областях свідчить про необхідність санітарно-просвітницької роботи серед підлітків цих регіонів.

Продовження на стор. 42.

Н.П. Ціп, д.м.н., відділ онкогінекології Національного інституту раку, м. Київ

Профілактика злоякісних трофобластичних пухлин, ініційованих міхуровим заносом

Продовження. Початок на стор. 41.

Причина розвитку (етіологія) МЗ залишається не вивченою. Накопичені факти дають підстави вважати, що на розвиток захворювання може вплинути порушення імунного статусу у жінок із великою кількістю вагітностей і коротким інтервалом між ними; дефіцит тваринних жирів і жиророзчинних вітамінів

Причина підвищеної уваги онкологів до МЗ зумовлена тим, що останній може ініціювати всі відомі на даний момент злоякісні трофобластичні пухлини: хоріокарциному, пов'язану з вагітністю, пухлину плацентарної площадки та епітеліодну трофобластичну пухлину (Мещерякова Л.А., 2008; Seckl M.J. et al., 2009; Schmitt C. et al., 2013; Berkowitz R.S., Goldstein D.P., 2013).



Рис. 2. Захворюваність на МЗ на 1000 вагітностей на різних адміністративних територіях України

(зокрема, вітаміну А); куріння; дія іонізуючого випромінювання та гербіцидів. Однак доведено значимість як факторів ризику тільки віку матері та наявності МЗ в анамнезі.

За класифікацією ВООЗ (2003 р.) розрізняють такі форми цього захворювання: повний МЗ, частковий, інвазивний та метастатичний.

Найчастіше в клінічній практиці діагностують повний і частковий МЗ (Berkowitz R.S., Goldstein D.P., 2009; Seckl M.J. et al., 2010; Soares P.D. et al., 2010; Hui P., 2010; Maesta I. et al., 2013). У сучасних класифікаціях ці патологічні процеси віднесені до доброякісних (Silva E.G., 2011). Проте Європейське товариство з лікування трофобластичної хвороби (ЕОТТД) та Міжнародне товариство з вивчення трофобластичної хвороби (ISSTD) пропонують відносити повний та частковий МЗ до передракових станів та реєструвати як стадію 0 злоякісних трофобластичних пухлин (Kohorn E., 2009, 2011; «Проект протоколу ЕОТТД з діагностики та лікування трофобластичної хвороби вагітності», 2012).

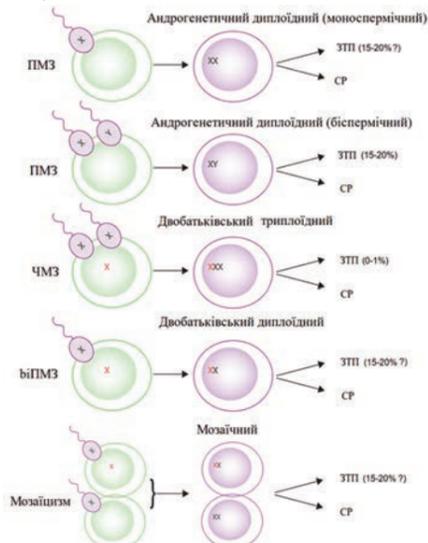


Рис. 3. Патогенез МЗ

Що таке міхуровий занос

На даний момент доведено, що повний і частковий МЗ – патогенетично абсолютно різні, хоча й споріднені захворювання. Повний МЗ є патогеном повністю батьківського походження і зазвичай гомозиготний (XX); ядерна ДНК – батьківського походження, ДНК цитоплазми – материнського походження (рис. 3).

Таким чином, усупереч розповсюдженій помилковій думці, що МЗ не розвивається в певні строки вагітності, а є результатом патологічного запліднення, ця патологія клінічно проявляється у I триместрі вагітності. Тому первинна профілактика, попередження розвитку захворювання, на існуючому етапі розвитку науки неможлива.

Разом з тим рутинне сонографічне обстеження вагітних на ранніх термінах, що проводиться акушерами-гінекологами, дозволяє діагностувати МЗ у 40,0-60,0% випадків і вчасно спланувати лікування та подальше спостереження хворих.

Однак не слід і переоцінювати значимість УЗД даної патології, оскільки у частини жінок після медичних або самовільних абортів злоякісні трофобластичні пухлини, ініційовані нерозпізнаним МЗ, діагностуються надто пізно.

Причина таких помилок полягає у тому, що інформативність традиційного морфологічного дослідження МЗ у ранні терміни вагітності (до 8 тиж) суттєво знижується. Морфологічно відрізнити на ранніх термінах викидень від часткового МЗ зазвичай дуже складно при дисморфізмі ворсин хоріона, але без характерної для часткового МЗ гіперплазії трофобласту. У деяких випадках для диференційної діагностики необхідні допоміжні методи дослідження, такі як визначення P57kip2 (продукту CDKN1C). Використання in situ гібридизації або проточної цитометрії дозволяють визначити плоідність отриманої

при вишкрібанні тканини і, отже, діагностувати клінічно сприятливіший частковий МЗ. Проте навіть ці методи не дають змоги на ранніх термінах диференціювати повний МЗ від диплоїдного або триплоїдного продукту зачаття. У цих ситуаціях необхідні поглиблені молекулярні дослідження, інформативність яких залишається дискусійною.

Складні мофологічні ситуації в останні роки деякі дослідники намагаються вирішити шляхом залучення можливостей новітніх досягнень немедичних дисциплін, зокрема з використанням можливостей фрактальної геометрії.

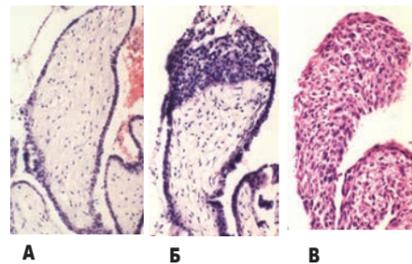


Рис. 4. Мікрофотографії хоріальних ворсин: гематоксилін-еозин. Збільшення $\times 120$:
А – повний МЗ;
Б – частковий МЗ;
В – хоріокарцинома

Як видно на рисунку 4, при повному МЗ хоріальна ворсина на поверхні містить двошаровий покривний епітелій, при частковому – перебуває в стані вогнищевої гіперплазії клітин трофобласту з утворенням багатшарового епітелію, при хоріокарциномі – в стані дифузної атипової проліферації клітин трофобласту. Аналіз фрактальних розмірностей показав, що при хоріокарциномі реєструється максимальна фрактальна розмірність епітеліальних клітин ворсин, тобто спостерігається їх найбільша просторова хаотичність, зумовлена атиповою формою та розмірами пухлинних клітин.

На даний момент можливості фрактальної геометрії знаходять дуже обмежене використання в практичній медицині. Разом з тим деякі науковці переконані, що фрактальна геометрія – це революційна галузь математики, що має глибокий вплив на всі галузі науки, включаючи медицину. В онкології перспективу практичного застосування фрактальної геометрії більшість учених бачать у підвищенні якості діагностики і прогнозуванні перебігу пухлинного процесу. Такі дослідження поки що поодинокі.

Отримані в Національному інституті раку результати про те, що фрактальна розмірність епітеліальних клітин ворсин хоріона при хоріокарциномі максимальна, свідчать про доцільність використання фрактальної морфометрії в ранній діагностиці та прогнозуванні агресивності перебігу МЗ. Особливий інтерес представляє використання можливостей даного методу при метастатичному МЗ, зокрема у хворих із вогнищевим ураженням легень.

Сьогодні на практиці труднощі морфологічної діагностики МЗ на ранніх термінах диктують необхідність ретельного контролю рівня хоріонічного гонадотропіну (ХГ) після закінчення будь-якої вагітності. За хімічною структурою ХГ є глікопротеїном із молекулярною

вагою близько 46 кДа, що складається з двох різних субодиниць α і β , пов'язаних нековалентно одна з одною. Проте розщеплені форми ХГ з'являються при вагітності, а глікозильований ХГ присутній тільки на дуже ранніх термінах вагітності і через шість тижнів зникає. У пацієток з трофобластичними пухлинами важливо визначити всі метаболіти ХГ: загальну молекулу, глікозильований ХГ, розщеплений ХГ, ХГ без С-кінцевого пептиду на β -ХГ, вільний β -ХГ, розщеплений β -ХГ. На жаль, більшість комерційних тест-наборів не можуть виявити всі форми ХГ і, отже, схильні до хибнонегативних відповідей у хворих із трофобластичними пухлинами. Тому вторинна профілактика, попередження розвитку дисемінованих форм злоякісних трофобластичних пухлин, передбачає використання в клінічній практиці тест-наборів із чутливістю визначення ХГ в сироватці крові < 2 МО/л.

Лікування МЗ – хірургічне і полягає у видаленні пухлинних мас із матки шляхом вакуум-аспірації з подальшим кюретажем стінок матки. Спонтанне виділення (експульсія) МЗ можливе до 16 тиж та зрідка спостерігається після 28 тиж вагітності.

Стандарт лікування повного МЗ – вакуум-аспірація. Евакуацію МЗ проводять відсмоктуючою кюреткою діаметром 12 мм при негативному тиску близько 60-70 мм рт. ст. Після евакуації порожнину матки обережно (щоб уникнути перфорації стінок) звільняють від залишкової тканини шляхом гострого кюретажу. Тканину, отриману при аспірації і кюретажі, відправляють на гістологічне дослідження окремо (рис. 5). Якщо розмір матки не перевищує 10 тиж вагітності, кюретаж може бути основним методом хірургічного лікування МЗ.

Хірургічне лікування МЗ при розмірах матки ≥ 16 тиж вагітності повинно проводитися лише лікарями, що мають досвід лікування таких пацієток (рівень доказів А).



Рис. 5. А. Повний міхуровий занос (макропрепарат)

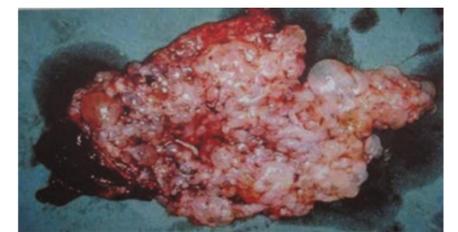


Рис. 5. Б. Повний МЗ (фрагмент тканини)

При стабільній гемодинаміці інфузія окситоцину має бути однократною, тільки після повної евакуації пухлинної тканини. Обмеження у використанні окситоцину зумовлені підвищенням внутрішньоматкового тиску під впливом препарату з подальшою депортацією трофобластичної тканини в інші органи (емболія гілок легеневої артерії через 4 год після евакуації МЗ спостерігається в 2,0-3,0% випадків). Депортація ворсин хоріона не лише підвищує ризик

розвитку злоякісних трофобластичних пухлин, але й може призводити до летальних наслідків.

Після евакуації МЗ з матки великих розмірів можливий розвиток респіраторного дистрес-синдрому. Причинами ускладнення можуть бути:

- трофобластична емболізація (депортація);
- застійна серцева недостатність у результаті анемії, гіпертиреозидизму, преєклампсії або ятрогенного накопичення рідини.

Ці ускладнення вимагають інтенсивного лікування з установкою центрального венозного катетера або моніторингу з використанням катетера Сван-Ганца, а при необхідності – штучної вентиляції легень. Гіпертиреозидизм і гіпертензія вагітних зазвичай швидко минають після евакуації МЗ і не вимагають додаткової терапевтичної корекції.

Хірургічна евакуація часткового МЗ рекомендована, якщо це технічно можливо (малі терміни вагітності). Наявність плоду, як правило, вимагає застосування медикаментозного методу (введення в порожнину матки простагландину E2 через екстраамніально розташований катетер Фолея).



Рис. 6. Частковий МЗ

Стандартних протоколів, що визначають покази до повторного вишкрібання стінок матки, сьогодні немає. Дані літератури про ускладнення після повторних втручань суперечливі. Так, у роботах Pezeshki M. et al. (2004), Soper J. (2012) достовірною підвищення кількості гострих ситуацій після повторного вишкрібання не виявлено. У той самий час у дослідженнях van Trommel N.T. et al. (2005), Soper J. (2012) повторні вишкрібання були причиною перфорації матки і крововтрати більше 1000 мл у 4,8% жінок (група спостереження 85 хворих).

На даний момент показами до повторного кюретажу є рівень ХГ >5000 МО/л і сонографічно підтверджена залишкова пухлинна тканина в порожнині матки і тільки після узгодження з Трофобластичним центром (Seckl M.J. et al., 2013). Виконувати третє вишкрібання ЕОТТД не рекомендує через підвищення ризику розвитку синехій та відсутність лікувального ефекту («Проект протоколу з діагностики та лікування трофобластичної хвороби вагітності», 2012; Q.18, п. 2.3). Результати рандомізованого дослідження GOG-0242, розпочатого в жовтні 2007 р., покликані сформулювати покази до повторного вишкрібання стінок матки після евакуації МЗ.

Особливої уваги заслуговують багатоплідні вагітності, що складаються з нормального плоду/плодів, що розвиваються, та МЗ (рис. 7).

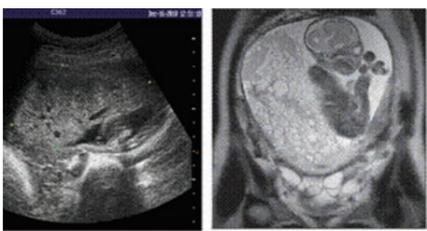


Рис. 7. Двійня, ускладнена повним МЗ

Такі вагітності є вкрай рідкісними – один випадок на 20-100 тис. вагітностей – і в більшості практичних лікарів асоціюються з підвищеним ризиком розвитку злоякісних трофобластичних пухлин, ініційованих МЗ. Переривати такі вагітності при бажанні жінки та відсутності аномалій розвитку плоду не потрібно, оскільки у 35,0% випадків можливе народження здорових дітей. За даними літератури та досвідом Українського центру з діагностики та лікування трофобластичних пухлин, ризик розвитку злоякісних трофобластичних пухлин, ініційованих МЗ, після таких вагітностей становить близько 30,0%. Вторинна профілактика злоякісних трофобластичних пухлин у цієї групи жінок передбачає обов'язкове гістологічне дослідження посліду та адекватний моніторинг після завершення вагітності за алгоритмом спостереження хворих після евакуації МЗ.

Усі пацієнтки після евакуації МЗ повинні перебувати під спостереженням онкогінеколога, яке перш за все передбачає дослідження сироваткового рівня ХГ. За сприятливого перебігу захворювання після видалення повного МЗ нормалізація рівня ХГ настає приблизно на 78-й день, при частковому – на 63-й день (рис. 8).

Чітке дотримання алгоритму спостереження хворих після евакуації МЗ – головна передумова ефективної вторинної профілактики злоякісних трофобластичних пухлин, ініційованих МЗ.

Діагноз «злоякісна трофобластична пухлина» після евакуації МЗ визначається згідно з критеріями FIGO-BOO3 (2002):

1) плато рівня ХГ при чотириразовому дослідженні протягом трьох тижнів (в 1, 7, 14-й та 21-й день) після евакуації МЗ (рис. 9);

2) підвищення рівня ХГ на 10,0% та більше при триразовому дослідженні протягом двох тижнів (у 1, 7, 14-й день) після евакуації МЗ;

3) діагностування ХГ через 6 міс після евакуації МЗ;

4) гістологічно верифікована хоріокарцинома, ініційована МЗ.

Злоякісні трофобластичні пухлини, що характеризуються надзвичайною агресивністю та здатністю до швидкого віддаленого метастазування, дуже чутливі до хіміотерапії. Сучасний рівень знань даної проблеми відіграє вирішальну роль у досягненні високих результатів лікування трофобластичної хвороби вагітності. Прикладом може служити Велика Британія, яку провідні фахівці світу називають «трофобластичною Меккою». У країні впроваджена національна реєстрація всіх випадків трофобластичних пухлин та централізований перегляд мікропрепаратів у референтній лабораторії. Існують три трофобластичні центри, в двох із них обстежують та спостерігають хворих, однак проведення протипухлинної медикаментозної терапії дозволено лише в одному. Такі суворі вимоги зумовлені тим, що нестандартна хіміотерапія першої лінії та помилки при спостереженні хворих після евакуації МЗ є основними причинами розвитку резистентності і загибелі молодих соціально активних жінок.

У цьому напрямі актуальною є загальноєвропейська ініціатива, висунута Європейським товариством з лікування трофобластичної хвороби (ЕОТТД) у 2011 р., що передбачає покращення якості надання медичної допомоги даній категорії хворих шляхом створення реєстру всіх випадків трофобластичної хвороби вагітності (у тому числі МЗ),

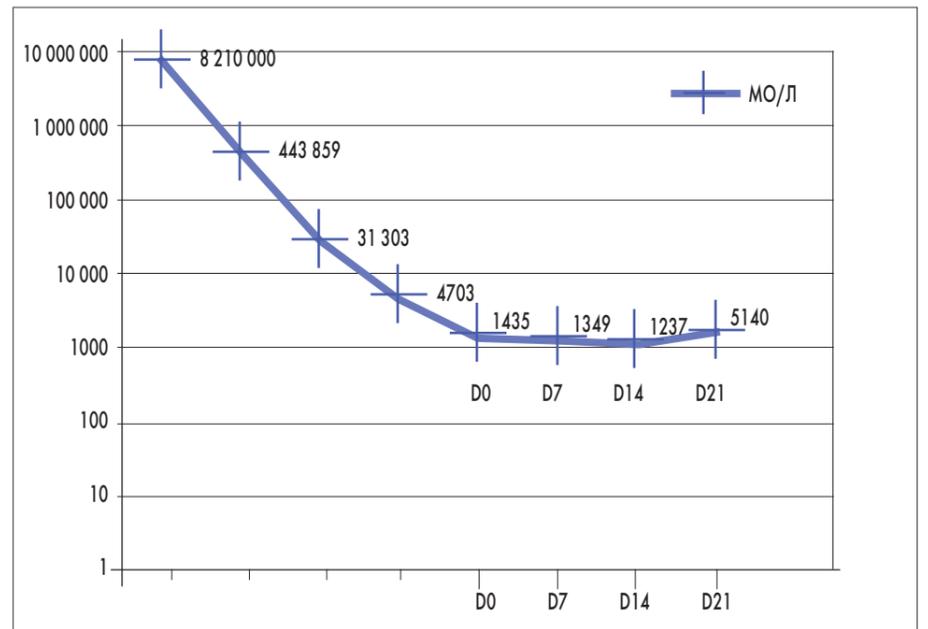


Рис. 8. Ілюстрація мінімального плато рівня ХГ у сироватці крові для діагностування злоякісної трофобластичної пухлини після евакуації МЗ

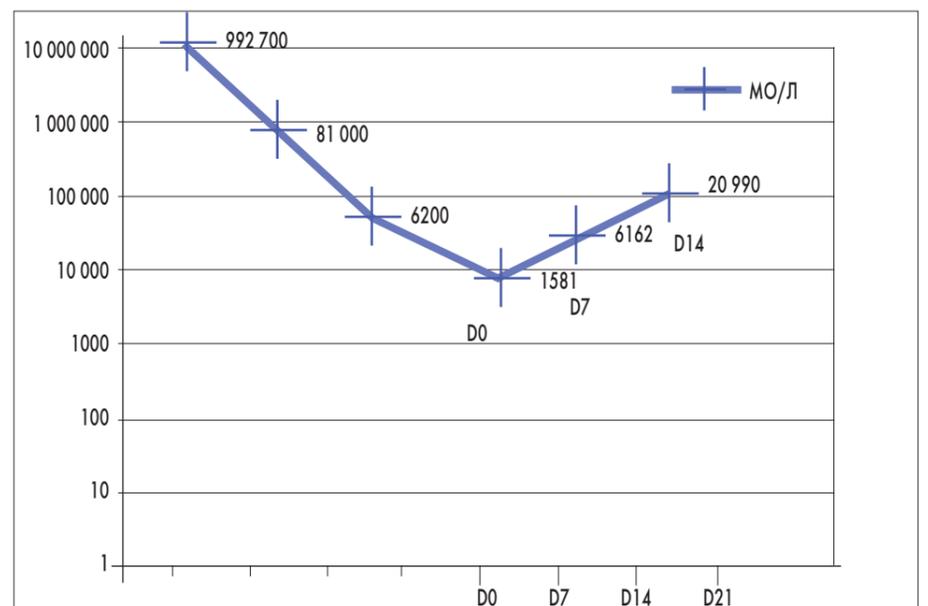


Рис. 9. Ілюстрація мінімального підвищення рівня ХГ у сироватці крові для діагностування злоякісної трофобластичної пухлини після евакуації МЗ

єдиного європейського «Протоколу діагностики та лікування трофобластичної хвороби вагітності (міхурового заносу та злоякісних трофобластичних пухлин)» та продовження досліджень із вивчення біології трофобластичних пухлин (van Trommel N.E., 2011).

Проблеми надання медичної допомоги хворим на МЗ та злоякісні трофобластичні пухлини в Україні співзвучні загальноєвропейським: відсутність чіткої системи реєстрації та моніторингу жінок після евакуації МЗ, значна кількість діагностичних помилок і неадекватного першого етапу лікування, особливо у пацієнок підліткового віку та старше 40 років, із подальшим розвитком резистентних пухлин і погіршенням прогнозу.

Шляхи вторинної профілактики злоякісних трофобластичних пухлин в Україні: реалії на даному етапі надання медичної допомоги

1. Адекватне диспансерне спостереження хворих після евакуації МЗ:

- контроль рівня ХГ у сироватці крові щотижня тест-наборами з чутливістю <2 МО/л;
- морфологічне дослідження видаленої пухлини (консультація мікропрепаратів у Трофобластичному центрі);
- рентгенографія органів грудної порожнини після евакуації МЗ;
- ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та малого тазу (доплерографія) після евакуації МЗ;
- морфологічне дослідження видаленої тканини після переривання всіх

подальших вагітностей у жінок з МЗ в анамнезі;

- морфологічне дослідження видаленої тканини у жінок із завмерлими вагітностями.

2. Рентгенографія органів грудної порожнини у всіх породіль протягом 5 днів.

3. Чітка тактика акушера-гінеколога при спостереженні вагітних із злоякісними трофобластичними пухлинами в анамнезі:

- при порушенні менструального циклу – першочерговий контроль рівня ХГ у сироватці крові тест-наборами з чутливістю <2 МО/л;
- ультразвуковий контроль перебігу вагітності – за стандартним алгоритмом;
- рентгенографія органів грудної порожнини після пологів протягом 5 днів;
- моніторинг рівня ХГ у сироватці крові тест-наборами з чутливістю <2 МО/л через 6 та 10 тиж після пологів; у подальшому – за протоколом диспансерного спостереження жінок із злоякісними трофобластичними пухлинами в анамнезі.

Широке впровадження в клінічну практику сучасних принципів діагностики, лікування і моніторингу хворих на МЗ та злоякісні трофобластичні пухлини, ініційовані МЗ, дозволить значно поліпшити результати лікування та зберегти репродуктивне здоров'я абсолютній більшості молодих жінок.

Список літератури знаходиться в редакції.

Железодефицитная анемия: что нового?

15-16 мая в Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Гармония гормонов – основа здоровья женщины», в работе которой приняли участие ведущие украинские специалисты, а также ученые с мировым именем из США, Германии, Швейцарии, Израиля. В контексте обсуждения многих проблем акушерства и гинекологии значительное внимание докладчиков уделялось заболеваниям крови и железодефицитной анемии (ЖДА). Предлагаем читателям ознакомиться с некоторыми из них.



Заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юлия Владимировна Давыдова рассказала о перинатальном менеджменте заболеваний системы крови у беременных.

— Когда речь идет о заболеваниях крови при беременности, подразумевается две группы нозологий — либо очень сложные, либо очень распространенные.

К первой группе заболеваний относятся гемобластозы и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), ко второй — ЖДА.

Увеличение количества детей и взрослых, находящихся в длительной ремиссии после лечения лейкемии, актуализировало проблему влияния предшествующей терапии на беременность и стало причиной принятия первого международного консенсуса по гемобластозам еще в 1989 г. Согласно этому документу запрещено применение антифолатов (метотрексат), возможно применение цитарабина и антрациклина при остром миелоидном лейкозе. В нем также указывается на возможность сохранения беременности при проведении лечения основного заболевания, осложнений беременности при длительной миелосупрессии. В консенсусе также допускается вероятность физиологического развития потомства от матерей с лейкемией.

Дискуссионными к тому времени оставались вопросы, касающиеся целесообразности досрочного родоразрешения и родоразрешения путем кесарева сечения.

Вскоре США и Канада принимают междисциплинарный консенсус «Острый лейкоз и беременность», созданию которого предшествовал опыт успешной терапии промиелоцитарного лейкоза в течение 5 лет (у 80% больных удалось достичь ремиссии).

Этот документ дал ответ на ряд медицинских, этических и социальных вопросов, связанных с целесообразностью лечения острого лейкоза (ОЛ) при беременности — на сегодня в мире имеется четкое понимание необходимости проведения противоопухолевой терапии, которая дает шансы выжить и матери и ребенку. Тактика лечения определяется вариантом ОЛ, сроком беременности, наличием осложнений. В данном контексте необходимо отметить, что прерывание беременности не только не лечит онкологическую патологию, но и может ухудшить прогноз заболевания.

Таким образом, согласно международному консенсусу беременность и роды не ухудшают прогноз больных с ОЛ при условии соблюдения стандартов терапии, принятых для лечения конкретного варианта ОЛ. Терапия должна осуществляться в гематологическом стационаре под ежедневным наблюдением акушера-гинеколога. Выявление ОЛ в I триместре является показанием для прерывания беременности, а в случае диагностики ОЛ во II и III триместрах возможно проведение полноценной химиотерапии на фоне беременности согласно варианту ОЛ. Больным в полной ремиссии ОЛ планировать беременность следует не ранее чем через 5 лет после окончания химиотерапии. До беременности необходимо проведение тщательного обследования с целью исключения рецидива ОЛ (в том числе экстрамедуллярного) и последствий химиотерапии, требующих коррекции, а также проводить оценку функции яичников.

На сегодня в Украине при отсутствии национальных рекомендаций, созданных совместно гематологами и акушерами-гинекологами, разработана следующая тактика ведения пациенток с гемобластозами. При выявлении злокачественных заболеваний крови в I триместре проводят прерывание беременности, во II триместре возможно применение полихимиотерапии (кроме метотрексата), в III триместре — возможна индивидуальная химиотерапия в послеродовом периоде, если родоразрешение проведено в сроке 30-32 нед.

В нашей клинике в месяц регистрируется не менее двух случаев тяжелых тромбоцитопений при беременности. В этом сообщении речь пойдет не о тромбоцитопениях, связанных с беременностью (преэклампсия, HELLP,

острая жировая дистрофия печени, диссеминированная сосудистая коагулопатия), а о тромбоцитопениях, вызванных экстрагенитальной патологией или неспецифических для беременности (ИТП, микроангиопатии, СКВ, антифосфолипидный синдром, обусловленная медикаментами сниженная продукция тромбоцитов).

Несмотря на то что ИТП составляет 0,1% всех беременностей и 5% всех тромбоцитопений, это заболевание представляет значительные трудности при лечении не только для акушеров-гинекологов, но и неонатологов, поскольку ИТП является аутоиммунной патологией, предопределяющей поражения тромбоцитов как у матери, так и плода. Фетальная тромбоцитопения возникает вследствие трансплацентарного пассажа материнских IgG, что приводит к снижению количества тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ у 10-20% новорожденных и до $20 \times 10^9/\text{л}$ у 5%. У 25-50% детей развивается кровотечение (в том числе внутрижелудочковое).

Клинически ИТП может возникнуть в любом триместре беременности, но при внимательном изучении анамнеза всегда будет указание на наличие пренатальных кровотечений в анамнезе, сочетающееся с тромбоцитопенией. Об ИТП в I триместре беременности необходимо думать в случае уменьшения тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ и при наличии любого аутоиммунного заболевания в анамнезе (гломерулонефрита, сахарного диабета I типа, аутоиммунного тиреодита, антифосфолипидного синдрома).

У матери риск спонтанного кровотечения возникает при количестве тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$. Опция абдоминального родоразрешения возможна при уровне тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$, эпидуральной анестезии — при уровне тромбоцитов $> 70 \times 10^9/\text{л}$.

Стартовая терапия при ИТП в пренатальном периоде проводится преднизолоном в дозе 1-2 мг/кг/сут, которая увеличивает количество тромбоцитов уже через 7 дней, что дает возможность уменьшения дозы препарата через 2-3 нед на 10-20% в неделю и избежать негативных эффектов глюкокортикоидов для матери и плода. У 60% пациенток лечение преднизолоном позволяет добиться положительного результата, у 25% — ремиссии. Однако поздняя диагностика ИТП в конце III триместра беременности (в родах) требует применения средств, способных обеспечить быстрый эффект. Таким средством является иммуноглобулин (IgG), введение которого рекомендуется начинать с дозы 0,4 г/кг/сут сроком на 5 дней, что позволяет добиться результата уже через 6-72 ч. Уровень эффективности терапии достигает 80%, продолжительность эффекта — 2-3 нед. Недостатком метода является его высокая стоимость. Показаниями к внутривенному введению IgG являются уменьшение числа тромбоцитов до $10 \times 10^9/\text{л}$ в III триместре, уменьшение до $30 \times 10^9/\text{л}$ при наличии геморрагического синдрома либо при вероятности оперативного родоразрешения. Переливание тромбоцитов проводится только при возникновении жизнеугрожающего кровотечения или при подготовке пациентки к спленэктомии/кесаревому сечению.

Таким образом, тактика лечения ИТП при беременности зависит от количества тромбоцитов: $> 70 \times 10^9/\text{л}$ — терапия не показана; $30 \times 10^9/\text{л} - 50 \times 10^9/\text{л}$ — показано применение глюкокортикоидов; $10 \times 10^9/\text{л} - 30 \times 10^9/\text{л}$ во II и III триместре беременности рекомендуется использование глюкокортикоидов при отсутствии кровотечения или в/в введение IgG при его наличии; $< 10 \times 10^9/\text{л}$ — показаны глюкокортикоиды при отсутствии кровотечения или в/в введение IgG при его наличии. Вводить IgG следует в III триместре беременности. Абдоминальное родоразрешение и эпизиотомия у женщин с ИТП выполняются по акушерским показаниям. Всем новорожденным проводится мониторинг количества тромбоцитов в послеродовом периоде.

Традиционно актуальной для Украины остается проблема анемии, распространенность которой в 1,8 раза выше, чем в странах Евросоюза, США, Канады (24,7 против 14%).

Согласно данным литературы у небеременных женщин в возрасте от 15 до 50 лет риск анемии значительно превышает таковой в общей популяции, кроме детей до 5 лет, составляя 30%. При этом у беременных риск анемии достигает 42%. Эти данные стали основанием для выделения всех женщин репродуктивного возраста в группу риска дефицита железа. Актуальность ЖДА у беременных связана с увеличением риска рождения маловесного

ребенка, преждевременных родов и материнской заболеваемости.

Диагностика ЖДА традиционно основывается на клинических и лабораторных данных. Однако следует учитывать, что снижение гемоглобина является поздним лабораторным симптомом заболевания, а снижение уровня ферритина, растворимых рецепторов трансферрина свидетельствует о выраженном дефиците железа.

Масштабы распространенности ЖДА в мире стали причиной разработки ВОЗ стратегии профилактических мероприятий, согласно которым препараты железа (60 мг/сут) с профилактической целью назначаются женщинам трех категорий: пациенткам репродуктивного возраста, если анемия в общей популяции превышает 40%; беременным не позднее первого триместра на протяжении всей беременности; кормящим матерям на протяжении 3 мес после родов. Однако, несмотря на все усилия, профилактические меры не дали ожидаемой эффективности, что было зафиксировано рядом исследований, проведенных в США.

На сегодня считается, что кроме традиционных причин низкой эффективности терапии ЖДА (сопутствующая инфекция, мальабсорбция железа, низкая приверженность к терапии) большую роль в неэффективности лечебно-профилактических мероприятий играет «анемия воспаления». Под этим термином следует понимать беременность, протекающую на фоне какого-либо воспалительного процесса независимо от его локализации.

Важным патогенетическим звеном в реализации нарушенного усвоения железа при анемии воспаления является механизм, связанный с влиянием на обмен железа острофазного белка гепсидина. Низкий уровень железа снижает уровень гепсидина в печени, дефицит которого способствует усилению всасывания железа 12-перстной кишки и освобождению его селезенкой. Однако этот механизм блокируется при анемии хронических заболеваний, при которых под влиянием воспалительных стимулов благодаря усилению синтеза гепсидина печенью происходит снижение абсорбции железа в кишечнике и освобождение его из селезенки, а также блокирование его освобождения из макрофагов.

Дисрегуляция гомеостаза железа ведет к последующей недостаточности доступного железа для эритроидных предшественников, ослаблению пролиферации этих клеток вследствие негативного влияния на них нарушения биосинтеза гемма. С целью эффективной дифференциальной диагностики анемии воспаления определению концентрации Hb и сывороточного ферритина необходимо дополнить количественным определением C-реактивного белка в сыворотке крови. Его повышенное содержание должно ориентировать врача на проведение лечения хронического заболевания.

Кроме того, необходимо учитывать, что само железо через определенные механизмы способно индуцировать и поддерживать воспаление. С целью избегания негативных влияний железа и достижения терапевтического эффекта в профилактике и лечении анемии необходимо пользоваться препаратом с высоким профилем безопасности — полимальтозным комплексом железа III (Мальтофер). Несмотря на несущественную разницу в эффективности между Мальтофером и сульфатом железа II, предпочтением следует отдавать именно полимальтозному комплексу железа в связи с его более благоприятным соотношением «польза/риск», а также с возможностью приема препарата в свободном режиме без негативного влияния на желудочно-кишечный тракт.

Передозировка сульфата железа (II) стала причиной ограничения его использования у детей в США с профилактической целью.

При лечении анемий тяжелой степени целесообразно прибегать к парентеральному применению препаратов железа. В Германии и Швейцарии к внутривенному введению препаратов железа прибегают при уровне гемоглобина 90 г/л.

В таких странах, как Япония, Китай, Южная Корея, в/в препараты железа показаны при уровне гемоглобина меньше 100 г/л.

В Великобритании препараты железа могут назначаться в/в при любом уровне гемоглобина, что связано с появлением на рынке новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для лечения анемии.

Таким образом, оказание эффективной перинатальной помощи при любой патологии, в том числе и при заболевании системы крови, должно базироваться на доказательной медицине, на желании пациенток и возможности акушерско-гинекологической службы. При этом должны проводиться научные разработки и аудит эффективности этой терапии.

На сегодня также необходимо принять следующие меры: создать национальный междисциплинарный консенсус по ведению беременных с гемобластомами и хроническими миелолифолиферативными заболеваниями, ИТП, болезнью Виллебранда; провести дополнение к действующим протоколам по заболеванию крови с учетом особенностей лечения при беременности; усовершенствовать тактику раннего выявления и профилактики железодефицита и железодефицитной анемии, а также послеоперационных анемий с учетом появления новых лекарственных средств с доказанной эффективностью.



Заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук рассказала о маточном кровотечении как основном клиническом симптоме патологии эндометрия.

Основная классификационная система причин аномальных маточных кровотечений (АМК) у небеременных женщин репродуктивного возраста PALM-COEIN, принятая Всемирной организацией акушеров-гинекологов (FIGO), включает 4 категории нозологий, объединенных аббревиатурой PALM, и 5 категорий, объединенных аббревиатурой COEIN.

К группе PALM относятся заболевания, которые можно определить визуально при выявлении структурных изменений: полип; аденомиоз; лейомиома; злокачественное развитие и гиперплазия.

Группа COEIN включает патологии, которые не связаны со структурными изменениями: коагулопатия; овуляторная дисфункция; эндометриальная дисфункция; ятрогенные факторы, а также нарушения, которые существуют, но пока не поддаются классификации (N).

Представленная классификация, бесспорно, удобна в практической деятельности и получила широкое признание врачей. Однако важно понимать, что ее появление стало возможным благодаря развитию современных методов инструментальной и лабораторной диагностики.

До этого в диагностике АМК ключевую роль играло маточное кровотечение (МК). Как оказалось МК — это не просто симптом, который указывал на патологию эндометрия.

Сегодня в гинекологии активно изучается роль факторов эндометрия, которые чрезвычайно важны как при физиологических, так патологических кровотечениях. Последние вызваны локальными расстройствами функции эндометрия, а именно дефицитом специфических белков и других веществ, которые принимают участие в гемостазе, нормальном ангиогенезе и вазоконстрикции. Предполагается, что у женщин с тяжелыми кровотечениями вероятнее всего имеется комбинация функциональных нарушений в эндометрии. Кроме того, на сегодня известно, что сам эндометрий — это тоже автономный эндокринный орган. Согласно научным данным в 2012 г. было известно 92 биологически активных вещества, секретируемых в эндометрии, что дает право сравнить эпителиальную слизистую матки с биохимической лабораторией.

Однако следует сказать, что X конгресс европейского общества гинекологов (European Society of Gynecology), прошедший в сентябре 2013 г., указал на важность фундаментальных исследований последнего десятилетия, которые дали возможность изучить локальные биохимические механизмы в разных тканях, отметил недостаточность исследований в области физиологии эндометрия и его паракриновой и аутокринной регуляции, которая имеет значительные особенности.

На данном этапе изучения особенностей гемостаза эндометрия известно, что в процессах остановки кровотечения фибринолиз имеет большее значение в сравнении с активацией тромбоцитов. Нормальный гемостаз в эндометрии обеспечивает баланс локальных эндометриальных факторов: с одной стороны, высокий уровень вазоконстрикторов (простагландины F2α, эндотелин) и механизмов тромбообразования (тканевые факторы, контактная активация), с другой стороны, низкий уровень вазодилаторов PGI₂, PGE₂ и низкая фибринолитическая активность. Этим гемостаз эндометрия отличается от гемостаза в других тканях, что связано с ежемесячным отторжением функционального слоя слизистой матки и благоприятствует качественной остановке кровотечения.

Таким образом, в слизистой матки более важна система фибринолиза и менее важна система коагуляции. Поэтому, проводя первичную симптоматическую терапию маточного кровотечения, производят подавление фибринолиза.

Лечение АМК начинается с установления источника кровотечения (маточное/нематочное), выяснения его генеза и уточнения характера. Далее необходимо оценить

степень кровопотери, потребность в инфузионном лечении и госпитализации и гормонотерапии. Главные цели терапии — остановка кровотечения, восстановление работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, восстановление овуляции, восполнение дефицита половых стероидных гормонов.

Тактика лечения пациенток определяется степенью тяжести кровотечения. При кровотечениях средней и тяжелой степени тяжести проводят гормональный гемостаз комбинированными оральными контрацептивами (КОК), содержащими 30-50 мкг ЭЕ по схеме 3-4 таблетки 3-7 дней, далее 2 таблетки 2 дня, переходя на 1 таблетку до 21 дня приема.

Возможно назначение гестагенов в следующей схеме: 10 мг/сут с 11-го по 25-й день менструального цикла (МЦ).

Для симптоматической негормональной гемостатической терапии используются аминокaproновая кислота 5% — 100 мл, транексамовая кислота — 10-15 мг каждые 6-8 ч.

Хирургический гемостаз проводят пациенткам с анемией тяжелой степени при отсутствии эффекта от лечения в течение 24 ч (S.J. Emans и соавт., 2005).

Использование для гемостаза транексамовой кислоты объясняется подавлением фибринолиза и считается разумным выбором в случаях ожидаемого применения КОК, поскольку в таких клинических случаях важно использовать ингибиторы фибринолиза, не влияющие на систему тромбообразования, особенно если речь идет о АМК у женщин зрелого возраста.

Большое значение в менеджменте АМК следует уделять противорецидивной терапии, которая включает лечение анемии, проведение противовоспалительной терапии, применение антифибринолитиков (транексамовая кислота), витаминотерапию, препараты, стабилизирующие функцию ЦНС. Антифибринолитики назначают накануне менструации.

При лечении анемии необходимо учитывать, что молекула железа способна вызывать оксидативный стресс. Это положение распространяется на железо, входящее в состав Нв менструальной крови, которое попадает в брюшную полость при ретроградном ее забросе, способствуя воспалительной реакции, и на железо, входящее в состав железосодержащих препаратов. Кроме того, если в клинической практике речь идет о проблемах, требующих параллельного назначения антиоксидантов (эндометриоз, лейомиома матки), то врач должен выбрать такую форму железа, которая не будет способствовать возникновению оксидативного стресса. Такой формой железа является железо, входящее в состав полимальтозного комплекса.

Комплекс железа гидроксид-полимальтозат не теряет растворимости и не выпадает в осадок при любых физиологических значениях рН.

Физико-химические особенности Мальтофера значительно снижают воздействие ионизированного железа на ткани и предотвращают воздействие физических эффектов.

Стабильный железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс с контролируемым активным всасыванием железа характеризуется рядом преимуществ перед другими препаратами этой группы: обладает низкой токсичностью; предупреждает перегрузки железом; не приводит к оксидативному стрессу; отличается приятным вкусом, хорошей переносимостью, отсутствием окрашивания зубной эмали; не взаимодействует с пищей; имеет простой режим дозирования.

Противорецидивная гормональная терапия АМК проводится однофазными КОК, содержащими гестаген с выраженной антипролиферативной активностью 2-4 мес либо гестагены в лютеиновую фазу МЦ с 15-го по 25-й день.

Таким образом, в механизме возникновения АМК большое значение имеют локальные факторы, в частности активация фибринолиза. Лечение АМК легкой и средней степени следует начинать с негормонального гемостаза с применением транексамовой кислоты. Важным этапом в терапии АМК является своевременное эффективное устранение анемии.

Адекватное противорецидивное лечение основывается на выделении клинко-патогенетического варианта и обеспечении соответствующей гормональной коррекции на фоне негормональной терапии.

Главный специалист по вопросам акушерской реанимации ГУЗ г. Киева, заведующий курсом акушерской анестезиологии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Руслан Афанасьевич Ткаченко посвятил доклад современной терапии коагулопатических кровотечений в акушерстве.

На сегодня хорошо известно, что нарушения гемостаза у беременных связаны с определенными адаптационно-приспособительными изменениями в системе коагуляции. Они хорошо известны и не требуют подробного описания. Однако в рамках научного дискурса,



направленного на уменьшение материнской смертности, связанной с кровотечениями, необходимо остановиться на некоторых ключевых патофизиологических механизмах свертывающей системы крови у беременных.

Одной из главных особенностей акушерской коагулопатии является быстрый переход от второй фазы ДВС-синдрома (фазы без активации

фибринолиза) в третью фазу с активацией фибринолиза. Исследования, направленные на изучение причин данного патофизиологического механизма, показали, что главной причиной этого перехода является матка — орган, в тканях которого накапливается значительное количество плазминогена, являющегося фибринолизом.

В патогенезе нарушений гемостаза при острой кровопотере важную роль также играет активация системы коагуляции в ответ на кровопотерю с образованием в микрососудах микротромбоза со значительным потреблением факторов свертывания — коагулопатия потребления. Следующий важный патофизиологический момент связан с восполнением ОЦК при гиповолемическом шоке или массивной инфузионной терапии, приводящей к дилуции — дилуционная коагулопатия. Современный стандартизированный контроль коагулопатии проводится при помощи тромбоэластографии или ее модификаций — ротационной тромбоэластографии или гемовискозиметрии.

Дифференциация коагулопатий в практической деятельности не является принципиальной, поскольку всегда приходится иметь дело с сочетанными их формами. Главным является понимание того факта, что само кровотечение приводит к коагулопатии, которое в свою очередь усиливает темп кровопотери. Кровопотеря приводит к шоку, который в свою очередь становится причиной гипоксии и ацидоза, блокирующего работу ферментов.

Усугубляет коагулопатию и гипотермия, поскольку система коагуляции — это ферментативная система, требующая постоянства внутренней среды. Нарушение температурного гомеостаза приводит к снижению активности ферментов, ответственных за ее слаженную работу. Причиной гипотермии является кровопотеря и переливание неподогретых инфузионных растворов.

Комплексная терапия коагулопатического кровотечения включает: местный и хирургический гемостаз; препараты крови (свежезамороженная плазма, эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса); антифибринолитики (транексамовая кислота); концентрат протромбинового комплекса; криопреципитат или концентрат фибриногена; рекомбинантный активированный VIIa фактор; адекватная по объему, скорости и качественно составу инфузионная терапия (приказ МЗ Украины № 205 от 24.03.2014 г.).

Индикатором терапии кровотечения является достижение целевого уровня гемоглобина — 100 г/л, гематокрит не менее 30%. При лечении анемии следует отказаться от препарата железа (II), поскольку он способен вызывать оксидативный стресс, который усугубляется после перенесенного кровотечения, отдавая предпочтение трехвалентному железу — железа (III) гидроксид полимальтозному комплексу (Мальтофер), который препятствует проявлению прооксидантных свойств железа.

В условиях интенсивной терапии следует использовать парентеральный (внутривенный) путь введения препаратов железа. В клинической практике с этой целью с успехом используется препарат Венофер компании «Такеда». Две ампулы Венофера практически идентичны одной дозе крови. Однако препарат не следует рассматривать как альтернативу операции гемотрансфузии, так как он может вводиться лишь один раз в неделю. Венофер разрешен к применению у беременных женщин, но имеет ограничение по скорости введения. Препарат вводят только в/в, путем медленной капельной инфузии или непосредственного введения в венозный участок диализной системы.

Непосредственно перед введением Венофер необходимо развести в 0,9% растворе натрия хлорида в соотношении 1:20, доведя общий объем раствора до 100 мл.

Перед тем как начать лечение первой терапевтической дозой Венофера, следует провести тест-дозу (25 мл), которая должна быть введена в течение получаса со скоростью 12 кап/мин. Если в течение периода наблюдения, который должен длиться не менее 15 мин, не появились побочные эффекты, можно вводить часть оставшейся лекарственной дозы со скоростью 36 кап/мин.

Венофер желателно вводить путем капельной инфузии, чтобы снизить риск развития артериальной гипотензии и опасность попадания раствора в околоушное пространство.

Мальтофер®

Железа (III) гидроксида полимальтозат



Идеальный партнер в лечении железодефицитной анемии¹

Доказанная эффективность²⁻⁵

Безопасность

- Токсичность в 10 раз ниже, чем у сульфата железа^{2,4}
- Минимальная частота побочных реакций, меньше отказов от терапии⁶

Удобство применения

- С пищей и лекарственными препаратами взаимодействие не наблюдалось⁷⁻⁹



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

Действующее вещество: 1 таблетка содержит: 357 мг железа (III) гидроксида полимальтозат, что эквивалентно 100 мг железа. **Лекарственная форма.** Таблетки жевательные. **Фармакотерапевтическая группа.** Антианемические средства. Препараты железа (III) для перорального применения. Код АТС В03А В05. **Показания.** Лечение латентного дефицита железа (ЛДЖ) и клинически выраженного дефицита железа (железодефицитная анемия — ЖДА). Профилактика дефицита железа во время беременности, в период кормления грудью, у женщин в репродуктивном периоде, у детей, подростков, взрослых (например, вегетарианцев и людей пожилого возраста). **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Препарат содержит железо в виде полимальтозного комплекса гидроксида железа (III). Этот макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в желудочно-кишечный тракт. Структура препарата сходна с природным соединением железа — ферритином. Благодаря такому сходству железо (III) попадает из кишечника в кровь путем активного всасывания. Железо, которое всосалось, связывается с ферритином и сохраняется в организме, преимущественно в печени. Позднее в костном мозге оно включается в состав гемоглобина. Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса гидроксида железа (III), не обладает проокислительными свойствами, присущими простым солям железа. Препарат железа имеет вид полимальтозного комплекса гидроксида Fe³⁺. Извне многоядерные центры гидроксида Fe³⁺ 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 Fe²⁺. Восприимчивость к окислению липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов низкой плотности снижается. **Побочные реакции.** Со стороны пищеварительного тракта. Очень редко (< 1/10000): боль в животе, тошнота, запор, метеоризм, диарея, боль в эпигастриальной области, диспепсия, рвота. Со стороны иммунной системы. Очень редко (< 1/10000): анафилаксия, крапивница, сыпь, экзантема, зуд. Другие. На фоне лечения препаратом Мальтофер® возможен темный цвет испражнений, обусловленный выделением железа, которое не всосалось. Это не имеет клинического значения. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р.С. МЗ Украины №** UA/5869/02/01 от 13.04.12. UA/5870/01/01 от 11.05.12. 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

