



Гінекологія

Акушерство

Репродуктологія

№ 3 (15)
жовтень 2014 р.
20 000 примірників
Передплатний індекс 89326



Членкореспондент НАМН
України
Тетяна Татарчук

**Клімактерій: важливість
перехідного періоду**

Читайте на сторінці 12



Доктор медичних наук,
професор
Ірина Жабченко

**Современный взгляд на
перенашивание и
продолжение
беременности**

Читайте на сторінці 16



Доктор медичних наук,
професор
Софія Левенец

**Ремитирующие
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

Мальтофер[®]
Заліза (III) гідроксиду полімальтозат



**Ідеальний партнер у лікуванні
залізодефіцитної анемії¹**

• **Доведена ефективність²⁻⁵**

• **Безпека**

- Токсичність у 10 разів нижча, ніж у сульфату заліза^{2,4}
- Мінімальна частота побічних реакцій,
менше відмов від терапії⁶

• **Зручність застосування**

- З їжею і лікарськими препаратами
взаємодії не спостерігалось⁷⁻⁹



Література: 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. Hajneczky, K., Demeter, J., Szekely, P., Udvardi, E. Our Experiences Gained in the Tolerability Study of Maltofer[®] Chewing Tablet in the Prevention and Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Magyar Nőorvosok Lapja 65, 1, 2002. 4. Geisser and Müller Drug Research(1987) 37:100-104. 5. Ortiz R., Toblli J.E., Romero J.D., et al. J. Matern Fetal Neonatal Med 2011; Epub ahead of print. 6. Jacobs, P., Wood, L. and Bird A.R. (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., Pettig-Schaffland, J., Geisser, P. Interactions between iron(III)-hydroxide Polymaltose complex and Commonly Used Medications. Drug Research 2007; Vol. 57(6A): 360-369. 8. Funk, F., Căndăni, 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. Інструкція для медичного застосування препарату Мальтофер[®] / Мальтофер[®] Фол.

Діюча речовина: 1 таблетка містить: 357 мг заліза (III) гідроксиду полімальтозат, що еквівалентно 100 мг заліза. Лікарська форма. Таблетки жувальні. Фармакологічна група. Антимікробні засоби. Препарати заліза (III) для перорального застосування. Код АТС В03А В05. Показання. Лікування латентного дефіциту заліза (ІДЗ) та клінічно вираженого дефіциту заліза (залізодефіцитна анемія — ЗДА). Профілактика дефіциту заліза під час вагітності, у період годування груддю, у жінок у репродуктивному періоді, у дітей, підлітків, дорослих (наприклад вегетаріанців і людей літнього віку). Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Препарат містить залізо у вигляді полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (III). Цей макромолекулярний комплекс стабільний і не виділяє залізо у вигляді вільних іонів у шлунково-кишковий тракт. Структура препарату схожа з природною сполукою заліза — феритином. Завдяки такій подібності залізо (III) потрапляє з кишечника в кров шляхом активного всмоктування. Залізо, що всмоктується, зв'язується з феритином і зберігається в організмі, переважно у печінці. Пізніше у кістковому мозку воно включається до складу гемоглобіну. Залізо, що входить до складу полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (III), не має прооксидантних властивостей, притаманних простим солям заліза. Препарат заліза має вигляд полімальтозного комплексу гідроксиду Fe³⁺. Зовні багатоядерні центри гідроксиду Fe³⁺ оточуються багатьма нековалентно зв'язаними молекулами полімальтози, утворюючи комплекс з загальною молекулярною масою 50 тисяч Дальтон, котрий є настільки великим, що його дифузія через мембрану слизової оболонки кишечника приблизно в 40 разів нижча, ніж у гексагідрату Fe²⁺. Сприятливість до окислення ліпопротеїнів дуже низької щільності і ліпопротеїнів низької щільності зникає. Побічні реакції. З боку травного тракту. Дуже рідко (< 1/10000): біль у животі, нудота, запор, метеоризм, діарея, біль в епігастральній ділянці, диспепсія, блювання. З боку імунної системи. Дуже рідко (< 1/10000): анафілаксія, кропив'янка, висип, екзантема, свербіж. Інші. На фоні лікування препаратом Мальтофер[®] можливі темний колір випорожнень, зумовлений виділенням заліза, що не всмоктується. Це не має клінічного значення. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/5869/02/01 від 13.04.12. UA/5870/01/01 від 11.05.12. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату, інформації для медичників і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток: перспективы применения при раке яичника

Разработка противоопухолевых вакцин признана одним из приоритетных направлений исследований в онкологии. На Всемирном конгрессе онкологов, проходившем в г. Рио-де-Жанейро в 1998 г., создание противоопухолевых вакцин было названо одним из трех наиболее перспективных направлений развития онкологии и с тех пор находится в фокусе пристального научного интереса.

В нашей стране разработкой противоопухолевых вакцин занимаются в течение многих лет, можно говорить о формировании научных школ, занимающихся разными подходами к решению данной проблемы.

Украинскими учеными разработана технология создания вакцины с использованием дендритных клеток (ДК), получены обнадеживающие результаты, позволяющие рассматривать возможность ее применения в комплексной терапии рака яичников (РЯ).

В основу создания вакцины положена идея усиления иммуногенности опухоли, обеспечение активации собственных сил организма для борьбы с заболеванием. Как известно, именно отсутствие адекватного иммунного ответа ассоциируется с появлением злокачественных новообразований и дальнейшим прогрессированием онкологического процесса. Понимание того, что опухолевые клетки характеризуются наличием механизмов ускользания от иммунного надзора и повышением устойчивости к факторам иммунитета по мере роста опухоли, позволило ученым предположить, что подход, заключающийся в манипуляции иммунной системой, имеет перспективы для применения в послеоперационном периоде с целью противорецидивного и антиметастатического лечения.

Для создания вакцины полученная у пациента опухолевая ткань специфически обрабатывается, что позволяет повысить иммуногенность опухолевых антигенов. На сегодняшний день как наиболее эффективные зарекомендовали себя противоопухолевые вакцины на основе ДК. В данном случае ДК используются как адьюванты (вещества применяющиеся в составе вакцины и существенно повышающие иммунный ответ на опухолевые антигены). Другим адьювантом, входящим в состав ДК-вакцины, являются продукты бактериального синтеза.

Дендритные клетки (дендроциты, клетки Лангерганса, ДК) – гетерогенная популяция антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения. Впервые описаны Полом Лангергансом в конце XIX века. Современное название ДК дано Ральфом Штайнманом, получившим Нобелевскую премию в 2011 г. за раскрытие их функций. Основной функцией ДК является презентация антигенов Т-лимфоцитам. Кроме того, ДК выполняют важные иммунорегуляторные функции, в частности осуществляют контроль дифференцировки Т-лимфоцитов, регуляцию активации и супрессии иммунного ответа.

Научные темы, связанные с разработкой и изучением противоопухолевых вакцин, разрабатывались в Национальном институте рака (НИР, г. Киев) и в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (ИЭПОР) в течение нескольких десятилетий, создание вакцины на основе ДК, проявившей эффективность против РЯ, является результатом совместных исследований.

Необходимо подчеркнуть, что применение вакцин на основе ДК – это лишь часть комплексного лечения онкологических больных. Вакцины производят после хирургического лечения с использованием полученного в процессе операции опухолевого материала, а также клеток, выделенных из крови пациента. Далее большой продолжит основное лечение (химиотерапию и др.) и после его окончания несколько раз получает вакцину, которая позволяет закрепить полученный результат, обеспечивая специфическую иммунопрофилактику рецидивов и метастазов.

Применение дендритноклеточной вакцины не может рассматриваться как самостоятельный терапевтический метод и

позиционируется как компонент комплексного лечения в сочетании с хирургическим вмешательством, химио- и лучевой терапией. Как показали исследования, применение вакцины в составе комплексного лечения приводит к повышению общей эффективности терапии, увеличивая выживаемость больных. В настоящее время метод находится на завершающих этапах изучения и только после регистрации будет доступен для применения в рутинной клинической практике.

О подробностях нашему корреспонденту рассказали специалисты, принимавшие участие в разработке вакцины и ее изучении.

Заведующая лабораторией экспериментальной онкологии Национального института рака, кандидат биологических наук Наталья Николаевна Храновская:

– К настоящему времени в мире проведено более 100 клинических испытаний вакцин на основе ДК, в которых участвовали больные с распространенными стадиями заболевания; в результате был сделан вывод, что применение данных вакцин должно быть направлено не столько на борьбу с первичной опухолью, сколько на предотвращение развития рецидивов и метастазов. При этом роль такой вакцины в терапевтическом процессе может быть очень большой, ведь основной причиной гибели онкологических больных является именно прогрессирование заболевания, развитие рецидивов и метастазов. У нас на данный момент уже получены результаты клинических испытаний; кроме того, при создании вакцин на основе ДК нами используются оригинальные подходы, не имеющие аналогов в мире (один из этих подходов разработан в нашем институте, другой – в ИЭПОР). В связи с этим интерес зарубежных ученых к результатам наших исследований очень велик.

Как известно, ДК играют ключевую роль в формировании приобретенного иммунитета. Исследования показывают, что количество ДК в организме больных злокачественными опухолями снижено, а сами они функционально неполноценны. Предполагается, что уменьшение количества ДК и потеря ими ряда функций может быть одной из главных причин отсутствия полноценного иммунного ответа на развивающуюся опухоль.

ДК-вакцина изготавливается из биологического материала пациента, она содержит антигены, специфические для конкретной опухоли и стадии ее развития. ДК получают из моноцитов периферической крови при их культивировании *in vitro* под воздействием колониестимулирующих факторов, интерлейкинов. Из 100 мл периферической крови выращивают около 5 млн ДК – доза, достаточная для однократного введения пациенту. Немаловажно, что ДК культивируются *in vitro*, что позволяет избежать отрицательного влияния иммуносупрессивных факторов, выделяемых опухолью. Созревая в присутствии лизата опухолевых клеток, ДК поглощают антигены опухоли и представляют их на своей поверхности. В организм вводятся созревшие активные ДК; перед введением пациенту осуществляется контроль качества вакцины. После введения в организм пациента ДК

мигрируют в лимфоидную ткань, где участвуют в обучении Т-лимфоцитов и иницируют их пролиферацию. Терапевтический эффект вакцины связывают с активацией цитотоксических Т-лимфоцитов, активность которых обычно снижена у онкологических больных.

В настоящее время завершено рандомизированное клиническое исследование второй фазы у больных с III-IV стадией РЯ, в котором использовалась ДК-вакцина. Показано, что 5-летняя выживаемость увеличивается на 35%. При проведении этого исследования принимали участие два научных центра (НИР и Киевский городской онкологический центр).

Следует отдельно отметить, что побочные явления при использовании вакцин на основе ДК не соизмеримы с таковыми для химиотерапии. В рамках клинических исследований у 10% пациентов отмечалось повышение температуры тела, озноб; примерно у 1% больных зарегистрировано увеличение лимфатических узлов; иногда отмечалась незначительная болезненность в месте введения. Все побочные эффекты носили транзиторный характер и, как правило, не требовали дополнительного лечения (в отдельных случаях купировались однократным приемом жаропонижающего средства).

Один курс введения вакцины на основе ДК составляет пять введений с интервалом 1 раз в месяц. При раке легкого и раке яичника в рамках исследований вакцина вводится внутривенно, при раке почки и раке желудка – внутрикочно. Согласно нашему протоколу, стандартная терапия предполагает проведение двух курсов вакцинотерапии с перерывом между ними продолжительностью 6 мес. Наши исследования показали, что активный иммунный ответ начинает развиваться после третьего введения вакцины. После каждого введения (перед следующим) осуществляется контроль антигенспецифического иммунного ответа, позволяющий индивидуализировать подход к лечению. Нами разработаны критерии оценки эффективности ответа на вакцинацию, включающие целый комплекс биомаркеров, которые позволяют с большой степенью вероятности прогнозировать и оценивать выраженность ответа на вакцину у конкретного больного.

В перспективе, по завершении всех исследований и процедуры регистрации противоопухолевых вакцин на основе ДК могут производиться на базе лабораторий крупных онкологических центров после установки соответствующего оборудования и обучения персонала. Процедура создания таких вакцин в целом относительно проста и доступна для применения в рутинной клинической практике.

Заведующий отделом конструирования средств биотерапии рака Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, заслуженный деятель науки и техники, доктор медицинских наук, профессор Григорий Платонович Потехня:

– Прогрессия опухолевого роста сопровождается лавинообразным накоплением мутаций, влекущим за собой последовательное изменение антигенной структуры

опухоли. В связи с этим создание унифицированной терапевтической вакцины против тех или иных локализаций рака не представляется возможным (что подтверждено целым рядом неудачных попыток, которые известны в истории онкологической науки). На сегодняшний день аутовакцины, изготавливаемые индивидуально для каждого больного, признаны наиболее действенным средством специфической иммунотерапии онкологических заболеваний. Это полиомодальные вакцины, содержащие весь спектр антигенов, присущих опухоли данного конкретного пациента (в том числе индивидуальные и стадийспецифические).

В ИЭПОР накоплен большой опыт в создании противоопухолевых вакцин. Эффективность специфической аутовакцины, разработанной на базе ИЭПОР, связана прежде всего с выбором адьюванта, усиливающего иммунный ответ. Антигены опухолей, полученные в ходе хирургического вмешательства, при создании данной вакцины модифицируются цитотоксическими лектинами – продуктами синтеза сапрофитной культуры *Bacillus subtilis* В-7025. Наши исследования показали, что использование аутологических вакцин, модифицированных бактериальными лектинами, при применении в составе комплексной терапии значительно увеличивает продолжительность жизни больных при отдельных локализациях и гистологических формах рака, а также нормализует иммунологические показатели и улучшает качество жизни пациентов.

Совместные исследования, проведенные с НИР, показали, что культивирование ДК в присутствии опухолевых антигенов, усиленных бактериальными лектинами (то есть фактически аутологической вакцины, разработанной в ИЭПОР), ведет к добавочной активации ДК и дополнительно усиливает иммунный ответ. Это связано с тем, что бактериальные лектины являются самостоятельным «сигналом опасности» для ДК. Таким образом, и бактериальные лектины, и сами ДК рассматриваются как адьюванты, усиливающие иммунный ответ на опухолевые антигены. Эффективность дендритноклеточной вакцины, созданной по такому принципу, изучалась в НИР у больных РЯ, получены весьма оптимистичные результаты.

Применение вакцины противопоказано пациентам с аутоиммунными заболеваниями, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, флебитами, а также в случае иммунодепрессии, в частности лейкопении, лимфопении. При иммунодепрессии, вызванной химиотерапией, введение вакцины откладывается до нормализации иммунологических показателей. Перед каждым введением вакцины осуществляется мониторинг показателей иммунной системы и гематологических показателей. После каждого введения вакцины осуществляется контроль иммунного ответа. Формирование эффективного противоопухолевого иммунного ответа при вакцинотерапии требует от нескольких недель до нескольких месяцев.

Таким образом, в распоряжении врачей может появиться еще одно достаточно эффективное средство для лечения РЯ, которое может использоваться в комбинации с уже существующими методами, в том числе у пациентов, имеющих противопоказания к проведению химиотерапии. Преимуществом вакцинотерапии является хорошая совместимость с другими методами лечения, потенциальное снижение риска рецидивов и метастазов при минимальных побочных эффектах.

Подготовила Катерина Котенко



В.А. Потапов, д.м.н., професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Днепропетровської державної медичної академії;
Ю.В. Давидова, д.м.н., професор акушерського відділення екстрагенітальної патології вагітних ГУ «ІПАГ НАМН України», г. Київ

Контролируемые риски и стратегия профилактики преждевременной потери беременности

Низкая эффективность наших усилий в решении проблемы ранних потерь беременности и преждевременных родов (ПР) явилась предпосылкой для научной гипотезы, рассматривающей невынашивание как инструмент естественного отбора. Это находит подтверждение в случаях прекращения развития беременности в прегимплантационном и раннем имплантационном периодах вследствие генетических повреждений (гамеопатии и эмбриопатии). Сохранение такой аномальной беременности нежелательно и нецелесообразно, поэтому медикаментозная поддержка беременности до 8 нед в случаях угрозы ее невынашивания отраслевыми регламентирующими документами не предусматривается. Но даже если принять априори, что причиной выкидышей на ранних сроках являются в 50-70% случаев различные летальные хромосомные aberrации, то возникает вопрос: как поступать с остальными 30% беременных с клиническими симптомами угрозы прерывания беременности, причины которой могут быть иными (анатомическими, иммунологическими, инфекционными, гормональными и др.)?

В рамках дискуссии по данной проблеме позвольте напомнить о некоторых хорошо известных фактах. Имплантация зародыша в слизистую оболочку матки происходит на 7-е сутки после оплодотворения, и с этого момента, по сути, уже начинается биологический процесс формирования плаценты, поэтому последующие 2-3 нед после имплантации определяют дальнейшую судьбу беременности. Нарушение имплантации оплодотворенной яйцеклетки и процесса формирования тесного взаимодействия трофобласта с децидуальной оболочкой матки, вследствие которых происходит поверхностная, субэпителиальная плацентация с анатомической и функциональной неполноценностью межворсинчатого пространства, является основной причиной изменения трансплацентарного обмена кислорода и питательных субстратов, плацентарной дисфункции, невынашивания, дистресса и задержки роста плода, преэклампсии и антенатальной гибели плода.

Знание этих рисков сформировало ключевую проблему профилактики невынашивания беременности — прицельное наблюдение и оказание помощи беременным, которые относятся к **группам риска**. Однако попытки создания рациональных систем отбора беременных в группы риска, а также определения перечня собственно критериев риска пока не дали желаемого результата в улучшении статистических показателей здоровья и воспроизводства населения, оставляя актуальным вопрос: **насколько реально влияет формирование групп риска по невынашиванию на популяционные показатели исходов беременности?**

Вопрос далеко не риторический, поскольку общая теория рисков сегодня находится в центре внимания всех сфер деятельности человека и является одной из самых дерзких реформ в сознании человечества: как можно поставить под контроль будущее. Медицинская наука в этом вопросе не исключение, и методология оценки риска и профилактические технологии рассматриваются в качестве глобального фактора улучшения здоровья и качества жизни человека. Обычно риск рассматривают как опасность возникновения неблагоприятных последствий, относительно которых неизвестно, наступят они или нет.

В акушерстве этот процесс имеет свою особенность, так как подразумевается оценка двойного риска — как для матери, так и ее будущего ребенка. Именно поэтому сегодня в акушерстве возникла насущная проблема изменения стратегии риск-менеджмента, которая должна заключаться не только в формировании групп риска с ограниченными элементами управления рисками в условиях неопределенности, но и в возможности направленного выбора варианта поведения в ситуации, когда имеется возможность оценить предполагаемый результат.

Нами предлагается в порядке эксперимента пересмотр известных на сегодня принципов отбора факторов риска,



Рис. 1. Достаточно ли одного рутинного мазка у беременных для оценки инфекционного риска или необходим расширенный инфекционный мониторинг?

в частности невынашивания беременности, и введение такого понятия как «контролируемые риски».

Под контролируемыми рисками мы подразумеваем риски, которые:

- часто встречаются в популяции;
- легко опознаются (доступная диагностика);
- в арсенале врача имеется возможность несложного их мониторинга;
- существуют проверенные способы их коррекции.

Оценка рисков с вышеуказанных позиций позволяет не только конкретно объективизировать мероприятия по предупреждению их последствий в каждом индивидуальном случае, но и охватить прежде всего тот контингент беременных, который формируют популяционные показатели. Указанный подход имеет и экономический аспект, поскольку можно говорить о **значительном сокращении расходования материальных и человеческих ресурсов на поиск и профилактику неуправляемых, неконтролируемых рисков на современном этапе**.

К примеру, сегодня к факторам рисков невынашивания зачислены различные анатомические причины (аномалии развития, опухоли, истмико-цервикальная недостаточность), некоторые иммунологические причины, связанные с антифосфолипидным синдромом, тромбофилиями, гистосовместимостью, которые не по всем параметрам соответствуют категории **контролируемых рисков**. Некоторые из перечисленных факторов риска, например анатомические, имеют невысокую частоту в популяции (1-3%), что объясняет сложность проведения популяционных исследований, имеют нечеткие скрининговые критерии, профилактика их во время беременности имеет ограниченные возможности или невозможна как таковая, а случаи успешного сохранения беременности мало влияют на популяционные статистические показатели. То же касается некоторых иммунологических причин (2-5%) спонтанной преждевременной потери беременности — антифосфолипидного синдрома (АФС), тромбофилии, антигенов HLA, гистосовместимости. Исключением из данной группы является иммуноконфликтная беременность по резус-фактору и системе ABO, профилактика которой прописана в национальном протоколе.

В то же время **воспалительно-инфекционные** заболевания наружных женских половых органов широко распространены в популяции беременных и в структуре причин спонтанных потерь беременности, по мнению разных авторов, занимают от 12 до 95%. Доказано, что инфекции, передаваемые половым путем (вагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз) являются причинами децидуального эндометрита и хориоамнионита, а значит, непосредственно влияют на процесс имплантации и нарушения развития беременности. Инфекции репродуктивного тракта **легко диагностируются; их профилактика и терапия, а также мониторинг результатов этих мероприятий несложны**. Поэтому инфекционные факторы риска

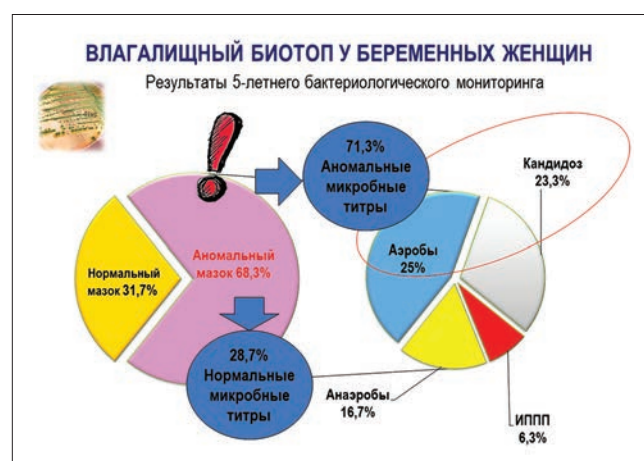


Рис. 2. Влагалищный биотоп у беременных

потери беременности оптимально подходят под понятие контролируемых рисков.

Казалось бы, в вопросе половой инфекции во время беременности нет особых проблем, диагностика и лечение большинства из них прописана в соответствующих клинических протоколах (приказ Министерства здравоохранения Украины № 582). Однако данный протокол регламентирует деятельность врача в основном в гинекологического контингента пациентов. В отношении же ведения беременных с признаками инфекции репродуктивного тракта возникает сразу несколько принципиальных вопросов.

Как поступать, если у беременной отсутствуют признаки воспаления влагалища, а в мазках из влагалища идентифицированы патогенные или избыточный пул условно-патогенных возбудителей?

- Достаточно ли в качестве скрининга оценки биоценоза влагалища у беременных только бактериоскопического исследования содержимого влагалища (мазка) (рис. 1)?
- Как поступать **при признаках вагинальной инфекции в сроках до 8 нед** беременности, т.е. в период эмбриогенеза и органогенеза?
- Как быть в случае **выявления вагинальной инфекции смешанной этиологии, которая у беременных сегодня встречается в 2-3 раза чаще, чем моноинфекция**, и лечение которой не прописано клиническими протоколами?
- Нужна ли у беременных профилактическая **санация перед родами**?

Современные технологии ведения беременности, направленные на снижение акушерской агрессии, сокращение скрининговых и профилактических программ у беременных, большинство этих вопросов просто игнорируют, но ведь от этого они не становятся менее актуальными. Прежде всего это касается отказа от скрининговых программ по выявлению так называемой группы TORCH-инфекций. Главным аргументом стал тезис, что поскольку мы не можем эффективно лечить эту группу инфекций, нет необходимости и проводить их диагностику.

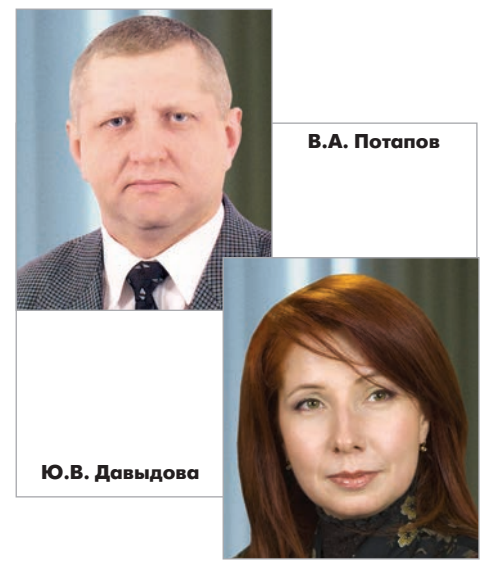
Можно ли при таком подходе быть уверенным в том, что бактериоскопическое исследование мазков даст ответ на все наши вопросы касательно оценки биоценоза влагалища беременных (рис. 2)?

Квалифицированно проведенное **бактериоскопическое исследование мазков из влагалища дает 90% диагностики**, особенно когда встречаются находки патогенов (гонококк, трихомонада) или «ключевые клетки» как косвенные признаки бактериального вагиноза, но в целом мазок не дает представления о количественном и качественном составе микрофлоры влагалища, а отсутствие повышенного количества лейкоцитов часто свидетельствует не о нормоценозе, а возможном баквагинозе.

Современная наука о микробиоценозе регламентирует его объективную оценку как инструмент профилактики дисбиоза и различных инфекционных осложнений, располагает методами количественной ПЦР-диагностики качественного и количественного состава микробиоты влагалища (Фемофлор-8 и Фемофлор-16), позволяющими выявить степень тяжести дисбиоза от легкого до тяжелого, подходы к лечению и профилактики которых могут быть различными. На наш взгляд, беременная заслуживает такого внимания и нуждается в доступности современных технологий оценки здоровья.

Безусловно, при выраженном дисбиозе лечение должно проводиться антибиотиками с антианаэробным эффектом, но следует помнить, что подобная терапия, как и любая антибиотикотерапия, неизбежно **приводит с еще большим нарушением биоценоза влагалища и риску развития кандидозной инфекции**.

Подобный сценарий исхода терапии предусматривает необходимость использования в схемах лечения



В.А. Потапов

Ю.В. Давидова

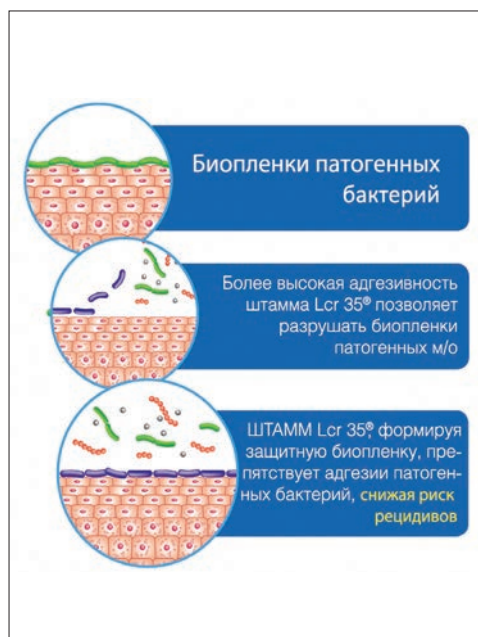
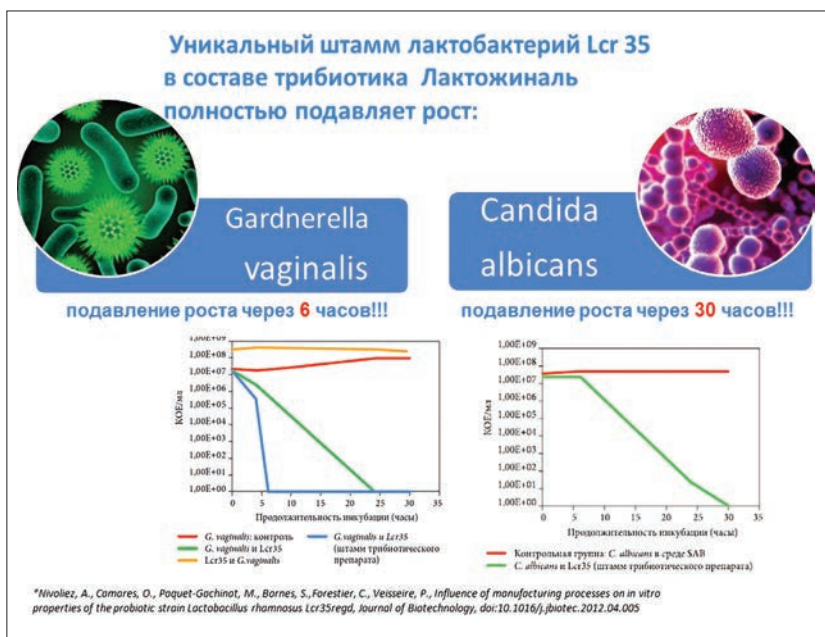


Рис. 3. Лактобактерии подавляют рост оставшихся патогенов и создают оптимальную защитную среду для роста собственных лактобактерий

Рис. 4. Принцип действия Лактоژиналя

бактериального вагиноза и антикандидозной профилактики с использованием антимикотических препаратов.

При легком и умеренном дисбиозе более рационально использовать современные местные пробиотики, которые обладают не только антагонистической активностью к безусловным патогенам и условно-патогенной флоре, но и позволяют быстро восстановить доминантный пул лактобацилл.

Такая градация подходов к терапии бактериального вагиноза дает возможность избежать полипрагмазии, рецидива заболевания и развития кандидоза.

В своей практике в лечении легкого и умеренного дисбиоза влагалища у беременных мы отдаем предпочтение пробиотик Лактоژиналь, который содержит штамм лактобактерий (*L. casei rhamnosus* Lcr 35), выделенных из биотопа влагалища здоровых женщин. Это так называемый трибиотик, который содержит не только лактобактерии, но и пребиотик (питательную среду), и постбиотик – продукты их жизнедеятельности (молочная кислота) для более быстрого и стойкого восстановления нарушенного баланса микрофлоры.

Эффект Лактоژиналя проявляется уже в первые часы его использования и обусловлен быстрым снижением pH благодаря экзогенной донации молочной кислоты, обеспечивающей оптимальные условия для размножения как экзогенным, в составе культуры пробиотика, так и собственным микроорганизмам (рис. 3, 4).

Доказано, что штамм пробиотика Лактоژиналь *L. casei rhamnosus* Lcr 35 обладает высокими адгезивными свойствами и способностью разрушать патогенные микробные биопленки, создавая собственную биопленку из сахаролитических микроорганизмов (рис. 3, 4).

Благодаря этому свойству пробиотик Лактоژиналь способен в течение 6 ч полностью подавить рост главного возбудителя БВ – *Gardnerella vaginalis*, а в течение 30 ч ингибировать рост *Candida albicans*, которая у беременных часто вызывает развитие кандидозного вульвовагинита.

В нашей клинике подтверждена высокая эффективность Лактоژиналя в лечении легкого и умеренного бактериального вагиноза у беременных в следующих дозах: 1 капсула 2 раза в сутки на протяжении 7 дней или 1 капсула 1 раз в сутки 14 дней.

Следует отметить, что штамм *L. casei rhamnosus* Lcr 35 в составе пробиотика Лактоژиналь обладает природной антибиотикорезистентностью и устойчивостью к противогрибковым препаратам (метронидазол, клотримидин), что позволяет использовать его параллельно с антибактериальной терапией выраженного дисбиоза и кандидозной инфекции и, таким образом, избежать развития кандидозной суперинфекции и рецидива заболевания благодаря быстрому восстановлению нормального биоценоза после курса терапии.

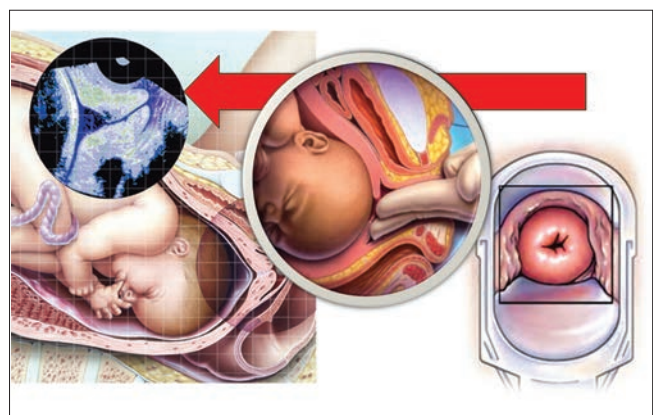


Рис. 5. Почему сонографическое исследование длины шейки матки предпочтительнее перед пальцевым или осмотром шейки матки в зеркалах?

Не менее распространенным в популяции фактором риска невынашивания беременности, который можно отнести к контролируемым рискам, является дефицит прогестерона, который, по данным разных авторов, является причиной выкидышей в 12-30% случаев. Диагностика прогестеронового недостаточности во время беременности не представляет трудности; группы риска женщин, у которых можно предположить ее наличие, подробно изложены в клинических протоколах (приказ Министерства здравоохранения Украины № 624): привычное невынашивание; беременность, наступившая на фоне недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ); индуцированная беременность, вылеченное эндокринное бесплодие; беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Следует помнить, что до 10 нед беременности источником прогестерона является исключительно желтое тело. При этом его функционирование контролируется эмбриональным хорионическим гонадотропином (ХГЧ), вырабатываемым трофобластом. В более поздние сроки беременности функцию выработки прогестерона берет на себя плацента. Поэтому во время беременности не работают обычные петли обратной связи и регуляция синтеза прогестерона яичниками не находится под контролем гипоталамуса и гипофиза посредством тропных гормонов ФСГ и ЛГ.

В этой связи при недостаточности прогестерона у беременной донация экзогенного прогестерона является единственным путем его коррекции, а все предостережения относительно угнетения тропных гормонов гипофиза экзогенным прогестероном являются необоснованными.

Интересен также факт, что только биоидентичный прогестерон способен адекватным образом опознаваться клеточной сигнальной системой в организме человека.

В процессе опознавания и активации системы гормон-рецептор внутриклеточными мессенджерами и сигнальными белковыми молекулами происходит не только считывание количества аминокислот в молекуле прогестерона, но и его уникальная пространственная конфигурация, которые в конечном итоге обеспечивают адекватные геномные эффекты, обеспечивающие нормальное развитие беременности.

Одним из проявлений дефицита прогестерона на поздних сроках беременности является синдром бессимптомной короткой шейки матки (КШМ), которая ассоциируется с высоким риском преждевременных родов (уровень доказательности I-A).

Согласно мнению международных экспертов, сонографическое измерение длины шейки матки трансвагинальным датчиком представляет собой объективный метод оценки риска спонтанного наступления ПР, особенно в случае отсутствия других признаков. При этом за длину

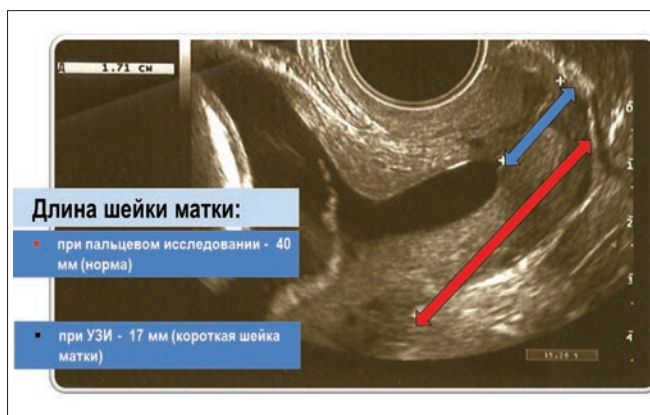


Рис. 6. Пальцевое или сонографическое исследование длины шейки матки?

шейки матки принимается расстояние от внутреннего до наружного зева по проекции шеечного канала, которая в норме составляет 35-46 мм. КШМ считается уменьшение ее длины – менее 30 мм.

Доказано, что при длине шейки матки менее 30 мм ПР наблюдаются в 10% случаев, а при укорочении менее 20 мм – у каждой третьей беременной с подобной несостоятельностью шейки матки.

Сегодня исследование длины шейки матки для оценки вероятности наступления ПР должно стать основным скрининговым методом, частью стандартной регламентированной сонографической процедуры во II триместре беременных (18-22 нед) на врожденные пороки развития. Почему пальцевое исследование и осмотр шейки матки зеркалами для диагностики КШМ уступает сонографическому ее исследованию? Суть в том, что укорочение шейки матки идет первоначально за счет раскрытия внутреннего зева и образования так называемой воронки, образуемой вклиниванием плодного пузыря в просвет шеечного канала, диагностика которых возможна только при трансвагинальном сонографическом исследовании (рис. 5, 6).

Переходя к вопросу лечения невынашивания беременности на ранних сроках и при КШМ, следует отметить, что в настоящее время стандартов терапии этой патологии не существует. Однако накоплен достаточный международный опыт, обобщенный в соответствующих рекомендациях по ведению беременных с КШМ, результаты которого обсуждались не раз как на международных, так и отечественных научно-практических форумах.

Мы в своей практике, следуя этим рекомендациям, используем следующие схемы терапии угрозы невынашивания: при болях внизу живота натуральный микронизированный прогестерон (Утрожестан) назначается интравагинально в дозе 200-400 мг/сут. При болях внизу живота, сочетающихся с кровянистыми выделениями, стартовая доза составляет 400 мг/сут, к ее увеличению до 600 мг обычно прибегают при отсутствии терапевтического эффекта от предыдущей дозы прогестерона.

В практической деятельности нам нередко приходится прибегать и к максимальной суточной дозе (800 мг), которая назначается при значительных кровянистых выделениях из половых путей. Можно отметить, что уменьшение размеров ретрохориальных гематом в таких случаях происходит у 2/3 беременных уже через 7-10 дней назначения Утрожестана.

В случае диагностики КШМ в сроках 18-22 нед Утрожестан профилактически назначаем интравагинально в дозе 200 мг на ночь до 36 нед и 6 дней беременности. В ряде случаев такая терапия является вторым этапом сохраняющей беременность терапии, когда беременным с признаками НЛФ Утрожестан назначался в первом и втором триместрах беременности.

Веские доводы в защиту прогестерона предъявила сама эволюция человека, которая создала и определила именно прогестерон как гормон беременности, а не другое вещество для обеспечения беременности.

Вряд ли нам когда-либо удастся создать искусственно более совершенное средство для сохранения беременности. Так не лучше ли рационально использовать то, что уже создано природой и находится в его ареалах? В этом отношении препарат натурального прогестерона Утрожестан является лидером среди прогестинов и самым назначаемым прогестероном в мире, согласно опросу экспертов в области бесплодия и сохранения беременности.



Рис. 7. Управляемые риски преждевременной потери беременности

Резюмируя, хотим отметить, что формирование понятия «контролируемые факторы риска и рациональное управление рисками», в том числе и медикаментозными средствами, стало объективно необходимым условием успешной беременности в современных, порой сложных, условиях жизнеобеспечения, а также ключевым фактором медицинской сферы деятельности, направленной на предотвращение преждевременной потери беременности (рис. 7).

Сорбіфер Дурулес

Препарат заліза №1 в Україні*



- **Рекомендований для лікування та профілактики залізодефіцитних станів, у тому числі у вагітних та жінок, що годують**^{1, 2, 4, 5}
- **Оптимальний склад таблетки: заліза (FeII) 100 мг та аскорбінової кислоти 60 мг**
- **Забезпечує кращу переносимість завдяки технології повільного вивільнення Дурулес**^{2, 3}

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Виробник: ВІАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії АСТРАЗЕНЕКА, Швеція. РП. № UA/0498/01/01. Умови відпуску. За рецептом.
* За даними Моріон — лідер в упаковках та грошовому вимірі в АТС ВО3 А у 2010–2013 рр., МДМ — № 1 в призначеннях спеціалістів серед препаратів ВО3 А, 2011 р.
1. С. В. Хаскіна, І. Г. Юрданова. Залізодефіцитні анемії та вагітність // Здоров'я жінки. — № 4. — 2010.
2. Ю. В. Марушко. Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі // Здоров'я України. — 2010. — № 1 (Педіатрія. Акушерство. Гінекологія).
3. Ю. В. Давыдова. Профилактика и лечение железодефицитной анемии препаратом Сорбифер Дурулес у беременных женщин с нарушениями тиреоидного гомеостаза // Здоровье женщины. — 2009. — № 6. 4. Клінічні протоколи з акушерської та гінекологічної допомоги. Анемія у вагітних. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 782 від 29.12.2005. 5. Інструкція для медичного застосування препарату. Побічні реакції. Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Представництво «ЕГІС Нюрт.» в Україні:
04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38



ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток:	
перспективы применения при раке яичника	3
Лікування акушерського холестазу	
(Інформаційний лист)	27
Вагітність та системний червоний вовчак:	
перинатальні аспекти,	
діагностичні та лікувальні алгоритми	
Ю.В. Давидова, А.Ю. Ліманська, Є.В. Шевчук, Л.П. Бутенко	35-36
Назоферон – надійний та безпечний засіб	
для профілактики і лікування грипу	
та ГРВІ у вагітних	56

ГІНЕКОЛОГІЯ

Контролируемые риски и стратегия профилактики	
преждевременной потери беременности	
В.А. Потапов, Ю.В. Давыдова	4-5
Герпесвирусная инфекция	
во время и вне беременности	
В.Ф. Нагорная	13-15
Рак яичника и гормональный канцерогенез	
Ю.Г. Ткаля, Л.И. Воробьева, В.С. Свинцицкий	18-20
Сучасні форми мікронізованого прогестерону	
у практиці акушера-гінеколога	
Л.Г. Назаренко, В.І. Пирогова, В.В. Подольський	28-29
Рациональная терапия воспалительных	
заболеваний женских половых органов	
О.В. Ромащенко, В.В. Подольский, Е.Н. Борис, Т.А. Струк	33-34
Заместительная гормональная терапия:	
тенденции и перспективы	
S. Neulen	38-40
Запальні захворювання геніталій у юних жінок	
як причина порушення репродуктивної функції	
у фертильному віці	
О.В. Ромащенко	42-43
Мастодинии в практике онкоматолога	
Т.С. Головки	44-45
Растительные препараты	
в практике акушера-гинеколога	
В. Вуттке, М. Биркхойзер, О.А. Ефименко	46-47
Транексамовая кислота в лечении аномальных	
маточных кровотечений	49

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.Я. Бабак**, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасєчнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академік НАМН України
- С.С. Страфун**, д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії 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 проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ № 17674-6524P від 04.04.2011р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 89326
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Володимир Савченко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ШЕФ-РЕДАКТОР	Анатолій Якименко	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР	Станіслава Шапошнікова	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучич	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ	Лідія Тралло	Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Назаренко Ірина Сандул Аліна Пасьон	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3. Підписано до друку 31.10.2014 р. Замовлення № Наклад 15 000 прим. Юридічно підтверджений наклад.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Ірина Лесько	
ДИЗАЙНЕРИ	Олена Дудко Максим Маліков Наталія Дехтяр Наталія Семенова Юлія Башкірова Інна Головако Зоя Маймескул Андрій Присяжнюк Мірослава Табачук	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Юлія Башкірова	
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Інна Головако Зоя Маймескул Андрій Присяжнюк Мірослава Табачук	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Іван Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

Вітамінотерапія: сучасні можливості в захисті жіночого здоров'я

Актуальна для отечественного здравоохранения тема – возможности использования витаминно-минеральных комплексов (ВМК) в коррекции нарушений женского здоровья – рассматривалась участниками сателлитного симпозиума, состоявшегося 26 сентября в рамках пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины (24-26 сентября 2014 г.).



Главный репродуктолог Департамента здравоохранения г. Киева, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии им. П.Л. Шупика, заведующая клиникой репродуктивных технологий УГИР НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Елена Николаевна Борис акцентировала внимание на использовании ВМК, содержащих железо, в профилактике анемии у беременных.

Одним из наиболее частых осложнений беременности признана анемия (в 90% случаев – железодефицитная), что сопряжено с повышением вероятности дефицита железа у плода и патологических состояний (включая плацентарную недостаточность, синдром задержки внутриутробного развития плода, невынашивание/преждевременные роды, гестозы, нарушения сократительной активности матки, гипогалактику, гнойно-воспалительные осложнения и др.). Помимо астенических проявлений, для железодефицитной анемии (ЖА) характерны сухость и появление трещин на коже и в углах рта; ломкость, расслоение, поперечная исчерченность ногтей, изменение их формы на локкообразную; ухудшение структуры волос (сечение кончиков); ощущение жжения в области языка; извращение вкуса (потребление мела, песка, глины, зубной пасты и т.п.); пристрастие к специфическим запахам (бензина, ацетона и др.); боль в животе; симптомы энуреза; субфебрилитет и др.

В группе риска относительно ЖА находятся женщины, имеющие в анамнезе самопроизвольный выкидыш, неоднократно рожавшие и перенесшие кровотечение в предыдущих родах. Риск ЖА повышается у беременных в возрасте 17 или старше 30 лет, в случае многоплодной беременности, при раннем токсикозе, артериальной гипотонии, гестозе, обострении хронических инфекций.

Согласно рекомендациям ВОЗ (1994), с целью профилактики анемии беременные должны получать 60 мг элементарного железа и 5 мг фолиевой кислоты. Предпочтительно использование сбалансированных ВМК, к которым относятся Витрум® Пренатал (10 витаминов и 3 минерала) и Витрум® Пренатал форте (13 витаминов и 10 минералов; используется для профилактики и лечения легких форм ЖА) компании «Юнифарм, Инк.» (США). Входящий в их состав фумарат железа хорошо всасывается и не разрушает витамин Е. С целью предотвращения побочных эффектов применяется Витрум® Фоликум (400 мг фолиевой кислоты).

Е.Н. Борис представила результаты исследования, выполненного на базе кафедры, в котором приняли участие 60 женщин на различных сроках беременности в возрасте 18-40 лет. Участницы основной группы (n=30) получали Витрум® Пренатал форте по 1 таблетке 1 р/сут на протяжении всего срока, женщины из группы сравнения (n=30) не получали ВМК.

Оценка клинических проявлений продемонстрировала преимущества приема ВМК Витрум® Пренатал форте: частота бледности кожных покровов составила 3,3 vs 23,3%, слабости – 6,6 vs 30%, сухости кожи – 0 vs 13,3%, головокружения – 0 vs 10%, снижения работоспособности – 6,6 vs 36,6%. Кроме того, отмечено достоверное улучшение всех гематологических показателей у участниц основной группы. Терапия ВМК Витрум® Пренатал форте была признана исследователями как эффективная и безопасная стратегия профилактики ЖА у пациенток с физиологически протекающей беременностью.

Сходные результаты получены также в многоцентровом (гг. Черкассы, Ялта, Бердянск, Луганск, Донецк, Одесса, Симферополь, Сумы, Харьков, Днепродзержинск, Запорожье, Киев) испытании с участием 926 пациенток в возрасте 18-40 лет, не имеющих изменений в показателях общего анализа крови (назначен Витрум® Пренатал форте по 1 таблетке 1 р/сут), и 102 беременных с анемией легкой степени тяжести (рекомендован Витрум® Пренатал форте по 1 таблетке 1 р/сут в дополнение к стандартному лечению). Эффективность этой схемы по данным оценки на 28-29-й неделе профилактики составила 93,3%. У беременных с анемией, на фоне приема ВМК улучшилось общее состояние и нормализовалась картина крови.

«Эффективность, безопасность, доступность, удобство приема Витрум® Пренатал форте позволяют рекомендовать его широкое использование с профилактической и лечебной целью при анемии легкой степени тяжести у беременных», – резюмировала Е.Н. Борис.



Заведующая отделением «Молодежная клиника» Донецкого регионального центра охраны материнства и детства, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии УНИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, кандидат медицинских наук Марина Юрьевна Сергиенко рассмотрела возможности применения циклической витаминотерапии (ЦВТ) препаратами Витрум® Фоликум и Витрум® витамин Е в формировании менструальной функции у девушек-подростков и представила результаты собственного исследования, подтверждающего рациональность данного подхода в коррекции нормогонадотропной олиго- и аменореи.

В исследование приняли участие девушки 13-16 лет (50 пациенток в основной группе (прием ЦВТ), 32 – в группе сравнения (использование прогестерона), 30 – в контрольной группе) с нормогонадотропной олиго- и аменореей. ЦВТ назначалась по следующей схеме:

- 11-й день: Витрум® Фоликум 400 мг 3 р/сут, Витрум® витамин Е – 400 МЕ 2 р/нед;
- 12-18-й день: Витрум® Фоликум 400 мг 2 р/сут, Витрум® витамин Е – 400 МЕ через день;
- 19-24-й день: Витрум® Фоликум 400 мг 1 р/сут, Витрум® витамин Е – 400 МЕ 1 р/день.
- 25-28-й день: перерыв в лечении.

Длительность активной терапии составила 3 мес. Динамику оценивали через 3, 6 и 12 мес от начала терапии. Размеры матки у всех девушек соответствовали возрасту, однако у участниц с нарушением менструальной функции (НМФ) определялись увеличение величины яичников (в среднем 12,2 см³, N – 9-10 см³), наличие хаотично расположенных фолликулов (размером 5-9 мм) или объемных жидкостных образований (диаметром 19-32 мм). У каждой 3-й пациентки с НМФ диагностировались симптомы со стороны грудной железы (асимметрия, мастодиния, масталгия, неоднородность ее структуры и др.), чаще выявлялись изменения экоструктуры железы.

При обследовании через 3 мес лечения менструальный цикл нормализовался у 78% девушек, получивших ЦВТ, и 100% пациенток, использующих гестагены, однако через 6 мес от начала терапии данный показатель соответствовал 70 и 58,1% соответственно, через 12 мес – 58 и 43,8%. ЦВТ способствовала нормализации размеров яичников до физиологической нормы и устранению нарушений со стороны грудной железы в основной группе. По каждому из оценивавшихся показателей группа сравнения уступала основной группе.

М.Ю. Сергиенко обобщила полученные данные и порекомендовала клиницистам придерживаться следующего алгоритма действий при нормогонадотропной олиго- и аменорее:

- 3 курса ЦВТ → в случае эффективности перерыв 3 мес → если эффективность сохраняется, показан контроль менструальной функции;
- 3 курса ЦВТ → в случае эффективности перерыв 3 мес → при рецидиве НМФ назначение еще 3 курсов ЦВТ;
- 3 курса ЦВТ → если менструальная функция не восстановилась, показано назначение гестагенов → при нормализации функции рекомендуются отмена гормональной терапии и осуществление наблюдения;
- 3 курса ЦВТ → если эффект достигнут, но сразу после отмены развивается рецидив НМЦ, используются гестагены.

Как отметила докладчик, для сохранения клинического эффекта целесообразно проводить ЦВТ 2 раза в год.

Результаты представленных работ свидетельствуют: несмотря на то что эффекты витаминотерапии, казались бы, всесторонне изучены, данный подход продолжает открывать клиницистам новые грани и точки приложения, в том числе в сфере женского здоровья.

Подготовила **Ольга Радучич**



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

Макмирор (нифуратель) — современное решение проблемы бактериального вагиноза

На сегодняшний день одними из самых распространенных акушерско-гинекологических патологий являются заболевания, вызванные вульвовагинальными инфекциями, среди которых 30-50% составляет бактериальный вагиноз (БВ).

БВ считается синергическим полимикробным синдромом, который характеризуется снижением концентрации или полным отсутствием *Lactobacillus SPP* и интенсивным повышением (в 100-1000 раз) уровня урооблигатных факультативно-анаэробных условнопатогенных микроорганизмов.

По мнению многих авторов, это заболевание определяется как дисбиотическое состояние биотопа влагалища и сравнительно недавно выделено в самостоятельную нозологическую форму, для которой является характерным высокий процент рецидивов заболевания.

Традиционно БВ ассоциируется с *Gardnerella vaginalis*, однако высокоспецифическим маркером БВ является *Atopobium vaginae*, которая, включаясь в патогенез заболевания, осложняет его течение и лечение. Развитие БВ и воспалительных заболеваний органов малого таза многие авторы ассоциируют именно с *A. vaginae*, полагая, что инфицирование, вызванное этим микроорганизмом, более специфично для данного заболевания, чем обусловленное *G. vaginalis*.

В результате изучения причин частых рецидивов БВ ученые обратили внимание на недавно открытый феномен биопленок, которые представляют собой сообщество микроорганизмов, расположенных на поверхности раздела сред и погруженных во внеклеточный полимерный матрикс, обладающий пространственной и метаболической структурой.

Такая форма существования микроорганизмов предоставляет им массу преимуществ в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и макроорганизма.

При БВ биопленки образуются в результате устойчивого сочетания *A. vaginae* с *G. vaginalis*,

имеют высокую степень организации, плотное прикрепление к поверхности эпителия влагалища, что объясняет высокий процент рецидивов заболевания. Немаловажное значение в рецидивировании БВ имеет также резистентность *A. vaginae* к метронидазолу — основному препарату, применяемому при лечении БВ (De Backer E. et al., 2007; Michael J.F. et al., 2004).

На сегодняшний день, выбирая методы терапии БВ, учитывают устойчивость бактерий, являющихся причиной микробного дисбаланса к метронидазолу; негативное влияние клиндамицина (второго стандартного препарата) на лактобациллы и другую физиологическую флору.

После проведенных в 2008 г. исследований терапии БВ получил признание новый препарат нифуратель (Макмирор), эффективность и безопасность которого была доказана. Одним из основных преимуществ лекарственного средства являются отсутствие угнетения физиологической флоры, в частности лактобацилл (Balmer J.A., 1995; Серов В.Н., Шаповаленко С.А., 2004), и эффективность в отношении атопобиума и грибов. В 2009-2010 гг. были проведены сравнительные клинические исследования, в которых надлежащим образом были доказаны преимущества нифурателя в лечении БВ по сравнению с таковыми метронидазола. При использовании нифурателя достигаются высокий процент элиминации *A. vaginae* и низкий процент рецидивов заболевания (Gomberg M.A., 2009). Аналогичные результаты были показаны в исследовании Перламурова Ю.Н. (2010).

Нифуратель высокоактивен в отношении широкого спектра бактерий, грибов, хламидий и *Trichomonas vaginalis*, обладает также антихламидийным действием, активностью в отношении *Ureaplasma urealyticum* и анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides fragilis* и *Clostridium perfringens*).

Подготовила **Наталья Карпенко**



З М І С Т

ГІНЕКОЛОГІЯ

Современные подходы к профилактике

преждевременных родов, неонатальной

заболеваемости и смертности при урогенитальных

инфекциях во время беременности 50-51

Превентивная терапия при операциях в гинекологии

А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания 54

АКУШЕРСТВО

Витаминотерапия: современные возможности

в защите женского здоровья

Е.Н. Борис, М.Ю. Сергиенко 7

Макмирор (нифуратель) — современное решение проблемы

бактериального вагиноза 8

Роль дефицита магния в акушерстве и гинекологии:

позиция экспертов 10

Дефицит железа, железodefицитная анемия

и беременность: вопросы и ответы

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская 11-13

Рациональный минимум искусных садоводов

С.В. Апресян, Х.Ю. Симоновская 16-17

Значение имплантации и маточно-плацентарного

кровотока для прогноза беременности:

роль Дуфастона

С.И. Жук, Г.И. Резниченко, Т.Н. Тутченко 21-23

Возможные пути снижения рисков неблагоприятных

исходов многоплодной беременности

О.Б. Демченко, О.В. Грищенко, С.М. Коровай, Т.А. Вербейко 30-31

Диабет и беременность:

бремя двойной ответственности

Б.Н. Маньковский 40-41

Прогнозирование преэклампсии:

современные лабораторные возможности

О.В. Рыкова 58-59

РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

Актуальні проблеми репродуктології

Ф.В. Дахно, Д. Зейдман, Д. Фельдберг,

В.І. Медведь, Л.О. Михайлишин 24-26

КОЛОНКА ШЕФ-РЕДАКТОРА

Віра в страхову медицину 52-53

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ГС «Українська асоціація міждисциплінарної медицини»
БФ «За безпечну медицину!»
ТОВ «Нью Віво»

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

Національний конгрес

Київ
1-3 квітня 2014 року

Донецьк
22 квітня 2014 року

Дніпропетровськ
17 вересня 2014 року

Вінниця
14 жовтня 2014 року

Харків
23 жовтня 2014 року

Одеса
19 листопада 2014 року

Регістрація на інтернет-порталі www.chil.com.ua

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»
Адреса: м. Київ, вул. Симона Петлюри 13/135, офіс 23, тел./факс +38 (044) 287-07-20,
e-mail: office@newvivo.com.ua

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 піридоксин: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, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська, 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

Роль дефицита магния в акушерстве и гинекологии: позиция экспертов

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

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

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

Полный текст данной Резолюции.

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

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

Обсуждены темы:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

только приводить к возрастанию пороков развития, но и стоить жизни матери и плода (В.Н. Серов, 2012).

Препараты магния должны отвечать определенным критериям. Данными критериями являются:

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

2) точность дозировки элементного магния (Mg⁺⁺), при назначении препарата магния практикующий специалист должен принимать, сколько магния в итоге получит пациент (50 или 100 мг);

3) наличие в препарате магниевых протекторов (веществ, способствующих лучшей усвояемости магния и его удержанию в клетке), оптимальным магниевым протектором является пиридоксин (витамин B₆);

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

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

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

Принимая во внимание вышесказанное, Экспертный совет рекомендует:

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

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

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

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

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

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

Ю.В. Давыдова, д.м.н., профессор, заведующая отделением акушерских проблем экстрагенитальной патологии, А.Ю. Лиманская, к.м.н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Дефицит железа, железодефицитная анемия и беременность: вопросы и ответы

Сегодня в решении проблем беременности высокого риска успеха можно добиться объединенными усилиями врачей разных профилей. Этим объясняется мультидисциплинарный подход специалистов отделения экстрагенитальной патологии к анализу перинатальных и соматических аспектов анемии - прелатентный дефицит железа может возникнуть задолго до наступления беременности, манифестировать во время гестации, а невыявленные и нескорректированные нарушения в послеродовом периоде могут способствовать ухудшению состояния физического здоровья и ЦНС женщины на долгие годы. Мы попытались ответить на наиболее часто задаваемые вопросы, касающиеся различных аспектов профилактики и лечения анемии.

Почему проблема дефицита железа и железодефицитной анемии (ЖДА) так актуальна в профилактике акушерских и перинатальных осложнений?

Развитие ЖДА при беременности является следствием нарушения равновесия между повышенным расходом железа и его поступлением в организм. Биологическая значимость железа определяется его участием в тканевом дыхании. В связи с этим для ЖДА беременных характерны тканевая гипоксия и связанные с этим осложнения.

При ЖДА снижается содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, что приводит к нарушению синтеза гемоглобина. Гемоглобин обеспечивает связывание, транспорт и передачу кислорода.

Кроме того, при ЖДА у беременных возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Поскольку при беременности потребление кислорода увеличивается на 15-33%, это усугубляет развитие гипоксии. Учитывая такую особенность организма женщины, при лечении ЖДА очень важно не усугубить уже имеющуюся гипоксию, применять препараты, которые не сопровождаются высвобождением в процессе всасывания большого количества свободного железа, являющегося весьма токсичным и вызывающего оксидативный стресс тканей и органов.

У беременных с тяжелой ЖДА развивается не только тканевая и гемическая гипоксия, но и циркуляторная, обусловленная развитием дистрофических изменений в миокарде, нарушением его сократительной способности, развитием гипокINETического типа кровообращения.

Изменения при ЖДА, приводящие к обменным, волеическим, гормональным, иммунным нарушениям у беременных, способствуют развитию акушерских осложнений, частота которых находится в прямой зависимости от степени тяжести анемии.

Потери железа при каждой беременности, родах и за время лактации составляют 700-900 мг (до 1 г). Организм способен восстановить запасы железа в течение 4-5 лет. Если женщина повторно рождает раньше этого срока, у нее неизбежно развивается анемия.

Доказано, что у беременных даже с анемией легкой степени увеличиваются риски перинатальной и ранней неонатальной смертности, в значительной степени связанные с преждевременными родами и задержкой внутриутробного роста плода. Даже в тех случаях, когда анемия выявлена на ранних сроках беременности и начато своевременное лечение, имеет место повышенный риск преждевременных родов. Следует отметить, что роды сами по себе являются фактором риска развития анемии, так, у 20% женщин с нормальными показателями гемоглобина в третьем триместре беременности в послеродовом периоде выявляется анемия.

Необходимо отметить вопросы качества жизни, связанные с анемией во время беременности. Выявлено, что они вполне

сопоставимы с теми, что наблюдаются у людей с серьезными хроническими заболеваниями, речь идет о трудности в концентрации, обучении и познании, нарушениях взаимодействия мать-ребенок и депрессии. Например, физическое функционирование и оценка жизнеспособности у женщин с послеродовой анемией сравнима с аналогичными показателями, наблюдаемыми при застойной сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности и опухолевых процессах.

Как происходит абсорбция железа в кишечнике?

Доказано два независимых пути абсорбции железа: для гемового железа и для иона Fe^{2+} . Как известно, источником гемового железа в пище являются гемоглобин, миоглобин и другие гемовые белки животного происхождения. В желудочно-кишечном тракте под воздействием кислоты и протеаз желудочного сока происходит высвобождение гема от апопротеина. Впоследствии гемовое железо окисляется до его трехвалентного Fe^{3+} состояния, образуя гемин, который проникает в клетки слизистой ЖКТ интактным путем, связывается рецептором, который все еще остается неидентифицированным. В свою очередь, негемовое железо обычно поступает в кишечник в форме Fe^{3+} , преобразуется в форму Fe^{2+} , которая и всасывается. Процесс всасывания негемового железа бывает двух видов: межклеточный — по градиенту концентрации (пассивная диффузия) и через клетку (более сложный контролируемый механизм всасывания). ГПК (гидроксид-полимальтозный комплекс) железа (III) имеет контролируемый механизм всасывания, который практически не сопровождается высвобождением свободного железа в сыворотку крови при всасывании, а это, в свою очередь, приводит к отсутствию токсического воздействия на ткани и лучшей переносимости пациентами таких препаратов. Основным механизмом всасывания сульфата железа (II) — пассивная диффузия, которая сопровождается высвобождением большого количества свободного железа, его токсическим воздействием и большим количеством побочных эффектов (в 100 раз выше, чем у ГПК железа (III)).

Каковы наиболее важные аспекты лечения анемии?

Мы можем сформулировать их так: своевременность, адекватность, безопасность препарата.

Своевременность предполагает выявление анемии в прекоцепционном периоде с лечением и реабилитацией депо до наступления беременности, что обеспечивает минимизацию эффектов анемии во всех триместрах гестации. Если не обеспечена прекоцепционная профилактика, необходимо как можно раньше обследовать на дефицит железа при постановке на учет по беременности.

Адекватность — обследование уровня ферритина и развернутый анализ крови при первом антенатальном визите.

Установление у пациента железодефицитного состояния требует назначения специальных железосодержащих препаратов. Достаточно популярным заблуждением является утверждение о том, что препарат для лечения ЖДА должен содержать железо и не так важно, в какой форме. В современной фармакологии известны по меньшей мере три поколения железосодержащих препаратов.

Особо следует отметить, что прием форм железа первого поколения, таких как неорганические сульфаты, хлорид, гидроксид, сопровождается значительными побочными эффектами.

История применения препаратов железа насчитывает более 100 лет начиная с 1832 г., когда Pierre Bland предложил использовать для лечения «малокровия» (анемии) сульфат железа. В течение последующего столетия в практику были внедрены разнообразные по названию и составу соли: сульфат, лактат, глюконат, fumarat, сукцинат и др. По результатам длительного наблюдения за пациентами доказано, что все эти препараты несколько различаются по своей эффективности за счет чуть большего или меньшего процента всасывания железа организмом. Также доказано отсутствие существенных различий в отношении безопасности и частоты побочных эффектов.

Среди различных форм железа сульфат железа отличается максимальной токсичностью. В базе данных MEDLINE за период с 1983 по 2010 год указывается более 200 исследований, сообщаящих о нежелательных побочных эффектах и осложнениях при приеме сульфата железа (железного купороса). Побочные эффекты наблюдались в очень широком диапазоне клинических проявлений: от диареи и тошноты до аллергии и анафилактического шока, при этом именно диспептические расстройства были самыми распространенными. Известно, что при приеме внутрь сульфат железа может вызывать повреждение пищевода, включая повреждение сфинктера, выраженную ulcerацию ротовой полости, провокацию инфекционных заболеваний, тяжелые осложнения со стороны кожи (сыпь), а в единичных случаях — анафилактический шок.

Сульфат железа является жестким раздражителем слизистой кишечника, вызывая интенсивное слушивание и некроз эпителия кишечника. Наблюдение за шестью здоровыми добровольцами показало, что даже однократный прием сульфата железа в дозе 80 мг приводит к оксидативному повреждению тонкого кишечника.

Вследствие того что сульфат железа вызывает сильное раздражение и в некоторых случаях — ожог слизистой кишечника, возможно усиление ее кровоточивости и дальнейших потерь железа через микрокровоточивания.

При проведении по системе GLP тестов по токсичности сульфата железа LD50 (доза



Ю.В. Давыдова

50% летальности) для крыс при приеме сульфата железа per os составляет ~320 мг/кг (по базе данных CAS). Для сравнения: данный показатель для полимальтозного железа составляет более чем 2500 мг/кг массы тела при пероральном приеме (Geisser et al., 1992). Также следует отметить, что при приеме полимальтозата железа не было зафиксировано случаев смертельных исходов при случайных передозировках, в отличие от солей железа.

Эксперимент с желудком кролика достоверно показал различия между воздействием полимальтозного железа и воздействием сульфата железа на слизистую оболочку желудка (Schaub et al., 1984).

После введения полимальтозата железа в дозе 200 мг железа на 1 кг массы не было отмечено видимых изменений слизистой желудка. После введения сульфата железа в эквивалентной дозировке наблюдались



Рис. 1. Эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка после введения сульфата железа в эквивалентной дозировке

серьезные эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка (рис. 1).

Исследование эффектов сульфата железа на поведение взрослых крыс показало, что даже очень умеренные дозы сульфата железа (3 мг/кг в течение 5 дней) приводили к снижению неврологических показателей в тестах «лабиринт», «открытое поле» и в тестах на обучение. Исследование мозга животных показало значительное накопление неорганического железа в гиппокампе и базальных ганглиях. Таким образом, даже умеренный прием сульфата железа коротким курсом нарушает защиту мозга от интоксикации неорганическим железом, что приводит к нарушениям поведения и изменению эмоционального фона вследствие развития неврологического дефицита.

Из-за высокой токсичности с 2009 года в России более не регистрируются препараты для беременных, в которые входит сульфат железа. Препараты на основе сульфата железа частично запрещены во Франции, Швеции, Швейцарии, Финляндии.

Продолжение на стр. 12.

Дефіцит заліза, залізодефіцитна анемія і вагітність: запитання і відповіді

Продолжение. Начало на стр. 11.

Препарат Мальтофер (гидроксид полимальтозный комплекс железа III) имеет преимущество в сравнении с препаратами сульфата железа (II), так как вызывает меньшее количество нежелательных побочных эффектов (1/10000 vs 1/100 у сульфатов железа II) – ссылка SmPC. Благодаря одинаковой эффективности, в сравнении с сульфатом железа, препарат Мальтофер[®] характеризуется намного более благоприятным соотношением «польза/риск» и значительно лучшим профилем переносимости. При приеме препарата Мальтофер[®] частота случаев диареи у взрослых пациентов достоверно меньше, чем при приеме сульфата железа (5,9% в сравнении с 15,4%; p<0,001), о чем свидетельствуют результаты метаанализа, проведенного Toblli (2007).



Фармакотерапия железодефицитных состояний: какие формы железосодержащих препаратов наиболее эффективны?

Очевидно, что патогенетической терапией ЖДА является использование препаратов железа. Особый акцент мы хотим сделать на том, что никакая диета изолированно не приведет к самостоятельному повышению уровня железа в сыворотке крови, а также хотим предостеречь от назначения беременным любых биодобавок, пищевых добавок, содержащих железо, так как у беременных может быть применен только сертифицированный препарат с четко установленным содержанием железа. Стоит отметить, что биологические функции железа могут тормозиться в отсутствие целого ряда микронутриентов (особенно Zn, Mn, Cu, Mo, Cr, I, витаминов C, B₂, B₆, B₉, B₁₂). Поэтому для проведения наиболее успешной и безопасной фармакотерапии железодефицитных состояний рассматривают как взаимодействие между этими микронутриентами, так и наиболее приемлемые фармацевтические формы железа. Однако надо помнить, что применение препаратов, в состав которых входят кроме железа и другие микроэлементы, часто приводит к недостаточной эффективности терапии, так как они конкурируют между собой за связь с рецепторами при всасывании в кишечнике. Лучше применять их отдельно и в разное время. Во-первых, существует очевидный синергизм, т.е. повышение эффективности при совместном применении железа и указанных микронутриентов. В частности, аскорбиновая кислота более чем на 30% активизирует всасывание препаратов железа, что имеет неоднозначные метаболические последствия. Совместное применение аскорбиновой кислоты с железом может стать дополнительным фактором негативного влияния на слизистую ЖКТ.

Поскольку такие витамины, как B₂, B₆, C, необходимые для поддержания функции железа, присутствуют в большинстве витаминно-минеральных комплексов (ВМК), то терапию препаратами железа рекомендуется дополнять стандартными ВМК, произведенными из высококачественных фармакологических субстанций, но важно разводить их во времени.

Во-вторых, несмотря на синергизм между микроэлементами на уровне физиологических систем и конкретных белков, существует также определенный фармакокинетический антагонизм между железом, цинком, медью, молибденом и марганцем. Железо, медь, магний ухудшают всасывание цинка. Молибден увеличивает потерю меди с мочой, а цинк может конкурировать с медью за всасывание. Из этих фармакокинетических

антагонизмов ясно, что наиболее приемлем совместный прием железа, меди и марганца (фармакокинетический антагонизм минимален), а цинк и молибден следует принимать отдельно от железа, меди и марганца.

В-третьих, следует помнить о наиболее приемлемых фармацевтических формах железа и других микроэлементов. Сульфаты и прочие неорганические соединения железа, меди, марганца и других макро- и микроэлементов представляют собой первое поколение микроэлементсодержащих препаратов. Более совершенные препараты основаны на органических соединениях (как правило, солях), обладающих более высокой усвояемостью и лучшей переносимостью.

Наиболее современным препаратом для лечения ЖДА на сегодня является полимальтозат железа (III). Механизм всасывания этого препарата максимально приближен к натуральному всасыванию железа из продуктов питания, тщательно контролируется естественными для организма сигнальными системами, что практически полностью исключает пассивную диффузию, избыток в тканях несвязанного с транспортными белками железа, быстрое неконтролируемое попадание свободных ионов железа, присутствующих в неорганических солях железа, что оказывает негативное влияние на слизистую кишечника и обуславливает высокую частоту гастроинтестинальных осложнений при их применении, а также развитие окислительного стресса в органах и тканях.

Для повышения эффективности лечения и снижения частоты побочных эффектов антианемической терапии были предложены неионные препараты железа, среди них Мальтофер – железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс.

Железо в данном препарате находится в связанном виде, подобном естественному состоянию железа в ферритине. Комплекс гидроксид полимальтозат-железо стабилен, защищен уникальной полимальтозной оболочкой, имеет контролируемый механизм всасывания, не выделяет железо в виде свободных ионов, по структуре напоминает естественные соединения железа. Большая молекулярная масса комплекса – 50 кД – снижает пенетрацию через мембраны слизистой оболочки кишечника в 40 раз, по сравнению с гексагидратом железа (II). Данный комплекс не обладает прооксидантным действием, благодаря чему восприимчивость к окислению липопротеидов низкой и очень низкой плотности снижается. Сегодня в мире также большое внимание уделяется применению усовершенствованных форм для парентерального введения железа, таких как сахарат и карбоксималтозат железа, что позволяет добиться восстановления уровня гемоглобина у женщин, которые не переносят пероральные препараты железа, а также у которых имеется анемия хронических заболеваний, исключаящая в ряде случаев прием таблетированных препаратов.



В чем состоит биологическая роль железа в организме и каковы особенности его регуляции?

Наиболее значимой функцией железа в организме является его участие в связывании, транспортировке и депонировании кислорода гемоглобином и миоглобином. Однако доказано, что роль железа этим не ограничивается: этот микроэлемент является универсальным компонентом живой клетки, участвующим во многих метаболических процессах в организме, росте тела, в

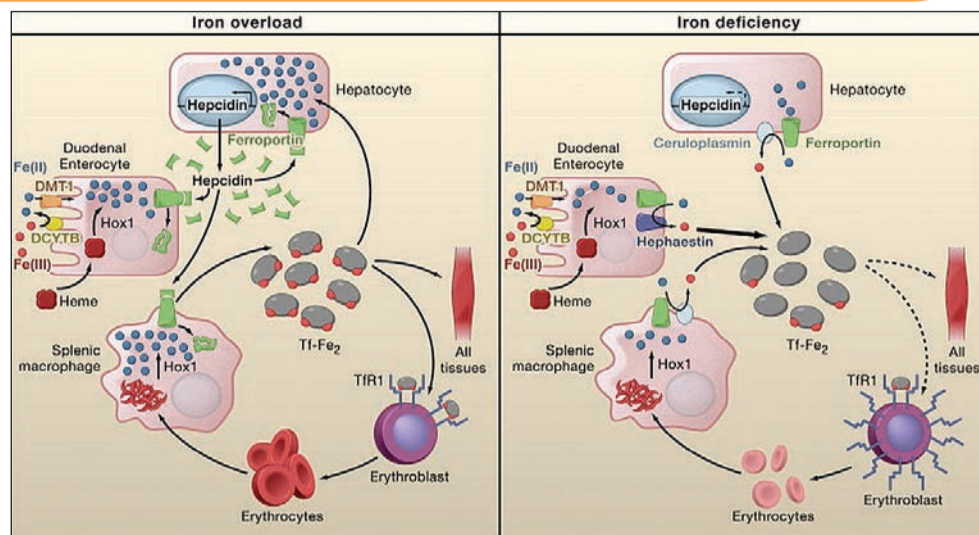


Рис. 2. Схематическая иллюстрация обмена железа в организме

процессах тканевого дыхания (в частности в митохондриальном дыхании), что является обязательным условием существования любой клетки на всех этапах эволюции.

Исследованиями последних лет доказана роль железа в обеспечении таких важнейших процессов, как:

- деление клетки;
- биосинтетические процессы (в том числе синтез ДНК);
- метаболизм биологически активных соединений (катехоламинов, коллагена, тирозина и других биологически активных веществ и др.);
- энергетический обмен (около половины энзимов или кофакторов цикла Кребса содержат этот металл или функционируют в его присутствии).

Ферменты, содержащие железо, принимают участие в синтезе гормонов щитовидной железы, поддержании высокого уровня иммунной резистентности организма. Так, нормальный уровень железа в организме способствует полноценному функционированию факторов неспецифической защиты, клеточного, гуморального и местного иммунитета. Нормальное содержание железа в организме необходимо для осуществления полноценного фагоцитоза, высокой активности естественных киллеров и бактерицидной способности сыворотки, а также синтеза в достаточном количестве пропердина, комплемента, лизоцима, интерферона, IgA.

Данные, полученные в ходе исследований последних лет, свидетельствуют о том, что железо является необходимым для формирования D₂-подобных рецепторов (рецепторов дофамина) в клетках мозга. Как известно, отсутствие или недостаток дофаминовых рецепторов нарушает нормальное функционирование и развитие дофаминергических нейронов. Распределение железа в тканях мозга отражает локализацию окончаний нейронов, которые синтезируют γ-аминомасляную кислоту. Существует мнение, что низкий уровень железа нарушает процессы деградации γ-аминомасляной кислоты и функционирования нейронов, синтезирующих дофамин.

В то же время железо является неотъемлемым и незаменимым компонентом разнообразных белков и ферментов, окислительно-восстановительных процессов организма ребенка в целом.

Ключ к системному обеспечению железа в гомеостазе заключается в регулировании адекватных уровней железа в плазме крови. Железо циркулирует в плазме связанным с гликопротеином трансферрином, который имеет два сайта высокого сродства для связывания Fe (III). Железо, связанное с трансферрином, сохраняется в растворимой форме и именно в этой форме доставляется к клеткам (через рецептор трансферрина, TfR1). Следует подчеркнуть, что именно такая, связанная с трансферрином форма железа, и ограничивает образование

токсичных радикалов. Открытие данного механизма, обеспечивающего обмен железа, и послужило толчком к поиску лекарственных средств для лечения анемии и профилактики железодефицита, действие которых в точности повторяло бы физиологическое всасывание и связывание. Именно на этом механизме основано изобретение и внедрение полимальтозного комплекса железа, фармакокинетика которого принципиально отличается от действия солей железа.

Насыщение трансферрина менее 16% указывает на дефицит железа, в то время как увеличение его более 45% – на перегрузку железом. Если насыщение превышает 60%, железо, не связанное с трансферрином, начинает накапливаться в циркуляции и повреждать паренхиматозные клетки (рис. 2).



Является ли снижение гемоглобина достаточно своевременным признаком дефицита железа?

Нет. По мере развития дефицита железа происходит снижение сначала уровня ферритина, а затем уровня железа сыворотки. Снижение концентрации гемоглобина происходит уже в более поздней стадии железодефицита. Железозависимые ферменты присутствуют в каждой клетке, при развитии железодефицита их функция страдает, что сказывается на гомеостазе всего организма.

Следует иметь в виду, что наилучшим образом эффективность лечения дефицита железа и ЖДА контролируется по уровню насыщения трансферрина и ферритина сыворотки крови, а не лишь по уровню гемоглобина и эритроцитов.



Каковы потребности организма беременной в железе?

Ежедневная потребность взрослого человека в железе составляет около 2 мг. Обычная диета обеспечивает от 5 до 15 мг основного железа в день, из них в желудочно-кишечном тракте всасывается лишь 10% (0,5–1,5 мг). Такого количества железа, поступающего с пищей, достаточно для компенсации ежедневных затрат (потери с мочой, потом, желчью), а также потерь, связанных с менструальным кровотечением. Во время беременности потребность в железе повышается до 15–18 мг/сут в связи с усилением эритропоэза у беременной и ростом плода. В целом за весь период беременности расходуется около 1220 мг железа:

- 500 мг – на усиление эритропоэза;
- 300 мг – на развитие фетоплацентарной системы;
- 190 мг – текущий расход железа;
- 230 мг теряется во время родов.



Как обеспечиваются повышенные потребности организма беременной в железе?

Это может быть обеспечено путем максимального всасывания железа из продуктов питания и мобилизации запасов железа при условии нормального насыщения депо железа до беременности.

Поступление железа составляет 760 мг в основном с пищей. Недостающие 460 мг восполняются за счет запасов железа в организме или при приеме препаратов железа. Однако это восполнение возможно, если запасы не истощены из-за обильных и длительных менструаций предшествующих беременности или следующих друг за другом беременностей, кровотечения в течение беременности. Многоплодная беременность и длительная лактация также способствуют истощению депо железа.

Вегетарианки в этом отношении находятся в невыгодном положении, так как гемовое железо (полученное из мяса) всасывается легче, чем негемовое. Поглощение железа в органах пищеварения составляет менее 10%, так что в среднем ежедневно требуется 40 мг железа, полученного из продуктов питания.



Что способствует развитию анемии именно у беременных?

Развитию анемии при беременности способствуют метаболические изменения, происходящие в организме пациентки; снижение концентрации ряда витаминов и микроэлементов — кобальта, марганца, цинка, никеля; изменение гормонального баланса во время беременности, в частности увеличение количества эстрадиола, вызывающего угнетение эритропоэза; дефицит в организме у беременной витамина В₁₂, фолиевой кислоты и белка; недостаток кислорода, при котором происходит нарушение окислительно-восстановительных процессов в организме женщины; иммунологические изменения в организме беременной, происходящие за счет постоянной антигенной стимуляции материнского организма со стороны тканей развивающегося плода; расход железа из депо организма матери, необходимый для правильного развития плода.



Какие меры профилактики развития анемии при беременности?

В соответствии с рекомендациями ВОЗ для проведения эффективной профилактики анемии ежедневная доза составляет 60 мг элементарного железа и 250 мкг фолиевой кислоты. В случае лечения уже имеющейся анемии применяют 100-200 мг железа в сутки.

Предпочтительным является использование комбинированных пероральных препаратов железа и фолиевой кислоты с контролируемым механизмом всасывания железа в кишечнике.

Не следует прекращать лечение препаратами железа после нормализации уровня гемоглобина и содержания эритроцитов в организме. Нормализация уровня гемоглобина в организме не означает восстановления запасов железа в нем. Для этой цели эксперты ВОЗ рекомендуют после 2-3-месячного лечения и ликвидации гематологической картины анемии не прекращать проведение терапии, а лишь уменьшать вдвое дозу препарата, который использовался для лечения ЖДА. Такой курс лечения продолжается в течение 3 мес. Даже восстановив полностью запасы железа в организме, целесообразно в течение полугода принимать небольшие дозы железосодержащих препаратов.

В 2011 г. Целевой группой профилактических мероприятий США (USPSTF) опубликована записка по информированию работодателей об изменениях в подходах к выявлению и профилактике ЖДА у беременных. Так, доказана эффективность рутинного скрининга на ЖДА всех беременных женщин, но нет достаточных доказательств для рутинного назначения добавок железа всем беременным.

USPSTF не нашла доказательств вреда от скрининга беременных на ЖДА, однако обнаружила четкое доказательство того, что лечение бессимптомных беременных от ЖДА приносит улучшение состояния здоровья. Также обнаружились четкие преимущества от проведения рутинного скрининга ЖДА, который позволяет вовремя назначить соответствующую антианемическую терапию.



Почему необходима своевременная диагностика и лечение ЖДА у беременных?

Просчитать точное социально-экономическое бремя ЖДА среди беременных женщин пока невозможно. Однако наиболее грозным последствием невыявленной и нелеченой анемии являются преждевременные роды. Также наличие нелеченой анемии и низкие показатели гемоглобина при массивных кровопотерях во время родов являются фактором риска материнской смертности. Следует отметить, что в Украине показатель материнской смертности из-за кровотечений — один из самых высоких в Европе.

Так, по данным Фонда March of Dimes, расходы на детей с низкой массой тела при рождении (учреждения здравоохранения, специальное образование и уход за такими детьми) на 5,5-6 млрд долларов больше, чем на родившихся с нормальной массой тела, часть этих расходов приходится на преодоление послеродовой депрессии и последствий перинатальной смертности. Все это вместе составляет общую экономическую нагрузку от последствий ЖДА.

Экономический эффект от своевременного применения препаратов железа основывается на экономии средств от предотвращенных прямых и косвенных затрат, связанных с негативными последствиями ЖДА во время беременности, в том числе материнская смертность, послеродовая депрессия, рождение детей с низкой массой тела, снижение состояния здоровья детей. Два рандомизированных контролируемых исследования эффективности применения препаратов железа показали, что у женщин, их получавших, масса тела плода <2500 г встречалась значительно реже (4,6 vs 12,1%; p<0,01).

Поэтому внедрение ранних маркеров железодефицита (ферритина) и своевременная его коррекция современными препаратами железа (полимальтозат железа) имеют значительное социально-экономическое значение.

Если принять во внимание соотношение затрат на раннее выявление дефицита железа и ЖДА, то есть проведение развернутого анализа крови и ферритина при первом антенатальном визите, и затрат на преодоление последствий невыявленного дефицита железа и ЖДА, а именно преждевременных родов (для матери и новорожденного), массивных акушерских кровотечений, послеродовой депрессии, отдаленных последствий реализации внутриутробных механизмов защиты плода от гипоксии II и III триместра (ранняя артериальная гипертензия, атеросклероз, сердечно-сосудистая патология), становится понятным, что соотношение стоимости и эффективности значительно смещается в сторону эффективности.

В.Ф. Нагорная, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета

Герпесвирусная инфекция во время и вне беременности

Продолжение. Начало в № 2

Лечение больных с герпесвирусной инфекцией во время и вне беременности

В настоящее время существует два основных направления в лечении больных с герпесвирусной инфекцией:

I. Использование противовирусной химиотерапии, которая проводится в остром периоде первичной инфекции или при рецидиве.

II. Комплексный метод лечения, включающий противовирусную терапию в сочетании со специфической и неспецифической иммунотерапией.

Противовирусная химиотерапия проводится в виде:

— эпизодической терапии, предназначенной для лечения больных с первичной инфекцией и рецидивом инфекции в виде 5-дневного курса;

— супрессивной терапии, которая является продолжением эпизодической терапии, но в отличие от нее длительна (3-6-9 мес). Ее цель — снизить количество рецидивов, предотвратить передачу вируса партнеру при персистирующей форме.

Требования к противовирусным препаратам, применяемым во время беременности: отсутствие тератогенного, канцерогенного, общетоксического эффекта; быстрое выведение препарата из организма; наличие специфического противовирусного действия, высокая биодоступность; действие только на инфицированную клетку без повреждения здоровой клетки. На сегодняшний день ни один из используемых препаратов не соответствует этим требованиям в полной мере и ни один из химиопрепаратов не лицензирован для применения у беременных в Европе [25].

Препараты с прямым противовирусным действием

Для лечения больных с герпетическими инфекциями используется группа ацикловирсодержащих препаратов.

Механизм действия ацикловира:

— в силу своей повышенной тропности к ферментам герпесвирусов препарат в большой концентрации попадает в инфицированные клетки;

— в клетке ацикловир связывается со специфическим ферментом вируса тимидинкиназой, фосфорилируется, образует псевдонуклеозид, который встраивается в цепь вновь строящихся ДНК дочерних вирусных частиц. Но поскольку ацикловир не имеет 3-гидроксильной группы, необходимой для присоединения следующего нуклеотида и образования цепи, то этот процесс обрывается в самом начале — прекращается репликация вируса.

Ацикловир — противовирусный препарат системного действия (определение по «Державному формуляру лікарських засобів», 2011). Стандартная схема лечения ацикловиром предполагает 5-дневный курс (по 200 мг через 4 ч 5 раз), но может быть индивидуально изменена в зависимости от степени тяжести заболевания, функции почек. Курс супрессивной терапии продолжается несколько месяцев.

Валацикловир — противовирусный препарат прямого действия («Державний формуляр лікарських засобів», 2011), принадлежащий ко II поколению



В.Ф. Нагорная

противовирусных препаратов, отличающихся высокой биодоступностью, который в организме превращается в ацикловир и валин. Категория действия на плод по FDA — В. Достаточного количества контролируемых клинических испытаний валацикловира у беременных женщин не проводилось. На основании данных проспективных исследований применения валацикловира на фоне 749 беременностей можно заключить, что соотношение частоты врожденных дефектов развития у детей, подвергшихся воздействию валацикловира во время внутриутробного развития, и у детей в общей популяции одинаково [25]. Доза препарата назначается в зависимости от тяжести состояния, длительность курса лечения определяется индивидуально и составляет 5-10 дней для эпизодической терапии.

Фамцикловир — противовирусный препарат прямого действия («Державний формуляр лікарських засобів», 2011), превращающийся в организме в пенцикловир. Назначается при первичной инфекции для эпизодической и супрессивной терапии, а также при рецидивах. Накоплен опыт использования препарата у беременных, в литературе имеются указания относительно одноразового применения при рецидиве у беременных.

По данным «Державного формуляра лікарських засобів» (2011), беременность и лактация не являются среди противопоказаний к использованию указанных препаратов.

При назначении препаратов противовирусного действия, особенно беременным женщинам, врач должен руководствоваться рекомендациями фирмы-изготовителя (инструкцией по применению препарата).

Основная стратегия ведения беременности при герпесвирусной инфекции заключается в снижении риска трансмиссии герпесвирусной инфекции плоду. Эта цель реализуется за счет проведения терапии противовирусными препаратами во время беременности и родоразрешения путем кесарева сечения для исключения контакта с вирусами при персистенции последних в половых путях. Кесарево сечение — способ родоразрешения, преимущества которого при герпесвирусной инфекции оценены в клинической практике [25].

Беременным назначают эпизодическую терапию при первичной инфекции, профилактическую — перед родами, супрессивная химиотерапия не проводится.

Продолжение на стр. 14.

Герпесвірусная інфекція во время и вне беременности

Продолжение. Начало на стр. 13.

Рутинная противовирусная терапия во время беременности не обязательна, но ее применение допускается для предупреждения диссеминации заболевания у матери, для чего важно идентифицировать первичную инфекцию, особенно в III триместре [25].

Данные о возможности применения ацикловирсодержащих препаратов во время беременности в официальных источниках разноречивы. Применение ацикловира во время беременности возможно только по жизненным показаниям, следует взвешивать потенциальные пользу/риск. Активное вещество проникает в грудное молоко, поэтому на время лечения необходимо прекратить кормление материнским молоком (Компендиум, 2006, т. II, с. 29). Таких указаний нет относительно валцикловира, хотя он в крови превращается в ацикловир (Компендиум, 2006, т. II, с. 46). Безопасность фамцикловира во время беременности и кормления грудью не изучалась, рекомендуется взвешивать соотношение «польза/риск» (Компендиум, 2006, т. II, с. 303).

В 1990-х гг. ВОЗ был создан Регистр осложнений ацикловирсодержащих препаратов (ацикловир, валацикловир), который к моменту закрытия насчитывал 1200 наблюдений применения препаратов в разных формах и дозировках. Терапевтический эффект в этой группе не превысил популяционный. Валацикловир продемонстрировал большую биодоступность и значительно меньшую кумуляцию в тканях плода [25].

Ацикловирсодержащие препараты наряду с выраженным противовирусным действием обладают рядом недостатков, нарастающих по мере увеличения длительности их использования.

Преимущества:

- выраженный противовирусный эффект (взаимодействие с тимидинкиназой герпесвирусов);
- действие только на инфицированную клетку.

Недостатки:

- действие только в период репликации вирусов;
- нарастающая резистентность вирусов;
- низкая биодоступность;
- снижение эффективности при генетически измененной активности тимидинкиназы, мутантные формы вирусов;
- необходимость длительной супрессивной терапии;
- недостаточная доказательная база и разноречивость информации относительно безопасности применения у беременных;
- низкая биодоступность.

Возможные побочные эффекты противовирусных химиопрепаратов:

- ацикловир: гастроинтестинальные нарушения, головная боль, кожные аллергические реакции, повышенная утомляемость, гепатотропный эффект;
- валацикловир: гепатит, нефрит;
- ганцикловир: гематологическая токсичность, гепатотоксичность; вызывает хромосомные мутации, угнетает сперматогенез и репродуктивную функцию у женщин [9, 11].

Данные научно-доказательной медицины: в 7 рандомизированных контролируемых исследованиях (1249 женщин, соответствующих критериям включения в обзор) сравнивали эффективность применения ацикловира с плацебо или отсутствием лечения (5 исследований), а также валацикловира с плацебо (2 исследования). Влияние дородовой противовирусной профилактики на заражение новорожденных практически не поддается оценке. Случаи герпеса у новорожденных с клиническими проявлениями отсутствовали как

в основных, так и в контрольных группах. У пациенток, принимавших ацикловирсодержащие препараты с целью профилактики, рецидивы генитального герпеса в родах наблюдались гораздо реже (относительный риск 0,28; 95% доверительный интервал 0,18-0,43; $I^2=0\%$), им также значительно реже выполняли кесарево сечение по поводу этой инфекции (ОР 0,30; 95% ДИ 0,20-0,45; $I^2=27,3\%$) и у них реже определяли выделение вируса в родах (ОР 0,14; 95% ДИ 0,05-0,39; $I^2=0\%$).

Таким образом, женщин с рецидивирующим генитальным герпесом необходимо информировать о том, что риск заражения ребенка невелик. Кроме того, недостаточное количество соответствующих данных не позволяет выяснить, снижает ли противовирусная профилактика частоту заражения новорожденных. Дородовая противовирусная профилактика способствует уменьшению вирусной нагрузки и частоты рецидивирования инфекции в родах, а также снижению необходимости в проведении кесарева сечения по этому поводу. Недостаточно данных накоплено и в отношении безопасности противовирусной профилактики для новорожденных. Риски, преимущества и альтернативы дородовой профилактики следует обсуждать с беременными, и проводить ее следует только при желании самих пациенток [17].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано, что эффект ацикловира (200 мг 4 раза в сутки) после 36 нед применения сравним с таковым плацебо. Клинические исследования относительно использования ацикловира в родах не проводились, однако предполагается, что следствием выбора этого препарата может быть развитие нефротоксического эффекта у плода [25].

Вторым компонентом комплексной терапии больных с герпесвирусной инфекцией является иммунотерапия, которая рассматривается как одна из наиболее перспективных стратегий современной медицины [18]. Иммунотерапия – это комплекс лечебных вмешательств с использованием факторов иммунной системы, полученных из крови здоровых доноров или их аналогов синтетического, рекомбинантного или гибридного происхождения. К современным иммунотерапевтическим агентам относятся иммуноглобулины, интерфероны различных классов, колониестимулирующие факторы, цитокины, тимические гормоны, препараты моноклональных антител, лимфоциты (адаптивная Т-клеточная терапия, лимфокинактивированные киллеры и др.). Механизм действия этих препаратов заключается в заместительном воздействии (при иммунодефицитах), модуляции воспаления и иммунного ответа (усилении или угнетении), прямом противомикробном воздействии, противоопухолевом и радиопротекторном эффектах [18].

При герпесвирусной инфекции применяются:

- неспецифическая иммунотерапия (препараты интерферонов, индукторов интерферонов, иммуноглобулинов, препараты-стимуляторы Т- и В-звеньев иммунитета и фагоцитоза);
- специфическая иммунотерапия (герпетическая вакцина).

Препараты интерферонов

Механизм действия: препараты α -интерферонов воздействуют только на внутриклеточный вирус и оказывают вирусостатический (блокада репликации) и вирулицидный (опосредованный, через усиление спонтанной и антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности и активности Т-лимфоцитов) эффекты; увеличивают продукцию натуральных киллеров, дефицит которых характеризует первичный иммунодефицит,

на фоне которого развивается рецидив; устраняют вирус-индуцированную иммуносупрессию, предупреждают возникновение лимфолифферативных процессов [19].

Препараты интерферонов применяются во II-III триместре беременности (после 14 недель) индивидуальным курсом 5-7-10 дней в индивидуальных дозах.

- Интерферон альфа-2 β человеческий рекомбинантный (виферон) – ректальные свечи.

- Интерферон альфа-2 β человеческий + иммуноглобулин (кипферон) – вагинальные и ректальные свечи.

- Интерферон α -2 человеческий рекомбинантный + таурин + анестезин (генферон) – ректальные и вагинальные свечи.

- Интерферон α -2 человеческий рекомбинантный + ацикловир + лидокаин (герпферон) для местного применения.

При назначении препаратов α -интерферонов следует строго придерживаться циркадных ритмов человеческого организма и не применять их утром, когда активна кора надпочечников, что нивелирует эффективность терапии [15].

Преимущества:

- факторы естественного иммунитета;
- противовирусная активность;
- антипролиферативное действие;
- видовая специфичность;
- быстрое выведение из организма;
- существование большого количества лекарственных форм.

Недостатки:

- применение препарата носит характер заместительной терапии;
- возможность блокады продукции эндогенного интерферона (при длительности курсов 2-3 нед, при введении рекомбинантных интерферонов);
- выработка антител к интерферонам;
- высокая стоимость;
- системная терапия не продуктивна, эффект невысокий;

- прозиплептогенный, проаритмогенный эффекты (при использовании больших доз);

- повышение артериального и внутричерепного давления [18, 19];

- развитие гриппоподобного синдрома у 75-90% пациенток; цитолитического кризиса с увеличением уровня трансаминаз – у 10-45%; тромбоцитопении и лейкопении – у 9-17%; диспепсических нарушений – у 9-17%; резистентность к терапии, рефрактерность, токсичность (возникновение депрессии, аутоиммунного тиреоидита и др.) [11].

Второй группой иммунных препаратов, применяющихся при герпесвирусной инфекции, являются индукторы интерферонов (рекомбинантные ИФН- α 2) [19]: циклоферон (циклоферон), криданомод (неовир), аллоферон (аллокин-альфа (цитокиноподобный препарат), инозин пранобекс (гропринозин), тилорон (амиксин, лавомакс), иммуномакс (иммуномакс), панавир (панавир), арбидол (арбидол).

Преимущества:

- способность индуцировать выработку эндогенного интерферона.

Недостатки:

- ограниченная доказательная база, несмотря на широкое применение в клинической практике в странах постсоветского пространства;

- серьезная противоречивость информации о механизмах действия;

- обычно применяются в больших дозах;
- высокая частота аллергических реакций;

- возможность угнетения выработки эндогенных интерферонов;

- согласно данным справочных руководств (Компендиум, 2012, т. II; инструкции фирм-изготовителей по медицинскому применению перечисленных препаратов)

индукторы интерферона противопоказаны при беременности и кормлении грудью.

Назначение длительных курсов лечения интерферонами сопряжено с риском развития резистентности к терапии, однако в ряде случаев является крайне необходимым. При фоновых воспалительных предраковых поражениях шейки матки с доказанным вирусным компонентом выполняются инъекции интерферона в подслизистую эндцервикса 1 млн МЕ от 5-10, по некоторым данным, до полного выздоровления [18, 20].

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины – смесь антител, преимущественно IgG, к большому количеству антигенов из крови 1-3 тыс. доноров. Применяются в качестве заместительной терапии при дис- и гипоглобулинемиях и противовоспалительной – при ИППП; подавляют патологические процессы при некоторых аутоиммунных заболеваниях, HELLP-синдроме, привычном невынашивании [18].

При герпесвирусной инфекции иммуноглобулины (иммуноглобулин человеческий нормальный) показаны:

- в случае первичной инфекции в I-II триместре беременности;
- при реактивировании;
- за две недели до родов по 0,25 г/кг через день внутривенно в 3 введения, в течение беременности – 3 курса;
- при герпесе новорожденных.

Преимущества:

- большая доказательная база в отношении препаратов для внутривенного и внутримышечного введения;
- иммуномодулирующий эффект;
- антиоксидантный эффект;
- вирусостатический, вирулицидный эффект.

Недостатки:

- заместительный характер терапии (гуморальный иммунитет).

Специфическая иммунотерапия

Активная иммунизация заключается в применении герпетической вакцины (поливалентной, тканевой, убитой), влияющей на специфические факторы противогерпетического иммунитета [12].

Преимущества:

- стимуляция специфического противовирусного иммунитета;
- специфическая десенсибилизация;
- вакцинация является единственным способом борьбы с эпидемиями.

Недостатки:

- механизм лечебного действия сложен и недостаточно изучен;

- применение вакцины может спровоцировать развитие обострения;

- возникновение температурных реакций;

- возможность усугубления клинических проявлений рецидива;

- введение рекомендуется только в период стойкой ремиссии;

- возможность формирования сероконверсии;

- отсутствие мирового признания;

- отсутствие доказательной базы в отношении применения при беременности;

- вакцина показана серонегативным женщинам вне беременности;

- приводит к чрезмерной стимуляции антителогенеза, в результате чего у пациентов возникает риск развития аутоиммунных процессов.

NB Специфические антитела могут не только не обладать протекторным действием, но и усиливать и даже изменять инфекционный и эпидемический процессы (феномены антигенного импринтинга и антителозависимого усиления инфекционного процесса) [21].

Герпетическая вакцина вводится внутривенно по 2 мл с разной периодичностью (4 дня – 2 недели) до 5 инъекций с разным периодом для ревакцинации (2 нед, 6-8 мес) и разным количеством повторных курсов (1,3-5).

Препараты растительного происхождения с доказанным противовирусным действием

К лекарственным средствам, обладающим вируснейтрализующим действием в сочетании с иммуномодулирующим и интерферогенным, относятся препараты на основе лекарственных растений, содержащие флавоноиды (офлавус – желтый). В XX веке выявлена их разносторонняя биологическая активность и чрезвычайно низкая токсичность. На данный момент известно более 6500 веществ, относящихся к флавоноидам.

Флавоноиды участвуют в фотосинтезе, защите клеток, вовлечены в регуляцию процессов пролиферации «здоровых» и отмирания «больных» клеток (процесс апоптоза).

Свойства флавоноидов:

- мощное противовоспалительное действие;
- антибиотикоподобный эффект;
- подавление функционирования и размножения вирусов, бактерий;
- регуляция гормонального баланса, метаболизма катехоламинов;
- антистрессовая защита, детоксикационное действие;
- антимутагенный и антиканцерогенный эффект;
- способность связывать тяжелые металлы.

К препаратам растительного происхождения с доказанным прямым противовирусным действием («Державний формуляр лікарських засобів»), нашедшим очень широкое применение в разных отраслях медицины, относятся протектазиды. Препараты изготавливают по технологии спиртового экстрагирования 96% этанолом растительного сырья (дикорастущих злаков), в которых действующим веществом являются флавоноиды.

Основные свойства Протектазида:

- прямое противовирусное действие в отношении ДНК-, и РНК-содержащих вирусов: блокирует вирусспецифические ферменты, ДНК-полимеразу, тимицидиназу и обратную транскриптазу, блокируя тем самым репликацию вируса;
- иммуностропное действие: вызывает увеличение продукции эндогенных α - и γ -интерферонов до физиологически и генетически обусловленного уровня без развития рефрактерности иммунной системы, усиливает функцию макрофагов;
- апоптозомодулирующая активность: способствует более быстрой элиминации пораженных вирусом клеток, посредством активации каспазы 9;

– антиоксидантное действие: снижает уровень свободнорадикальных процессов, обеспечивает антиоксидантную защиту клеток.

Протектазид вне беременности применяется в схемах эпизодической и супрессивной терапии при первичной инфекции, рецидиве заболевания и при персистирующей форме. Во время беременности препарат может быть применен для эпизодической терапии наряду с противовирусной химиотерапией при первичной инфекции и при рецидиве, в качестве монотерапии для супрессивного курса, при выделении герпесвирусов из шейки матки, для прегравидарной подготовки. Протектазид применяется при привычном невынашивании, подозрении на внутриутробное инфицирование плода, многоводии (приказ МЗ Украины № 582 от 15.12.2003 г., приказ МЗ Украины № 782 от 29.12.2005 г.).

Препарат применяется перорально и вне беременности – интравагинально.

Тактика ведения беременности при герпесвирусной инфекции [22, 23]

Доказанная первичная инфекция в I триместре:

- первый вариант: обсуждение вопроса о прерывании беременности;
- второй вариант: проведение курса эпизодической химиотерапии с последующим тщательным мониторингом состояния плода (контроль уровня эстриола, ХГ, α -ФП, РАРР, доплерометрия кровотока в сосудах плода и матки, УЗИ – биометрия плода и структуры плаценты, изменения маточно-плацентарного кровотока можно выявить на 16-19-й неделе беременности, амниоцентез для выполнения ПЦР, IgM, IgG, структуры плаценты), а также проведение химиотерапии препаратами с достаточной доказательной базой, флавоноидами с противовирусным эффектом, лицензированными для применения во время беременности.

Первичная инфекция в II-III триместрах беременности (IgM, IgG низкоавидные, ПЦР+):

Эпизодическая терапия:

– иммунная терапия интерферонами, иммуноглобулинами, препаратами растительного происхождения, метаболическая терапия, низкомолекулярные гепарины, дезагреганты.

При отсутствии IgM и/или низкоавидных IgG лечение не проводится.

Перед родами (за 3 недели) – определение IgM, низкоавидных IgG, ПЦР, при их наличии назначают противовирусное лечение.

Лечение беременных противовирусными препаратами обязательно при:

- первичном эпизоде генитального герпеса;
- рецидиве перед родами за 2 недели;
- при бессимптомном течении, но положительных IgM; низкоавидных IgG;

увеличений уровня высокоавидных IgG в «парных сыворотках».

Лечение не проводится при наличии высокоавидных IgG в стабильном титре.

В большинстве стран выработаны единые рекомендации по ведению беременности у женщин с генитальным герпесом [12, 23]:

- вирусологическое подтверждение герпесоподобных генитальных поражений во время хотя бы одного обострения герпесвирусной инфекции у всех женщин, планирующих беременность, а также у их партнеров. Предпочтение отдается ПЦР-диагностике;

• обследование каждой женщины во время беременности на наличие герпесвирусной инфекции (национальный протокол не требует этого);

- подтверждение диагноза (ПЦР, серология) при наличии клинической картины;
- тщательный сбор анамнеза с целью выявления эпизодов первичного герпеса у беременных и их партнеров;

• обследование перед родами для выявления герпетических очагов повреждения;

• поскольку вирусная инфекция очень часто сочетается с поражением другими возбудителями TORCH-группы, патогенной и условно-патогенной, грибковой флорой, нормализация влагалищной микрофлоры – обязательный этап лечения герпесвирусной инфекции [12, 22, 24].

Рекомендации по ведению беременных с герпесвирусной инфекцией по материалам 7 International Herpes Management Forum, 1999 (рус.) [23]

Тактика родоразрешения беременных с герпесвирусной инфекцией [24]

1. Клинические проявления за 1 мес до родов (первичная инфекция или рецидив): риск неонатального герпеса очень высок – 70%. Родоразрешение путем кесарева сечения до разрыва плодных оболочек. Лечение новорожденным проводится при первичном эпизоде у матери или в ситуации, когда кесарево сечение выполнено через 4-6 ч после излития околоплодных вод, при диссеминированной форме, гепатите, энцефалите у матери.

2. Рецидив за 1-2 нед до родов: риск неонатальной инфекции – 2-5%. Родоразрешение с помощью кесарева сечения, противовирусная химиотерапия не проводится. Если роды произошли вагинальным путем, достаточно клинического и вирусологического наблюдения за новорожденным. При наличии дополнительных факторов риска (преждевременные роды, длительный безводный промежуток, множественные очаги поражения) новорожденным назначается противовирусная терапия.

3. Рецидивы герпесвирусной инфекции у беременной или ее партнера в анамнезе: риск неонатального герпеса низкий (1:1000). Родоразрешение вагинальным путем, лечение не проводится, у новорожденного следует взять мазки с конъюнктивы и носоглотки через 24-36 ч после родов.

4. Риск неонатального герпеса наиболее низкий (1:10 000), если и у женщины, и у ее партнера в анамнезе отсутствуют проявления инфекции.

Накануне родов, на 2-3-и сутки после родов, после кесарева сечения обязательно проводят исследование системы гемостаза с целью раннего выявления тромбофилии, ДВС-синдрома, характерных для герпесвирусной инфекции [25].

В конце беременности всем женщинам рекомендуется соблюдать обычные меры предосторожности в отношении заражения ИППП.

Профилактика герпесвирусной инфекции

- Профилактика должна носить характер:
1. Личной:
 - гигиена половой жизни;
 - ограничение количества половых партнеров.

2. Общественной:

- санитарно-просветительная работа;
- гигиеническое воспитание и образование граждан (как больному не заразиться, а здоровому – не заразиться);
- обучение врачей всех специальностей.

Литература

1. Тищенко М.С., Серебряков М.Ю., Воронов А.В., Серебряков Д.Ю. Лечение больных герпетической инфекцией. Юбилейный сборник статей РГМУ, посвященный 100-летию РГМУ. – 2006. – С. 1-7.
2. Глинский Н.П. Герпес-вирусы человека. В кн.: Неизвестная эпидемия, герпес. – Смоленск, 1997. – С. 8-15.
3. Corey L. The medical importance of genital herpes simplex infection. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop, France, 1997.
4. Нагорная В.Ф., Николаева С.В. Тактика ведения беременности у пациенток с привычным невынашиванием на фоне герпетической инфекции // Медико-социальные проблемы сит, спец. выпуск. – 2006. – С. 57-61.
5. Иотенко Б.А. Вирусно-бактериальная инфекция как ведущая причина невынашивания беременности: сб. науч. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2005. – С. 191-193.
6. Нагорна В.Ф., Старушенко Т.Е. Возможности интерферонов в лікуванні патології шийки матки // Актуальні питання педіатрії та гінекології. – 2012. – № 2. – С. 46-49.
7. Масюкова С.А., Гладко В.В. Генитальный герпес и беременность // Гинекология. – 2002. – Т. 4. – № 4. – С. 1-6.
8. Осипова Л.С., Сольский С.Я., Сольская Т.В. Генитальный герпес: взгляд на проблему // Здоров'я України. – 2009. – № 4/1, березень.
9. Ершов Ф.Н., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3. – № 4.
10. Анджапаридзе О.Г., Богомолова Н.Н., Борискин Ю.С. Персистенция вирусов. – М.: Медицина, 1984; 28-31.
11. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. – М.: Медицина, 1996. – С. 240.
12. Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И., Молочков А.В. Генитальные вирусные инфекции. – М.: Бино, 2009. – 208 с.
13. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. – М., 2000.
14. Панасюк Е.Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням Протектазиду: дис. ... к.м.н. – К., 2007.
15. Хахалин Л.Н., Абазова Ф.И. Принципы патогенетической противогерпетической химиотерапии острых и рецидивирующих герпесвирусных инфекций // Терапевтический архив. – 1995. – № 1. – С. 55-59.
16. Abeyewickreme Y. Herpes simplex virus infection in pregnancy in Sri Lanka. AIDS Congress, Singapore, 1995. – P. 32.
17. Хофмейер Д.Ю. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Д.Ю. Хофмейер, Д.П. Нейлсон, З. Алфирович и др.; под общей ред. Г.Т. Суких; пер. с англ. В.И. Кандора, О.В. Ереминой. – М.: Логосфера, 2010. – 440 с.
18. Мальцев Д.В. Возможности современной химиотерапии в репродуктологии // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5 (13). – С. 45-55.
19. Методические рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев. – К.: Ин-т иммунологии и аллергологии Нац. мед. ун-та им. А.А. Богомольца, 2013. – 46 с.
20. Нагорная В.Ф., Старушенко Т.Е. Морфология шейки и эндометрия матки при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза, осложненных фоновыми и предраковыми заболеваниями репродуктивной системы женщины // Здоровье женщины. – 2010. – № 9 (55). – С. 157-160.
21. Супотницкий М.В. Антитела в инфекционных и эпидемических процессах // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 8 (456), апрель. – С. 3-14.
22. Тютюнкян В.Л. Прегравидарная подготовка, тактика ведения беременности, родов и послеродового периода при инфекции // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3.
23. Herpesvirus Infection in Pregnancy. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 7th Annual Meeting. Editors: Professor R. Pass, Dr. T. Weber, Professor R.J. Whitley, 1999. – 88 p.
24. Клиника, диагностика и лечение TORCH-инфекций во время беременности: учеб.-метод. пособие / О.И. Гусева, Н.Ю. Каткова, Т.С. Качалина, А.Ф. Добротина, Н.А. Егорова, В.И. Струкова. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2002. – 46 с.
25. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – М.: Триада-Х, 2002. – 80 с.

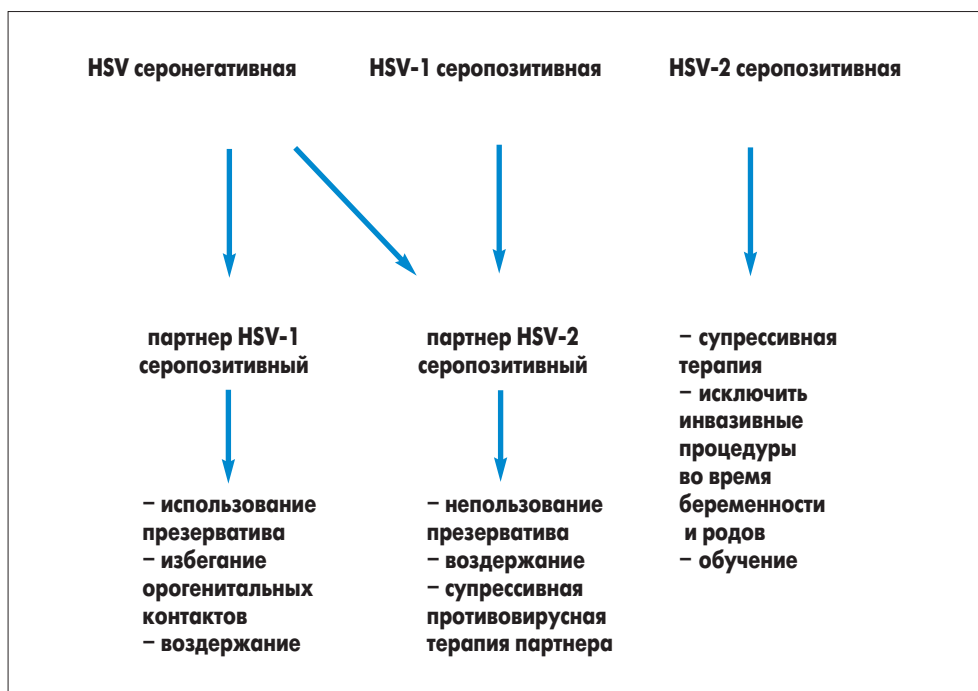


Рис. HSV серология при первичном пренатальном визите

Рациональный минимум искусственных садоводов

Роль фитотерапии в профилактике и лечении заболеваний мочевыводящих путей у беременных. Доказательные данные.

Лечение инфекций мочевыводящих путей – безусловно, работа и зона ответственности уролога. Тем не менее прогрессивный специалист обычно эрудирован в основных проблемах смежных специальностей и не упускает возможности оградить пациентку от осложнений, даже если их причина не относится напрямую к репродуктивной системе. Речь о том, что каждый акушер-гинеколог располагает особыми возможностями для профилактики тяжелейших акушерских осложнений, связанных с функциональными перегрузками почек во время гестации или мочевого инфекцией.

Полезность фитотерапии при заболеваниях мочевыводящих путей у беременных изучена давно и не вызывает сомнений. Однако насколько широко следует доверять фитопрепаратам? В каких клинических случаях, при каких диагнозах можно назначить пациентке «только травки» и в какие сроки ждать выздоровления? Современные данные доказательной медицины, основанные на качественно проведенных исследованиях, дают нам ответ.

Бессимптомная опасность

По данным Европейской урологической ассоциации, каждая вторая женщина в мире по крайней мере однажды переносит инфекцию мочевыводящих путей; у 25-40% пациенток рецидив заболевания происходит в течение года. Рецидивирующими мочевыми инфекциями страдают около 10% женщин в популяции. У беременных наиболее частая клиническая форма – пиелонефрит (12-18% случаев). При этом до 70% случаев составляют латентные формы, которые, к сожалению, имеют очень неприятную тенденцию обостряться во время беременности. Неудивительно, что за последние 20 лет число беременных с заболеваниями почек возросло в 4 раза. В 2008-2009 гг. в России более 20% беременных имели изменения в почках или мочевыводящей системе, предрасполагающие к инфекционному процессу.

Один из наиболее характерных признаков латентного пиелонефрита – бессимптомная бактериурия. Если акушер-гинеколог оставляет ее без внимания, то развернутой клинической картины острого пиелонефрита нужно ждать в 20-40% случаев. Для сравнения: если вовремя выявить бессимптомную бактериурию и рационально ее предупредить, то обострение будет только у 3% женщин.

А между тем общеизвестна тесная взаимосвязь инфекционных поражений мочевыводящей системы с высоким риском осложнений беременности и родов: преэклампсии, хориоамнионита и внутриутробного инфицирования плода, послеродовых инфекционных заболеваний у родильницы и др. Нет сомнений, что профилактическая работа наиболее эффективно предупреждает эти грозные состояния.

И в этом нас сильно поддерживают сами урологи. В 2010 г. на VII пленуме правления Российского общества урологов в г. Краснодаре вице-президент общества, профессор О.И. Аполихин озвучил статистические данные о том, что эффективность первичной профилактики (предотвращение развития самого заболевания) составляет 72%, вторичной профилактики (лечение основного заболевания) – 21%, третичной профилактики (ликвидация осложнений основного заболевания) – всего 7%. И эти результаты распространяются не только на урологических больных, но и на пациенток акушера-гинеколога. Если не закрывать глаза на эти факты, то действенная профилактика инфекций мочевыводящих

путей необходима очень большой группе беременных, примерно каждой пятой.

Диверсант от природы

Какой возбудитель высевается наиболее часто при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей и асимптомной бактериурии? Ответ есть в результатах исследования ARESC, проведенного в 2003-2006 гг., более чем в 80% это *Escherichia coli*. Поистине, зачем искать врагов далеко, когда есть такие соседи?

Конечно, патогенетическая роль смешанных инфекций и других возбудителей (стафилококки, клебсиеллы, микоплазмы и др.) неоспорима, однако их вклад не превышает 15%, а лечебная тактика бесспорна – антибактериальная санация. Что же касается *E. coli*, то эта грамотрицательная бактерия не так проста, как может показаться. Она хитра и вероломна.

Бактериальная адгезия. *E. coli* несет на своей поверхности микроворсинки-фимбри, которые позволяют ей удерживаться на поверхности колонизируемого уроэпителия и противостоять вымыванию с током мочи. Кроме того, плотная фиксация создает для бактерии отличные условия формирования стабильных биопленок. Это хороший плацдарм для следующего этапа диверсии.

Тканевая инвазия. Устояв под уносящей силой тока жидкости по мочевыводящим путям, *E. coli* проникает вглубь эпителия, прокладывая себе путь при помощи выделяемых токсинов-ферментов (гемолизин и др.). Разнонаправленная ферментативная активность и разные типы фимбрий обеспечивают проникновение не только в межклеточное пространство, но даже внутрь клеток (эпителиоцитов и макрофагов), где кишечная палочка способна длительно паразитировать, создавая внутриклеточные бактериальные сообщества и поджидая удобного момента, чтобы активизироваться.

Гемолиз и десквамация. На этой стадии, наступающей при ослаблении иммунной защиты или под действием провоцирующих факторов, активно синтезируемые бактериальные токсины запускают воспалительный ответ в тканях мочевыводящей системы и в организме в целом: продукция цитокинов, воспалительная реакция и слушивание инфицированных клеток уротелия. Дальнейшее развитие клинических симптомов острой инфекции мочевыводящих путей происходит неспецифично.

Именно благодаря столь глубокому проникновению кишечной палочки в уроэпителий обострения могут случаться практически в любой момент – достаточно лишь немного ослабиться иммунной защите, что при беременности неизбежно, поскольку легкая иммуносупрессия вполне вписывается в рамки физиологических норм.

Проблемы этиотропности

Согласно рекомендациям по лечению инфекций мочевыводящих путей, этиотропной терапией считается назначение

антибиотиков. Однако гарантирует ли такая тактика полное и окончательное избавление от возможных рецидивов? Оказалось, что нет.

Так, по данным метаанализа, для ципрофлоксацина – одного из самых эффективных антибиотиков в современной урологии (чувствительность *E. coli* к нему составляет 92,3%, по данным на 2011 г.) – эрадикация возбудителей острого цистита у женщин как при 3-дневном, так и при 7-дневном приеме достигает 95%. Однако при этом частота рецидивов составляет 14 и 18% соответственно.

Очевидно, что одной эрадикации может быть недостаточно. Организм должен научиться без поддержки антибиотиков справляться с возможным последующим инфицированием (факторы риска обычно сохраняются) или реактивацией «спящей» инфекции. Возможно, именно поэтому в старых схемах лечения инфекций мочевых путей (например, обострения хронического пиелонефрита) всегда присутствовала минимум 2-месячная фитотерапия.

Еще одна сложность для акушера-гинеколога – очень небольшой спектр антибактериальных средств, разрешенных при беременности. Ципрофлоксацин, например, жестко запрещен. Другие препараты по эффективности и противорецидивной надежности значительно уступают ципрофлоксацину: бактериальные сообщества (биопленки) плохо проницаемы для большинства антимикробных средств. Получается, что для лечения инфекций мочевыводящих путей у беременных необходимо искать особые пути и средства. Ведь если в этой ситуации можно не назначать антибиотики, то именно так и нужно поступать. Кто знает, для чего потом еще понадобятся антибиотики?

Так можно ли при мочевых инфекциях во время беременности обойтись без антибиотиков и в каких случаях?

Монопрагмазия?!

До недавнего времени подавляющее большинство научных работ было посвящено изучению монофитотерапии при бессимптомной бактериурии (конечно, со всеми разумными предосторожностями). В 2004 г. на кафедре репродуктивного здоровья женщин Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования исследователи впервые сделали долгожданный следующий шаг.

Здесь 132 беременные прошли урологическое обследование и были разделены на две группы: у 52 был диагностирован активный воспалительный процесс (гестационный пиелонефрит, обострение хронического пиелонефрита или хронического цистита), а оставшиеся 80 имели серьезные паренхиматозные болезни почек (хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, в том числе с признаками начальной стадии хронической почечной недостаточности) либо нетяжелые формы гестоза. А неожиданность в том, что женщинам обеих групп назначили только монотерапию препаратом Канефрон® Н в дозировке по 2 драже 3 раза в день на протяжении 6-12 нед. Надо сказать, что этот шаг был довольно смелым, однако основанным на результатах немецкого исследования: длительное (более 12-16 нед) назначение Канефрона Н при обострениях хронических воспалительных заболеваний почек, рефлюксов и развившегося на их фоне гестоза позволило почти половине пациенток отказаться от антибиотиков, способствовало значительному снижению протеинурии и обеспечило хорошие исходы для матери и плода.

Безусловно, при таком назначении за беременными пристально наблюдали. В первой группе объективный статус показывал положительную динамику: через

Канефрон® Н: научное досье

Комбинированный лекарственный препарат из растительного сырья. Содержит золототысячник (*herba Centaurii*), любисток (*radix Levistici*) и розмарин (*folia Rosmarini*).

Карнозиновая и розмариновая кислоты, эфирные масла экстракта розмарина – главные антимикробные компоненты. Розмариновая кислота оказывает также противовоспалительный эффект, ингибируя неспецифическую активацию компонента и синтез лейкотриенов под влиянием липоксигеназы. Биофлавоноиды экстрактов розмарина и золототысячника наряду с выраженной антиоксидантной и нейропротекторной активностью блокируют бактериальную гиалуронидазу, ограничивая инвазию микроорганизмов в ткани. Это и есть основа антиадгезивного эффекта: бактерии теряют способность «прилипать» к уроэпителию.

Терпены и фталиды (бутилиденфталид и лигустиллид), содержащиеся в эфирном масле любистка, горечи золототысячника малого, – отличные диуретики (суточный диурез возрастает в среднем на 33,8%), их эффект опосредован расширением почечных сосудов и улучшением кровотока в ткани почек. Фенолкарбоновые кислоты золототысячника высвобождают избыток воды при отеках и потенцируют диурез (снижают реабсорбцию воды и ионов натрия).

Таким образом, сочетание антимикробного действия, инактивации бактериальных ферментов и ускорение тока жидкости в мочевыводящих путях обеспечивают успешную элиминацию возбудителей.

Наибольшей чувствительностью к действию препарата Канефрон® Н обладают представители родов *Klebsiella* (80%), *Staphylococcus* (77%) и *Escherichia* (51,5%) – основные возбудители бактериальных инфекций мочевой системы. В целом, противомикробный эффект препарата продемонстрирован в отношении 36 урокультур.

3-4 нед от начала лечения были зафиксированы достоверные изменения в анализах мочи — исчезновение лейкоцитурии, бактериурии и нормализация микроскопического осадка мочи в целом. Приблизжалась к норме проба Нечипоренко: исходное количество лейкоцитов составляло $1,25-7,5 \times 10^6/\text{л}$, эритроцитов — $0,25-2,5 \times 10^6/\text{л}$, а через 3-4 нед — соответственно, $0,25-2,5 \times 10^6/\text{л}$ и $0-0,25 \times 10^6/\text{л}$. В этой группе до завершения послеродового периода обострений хронических заболеваний мочевыводящей системы зафиксировано не было. К тому же на фоне длительного применения препарата Канефрон® Н улучшалась степень чистоты влагалища и снижалось количество лейкоцитов в мазках.

У пациенток с легкой формой гестоза и паренхиматозными заболеваниями почек с умеренным повышением уровня креатинина достоверно падала концентрация креатинина в крови и уменьшалась протеинурия. Постепенно очень мягко увеличивался диурез, сокращались отеки, прибавка массы тела становилась более физиологичной.

Не менее интересным представляется исследование кафедры урологии и андрологии той же академии. В этой работе приняли участие 33 женщины только с инфекциями мочевыводящих путей в острой стадии (гестационный пиелонефрит, обострение хронического пиелонефрита, обострение хронического цистита). Здесь также решено было вообще отказаться от антибактериальной терапии в ее привычном виде и ограничиться монотерапией препаратом Канефрон® Н (по 2 драже 3 раза в день на протяжении 8 нед). Спустя 60 дней обследование показало, что состояние пациенток нормализовалось, а дальнейшее наблюдение подтвердило, что никаких осложнений, связанных с инфекцией мочевыводящих путей, не произошло.

Опасен ли Канефрон® Н для плода? В многоцентровом анализе возможных влияний Канефрона Н на развитие плода и новорожденного было подтверждено отсутствие тератогенных влияний вне зависимости от срока беременности и длительности приема препарата. Побочных эффектов у плода или нежелательного воздействия на развитие детей в возрасте до 4 лет также установлено не было.

Программа бонусов

Если бы многочисленные компоненты Канефрона Н просто потенцировали действие друг друга и не давали бы в сочетании новых неожиданных характеристик, было бы совсем не так интересно.

Наибольшая практическая ценность — в антиадгезивных свойствах: под воздействием компонентов фитопрепарата уропатогены оказываются неспособны прикрепляться к эпителию мочевыводящих путей, что значительно снижает число инфекционных рецидивов. Сокращение энзимурии на фоне лечения подтверждает нефропротекторное действие — проницаемость клеточных мембран нефрона для белков уменьшается.

Кроме того, активное выведение солей мочевой кислоты на фоне повышенного диуреза при лечении препаратом Канефрон® Н освобождает организм от избыточных количеств метаболита без повышения его концентрации в моче, предупреждает выпадение кристаллов в мочевыводящих путях, останавливает рост имеющихся камней и формирование новых. При выраженной кислой реакции мочи Канефрон® Н нормализует кислотность до 6,2-6,8, тем самым препятствуя образованию уратных камней.

Все эти бонусы так или иначе относятся к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей. Однако Канефрон® Н таит в себе и сугубо акушерские сюрпризы: в исследованиях эффективности было отмечено повышение

степени чистоты влагалищных мазков на фоне лечения, благоприятное влияние на инволюцию матки в послеродовой период и во время становления лактации.

Садоводы мирового масштаба

И в завершение немного о фитотерапии в целом. Ее печальная уязвимость заключается в том, что успех лечения во многом зависит от качества исходного сырья и соблюдения стандартов производственной технологии. Именно поэтому серьезными доказательными данными по эффективности и безопасности могут располагать только официальные лекарственные формы, произведенные под строгим контролем качества.

В соответствии с концепцией фитонинга (phyto — «растение», engineering — «конструирование») источником всех компонентов препарата Канефрон® Н

выступает исключительно стандартизированное сырье, выращиваемое в стабильных природных условиях на о. Майорка. Вот уж где, по результатам столетних метеорологических наблюдений, климат стабилен, а экология близка к идеальной. Такие места на нашей планете, к счастью, еще есть.

С появлением фитонинга создание фитопрепаратов перешло на принципиально новый уровень международных стандартов качества. Возможно, именно поэтому научные публикации по фитотерапии заболеваний мочевыводящих путей препаратом Канефрон® Н с недавних пор индексируются самыми авторитетными медицинскими интернет-библиотеками, такими как www.pubmed.com и MEDLINE.

Перечень ситуаций, когда врач вправе довериться монофитотерапии (при

надлежащем контроле клинической ситуации) с обоснованной надеждой на благоприятный исход беременности, оказался довольно обширен. Это гестационный пиелонефрит, обострение хронического пиелонефрита и хронического цистита и даже легкие формы гестоза.

По всей видимости, в дальнейших исследованиях будут определены периодичность диспансерных осмотров и объем необходимых анализов. Будем надеяться, что такой подход, подкрепленный доказательными данными и избавляющий врачей и женщин от полипрагмазии, вскоре укоренится в ответственной клинической практике в виде соответствующих клинических рекомендаций.

Status Praesens, № 7, 2012 г.






Bionorica®

Запалення нирок? Сечового міхура?

Канефрон® Н



-  німецька якість фітопрепарату
-  значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
-  потенціювання протизапальної терапії⁴

Розкриваючи силу рослин



**ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012**

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

Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Кралі оральні: 100 г кралель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

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

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

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

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

Актуальные вопросы онкогинекологии

Рак яичника и гормональный канцерогенез (обзор литературы)

Рак яичника (РЯ) является одной из самых сложных проблем онкогинекологии. Данная патология занимает седьмое место в структуре заболеваемости и четвертое – среди причин смертности от всех злокачественных опухолей у женщин, а в структуре опухолей женской репродуктивной сферы – соответственно четвертое (после рака грудной железы, тела и шейки матки) и первое места. Гормональная зависимость РЯ остается дискуссионным вопросом современной онкогинекологии. Его решение позволит не только уточнить патогенез развития РЯ, его прогноз, но и обосновать показания к проведению гормональной терапии в качестве компонента комплексного лечения.

По данным Международного агентства по изучению рака, в мире ежегодно регистрируется около 225 тыс. новых случаев злокачественных опухолей яичников и 140 тыс. женщин умирают от этого заболевания. За последние 10 лет в странах СНГ отмечается прирост заболеваемости РЯ на 8,5%. Наиболее высокие показатели заболеваемости наблюдаются в развитых странах Европы (северные страны, Великобритания) и США. В Украине в 2012 году впервые выявлено 4190 больных с новообразованиями яичников, 2378 женщин умерли от этой патологии.

За последние 10 лет смертность от РЯ в разных странах мира, в том числе и в Украине, имеет тенденцию к увеличению. По данным популяционных канцер-регистров стран Европы, однолетняя выживаемость больных РЯ составляет 63%, трехлетняя – 41%, пятилетняя – 35%.

К основным причинам низкой выживаемости пациенток с РЯ относятся: бессимптомное течение болезни на ранних стадиях, отсутствие патогномных симптомов, широкий возрастной диапазон заболеваемости женщин, вследствие чего у 75% больных РЯ диагностируется на III-IV стадиях.

Стратегия лечения пациенток с РЯ включает хирургический компонент и химиотерапию (чувствительность опухолей яичников (ОЯ) к цитостатикам составляет около 75%). При некоторых ОЯ (дисгерминомы, андробластомы) применяют лучевую терапию. Возможность использования различных методов лечения создает предпосылки для длительного лечения больных и позволяет рассматривать данную патологию как хронический процесс, требующий постоянного поэтапного применения различных методов лечения.

Несмотря на усовершенствование методик хирургического лечения и использование современных схем химиотерапии, отдаленные результаты лечения больных с распространенным РЯ остаются неудовлетворительными. По данным Национального канцер-регистра, пятилетняя выживаемость при II ст. составляет 55-67%, III ст. – 11-15%, IV ст. – 0-5%.

Существует несколько гипотез, объясняющих злокачественную трансформацию эпителия яичников, при которой не

обнаруживается генетическая предрасположенность к возникновению РЯ, обусловленная мутациями генов BRCA1 и BRCA2.

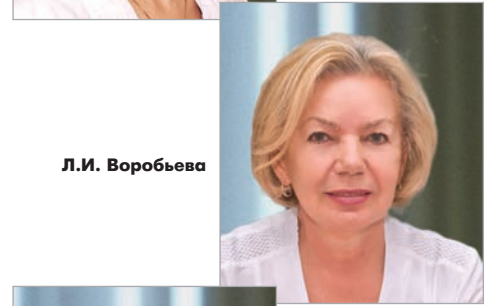
Гипотеза гиперстимуляции яичников была предложена M.F. Fathalla (1971) и основывается на повышении риска РЯ у женщин с большим количеством овуляций. Предполагается, что во время овуляции происходит погружение и повреждение клеток поверхностного эпителия яичника, а последующие репаративные процессы в таких клетках повышают риск возникновения мутации с малигнизацией. В соответствии с этой гипотезой риск РЯ ниже у женщин, имевших много родов в анамнезе, долго кормивших грудью и применявших пероральные контрацептивы. Имеются также экспериментальные подтверждения гипотезы гиперстимуляции яичников, полученные в опытах на приматах и других животных. Однако против данной гипотезы свидетельствует то, что прогестагенные препараты не всегда подавляют овуляцию (в зависимости от режима введения), но при этом не менее эффективны в профилактике РЯ, чем контрацептивы. Кроме того, при синдроме поликистозных яичников риск возникновения РЯ повышается, хотя количество овуляторных циклов у этих женщин снижено. Впрочем, последнее утверждение дискуссионно, так как в последние годы установлено, что РЯ чаще развивается при трубном бесплодии, при котором сохраняется овуляция, в то время как у женщин с эндокринным бесплодием, имеющих ановуляторный цикл, а также сочетание гормональных нарушений с метаболическими изменениями, РЯ практически не развивается (Карташов С.М., Чехун В.Ф., 2003).

Согласно **гонадотропиновой гипотезе** стимуляция поверхностного эпителия яичников фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим (ЛГ) гормонами может повышать риск его малигнизации. A.S. Whittemore и соавт. (1992) провели исследования по типу «случай-контроль», в которых показали, что у бесплодных женщин, получивших препараты, стимулирующие овуляцию, риск развития РЯ оказался выше в 2,8 раза, а пограничных опухолей – в 4 раза по сравнению с бесплодными женщинами, не получившими

Ю.Г. Ткаля,
Л.И. Воробьева, д.м.н.,
профессор, главный онкогинеколог МЗ Украины,
В.С. Свиницкий, д.м.н.,
отделение онкогинекологии
Национального института рака
г. Киев



Ю.Г. Ткаля



Л.И. Воробьева



В.С. Свиницкий

Теория гормонального канцерогенеза

Гормонально-зависимый рак – определенный парадокс для теории онкогена, поскольку предполагает механизм трансформации за счет генотоксического действия канцерогенов, а гормоны не генотоксичны и осуществляют нормальные регуляторные функции в организме.

Механизм гормонального канцерогенеза условно делится на две структуры. Первая – нейрогормональная регуляция на уровне организма, нарушение которой приводит к избыточной хронической пролиферации в гормонально-зависимой ткани, что в настоящее время изучено. Вопрос гормонально-зависимого рака в теории онкогена не выяснен и связан со второй структурой, которая следует за изменением пролиферативного режима в ткани и объясняет онкологический смысл гормональной стимуляции пролиферации. Поддержание постоянства внутренней среды в организме осуществляется механизмом отрицательной обратной связи. Интеграция действия гормонов происходит в гипофизе, который контролирует активность всех эндокринных желез. Однако гипофиз воспринимает сигналы преимущественно гормонального характера. Вся информация, поступающая через вегетативную нервную систему, формируется в гипоталамусе – координаторе вегетативной и эндокринной деятельности. Механизм отрицательной обратной связи проявляется в регуляции интегральной нейроэндокринной системы.

Гипоталамо-гипофизарный комплекс контролирует влияние на организм центральной нервной системы. Нарушение функции гормонально-зависимого органа вызывает изменение гормонального баланса многих систем. Как правило, далее следует стимуляция и активация резервов компенсации, направленных на восстановление нарушенного равновесия. Возникают компенсаторные, хронические пролиферативные процессы в эндокринно-зависимом органе.

Развитие гормонально-зависимого рака начинается с нарушения синтеза или инактивации гормона периферической эндокринной железой, что приводит к прекращению тормозящего действия

препараты для повышения фертильности. Однако в последующих исследованиях (по типу «случай-контроль» и когортных) выявлено непостоянство связи между применением гонадотропинов и РЯ. Рецепторы ФСГ и ЛГ обнаруживают у 100% нормальных клеток поверхностного эпителия яичников и у 60% злокачественных клеток. Данные исследований свидетельствуют, что ФСГ, ЛГ и хорионический гонадотропин человека могут стимулировать пролиферацию клеток РЯ и активировать митоген-активируемую протеинкиназу. Индуцированная гиперэкспрессия рецептора ФСГ ведет к повышению экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), в том числе и EGFR-2. К другим возможным онкогенам, экспрессия которых повышается при воздействии ФСГ и ЛГ in vitro, относятся β -катенин, Meis-1, циклин G2, инсулиноподобный фактор роста 1 и интегрин β -1. До настоящего времени ни в одном исследовании не доказано, что воздействие гонадотропинов способно индуцировать злокачественную трансформацию поверхностного эпителия яичников. Тем не менее в экспериментах с трансплантацией опухолей животным гонадотропные препараты ускоряли рост опухоли и ангиогенез, усиливали экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и адгезию клеток. Эти данные указывают, что гонадотропные гормоны стимулируют прогрессирование РЯ, но не подтверждают их этиологической роли.

Гипотеза гормональной стимуляции. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что прогестерон, его производные и комбинированные пероральные контрацептивы снижают риск РЯ. Состояния, сопровождающиеся повышенным уровнем андрогенов (синдром поликистозных яичников), повышают риск развития РЯ. Наиболее высокая концентрация андрогенов создается внутри растущих фолликулов и фолликулов, подвергшихся атрезии, которые через рецепторный аппарат поверхностного эпителия яичников усиливают пролиферацию клеток.

Гипотеза воспаления. R.B. Ness, C. Cotteau изучили этиологическую роль воспаления в канцерогенезе РЯ, которое сопровождает каждую овуляцию и приводит к высвобождению цитокинов и, как следствие, – к тканевым перестройкам, что предрасполагает к генетическим повреждениям и злокачественной трансформации клеток поверхностного эпителия. Гипотеза подтверждается снижением риска РЯ у женщин, регулярно принимающих нестероидные противовоспалительные средства, в частности ацетилсалициловую кислоту и парацетамол. Конечными мишенями сигнальной системы, запускаемой нестероидными противовоспалительными средствами, служат NO-синтаза, циклооксигеназа-2, VEGF и транскрипционный фактор NF- κ B, которые вовлечены в механизмы канцерогенеза.

на гипофиз, опосредуемому гипоталамусом. Синтез гормонов гипофиза активируется, вызывая гиперстимуляцию периферической железы. Таким образом, повышается содержание гормонов в крови и через рецепторный аппарат происходит гиперстимуляция процессов пролиферации в ткани, которая претерпевает опухолевую трансформацию.

Схематично механизм гормонального канцерогенеза можно изобразить так:

- гормональные нарушения, дисбаланс, повышенное митогенное воздействие;
- ускоренная пролиферация;
- обратимая блокировка дифференциации;
- прогрессирующая эмбрионализация ткани, изменение рецепторного статуса клеток;
- нарушение структуры и функции тканевого гомеостаза, нарушение контроля пролиферации;
- неконтролируемый злокачественный рост низкодифференцированных клоногенных клеток с активизированными онкогенами, инвазия, метастазирование.

Таким образом, в теории гормонозависимого рака учитывается не только качественная сторона канцерогенного фактора, но и количественная — интенсивность и режим воздействия, сочетание которых должно вызывать такой уровень эмбрионализации, который превышает восстановительную способность тканевого гомеостаза.

Эндокринологические особенности постменопаузы в аспекте канцерогенеза

Согласно теории, выдвинутой В.М. Дильманом, в каждом организме существуют три эндокринологических гомеостаза — репродуктивный, адаптационный, энергетический. Онтогенетические изменения в этих системах обуславливают предрасположенность к развитию гормонозависимых злокачественных опухолей, в основе чего лежит сочетанное нарушение на уровне «центра и периферии». Со стороны «центра» происходит возрастное снижение чувствительности гипоталамуса к ингибирующему действию периферических гормональных регуляторов, таких как ингибин, вследствие чего наблюдается компенсаторная продукция гонадотропинов по механизму обратной связи, что приводит к компенсаторному усилению функции яичников в течение определенного периода (со стороны «периферии»). И чем интенсивнее будет компенсация, тем более выраженными будут побочные явления, вызываемые избыточным действием половых гормонов на органы репродуктивной системы.

Усиливается периферический синтез менопаузальных неклассических эстрогенов (фенолстероидов), которые оказывают менее выраженное, чем классические эстрогены, ингибиторное действие на гипоталамо-гипофизарную систему, а повышение продукции гонадотропинов обуславливает гиперплазию тека-ткани яичников. Строма яичников после менопаузы является основным местом гормонопродукции, и преимущественно она андрогенная. Это подтверждают данные иммуногистохимического исследования с определением фермента стероидогенеза 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Неклассические фенолстероиды и эстрон — основные гормоны в постменопаузе — образуются в результате ароматизации из

андростендиона (секреция которого в менопаузе осуществляется в большей степени надпочечниками и в меньшей — яичниками). Фенолстероиды являются мощными агонистами эстрадиола, активность этих метаболитов превышает активность последнего в несколько раз (в частности, 16 α -гидроксиэстрона — в 8 раз), они образуют стойкие связи со специфическими рецепторами различных тканей.

Доказано, что превращение андростендиона в эстрон в процентном отношении коррелирует с массой тела женщин. Увеличение продукции постменопаузальных эстрогенов по мере нарастания веса связано с участием жировой ткани в процессе ароматизации андрогенов. Поступление эстрогенов через ароматизацию андрогенов не ограничивается только жировой тканью. Этим свойством обладают почти все ткани. Рецепторы эстрогенов (РЭ) α и β обнаружены в мозге, кровеносных сосудах, сердце, костях, грудных железах, яичниках, матке. Только РЭ β выявлены в легких, почках, мочевом пузыре, кишечнике. В матке и грудных железах доминируют РЭ α . Внегонадное эстрогенообразование служит источником дополнительной эстрогенной стимуляции. Оценка уровня гормонов в крови у женщин постменопаузального возраста, как показали исследования, не дает полной информации о возможных вариантах развития патологических процессов, поскольку для реализации гормонального эффекта необходимо наличие достаточного уровня экспрессии рецепторов в клетках тканей-мишеней.

Среди возрастных эндокринно-обменных изменений у женщин, проявляющихся ожирением и инсулинорезистентностью, выделяют компенсаторную гиперинсулинемию. Инсулин опосредованно, через рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1, усиливает ферментативную активность биосинтеза андрогенов в яичниках, подобно ЛГ, что приводит к определенному повышению их функции.

Таким образом, в постменопаузе наряду с выключением овуляторной функции яичников происходит мощное включение ряда компенсаторных механизмов, обеспечивающих достаточный уровень и разнообразный спектр биологически активных метаболитов.

Согласно теории В.В. Фролькиса (1975) старение — это следствие накопления случайных мутаций в хромосомах в результате изнашивания механизмов репарации ДНК, что приводит к ослаблению иммунологической реактивности организма.

С точки зрения В.М. Дильмана (1989), гормоны не являются канцерогенами, а выступают в роли промоторов, они не вызывают необратимых стойких изменений в генетическом аппарате, что необходимо для злокачественной трансформации клетки. Ученый выделил два типа гормонального канцерогенеза: промоторный (физиологический) и генотоксический. Первый тип ассоциируется с усиленной гормональной стимуляцией (гормон действует как фактор, создающий условия для увеличения количества опухолевых клеток). Для второго характерно повышение образования свободных радикалов в процессе метаболизма гормонов, что приводит к окислительному повреждению клеточных мембран и ослаблению репарации ДНК.

Проведены исследования, в которых изучались уровни РЭ в грудных железах, вульве, эндометрии в различные сроки постменопаузы. На основании

полученных данных авторы установили, что с началом постменопаузы в клетках тканей-мишеней происходит достаточно интенсивное снижение концентрации РЭ, однако у части пациенток сохраняется наличие высоких концентраций РЭ вне зависимости от продолжительности постменопаузы. Исследователи выделили два вида рецепторного статуса тканей-мишеней у пациенток в постменопаузе:

- при первом происходит достаточно интенсивное снижение экспрессии РЭ в течение первых 5-10 лет постменопаузы;
- при втором вне зависимости от продолжительности постменопаузы в тканях-мишенях сохраняется высокая экспрессия РЭ.

Таким образом, на основании вышеизложенных данных можно сделать вывод, что, несмотря на низкие уровни циркулирующих в крови стероидных гормонов у постменопаузальных женщин, при наличии определенных факторов имеются все необходимые условия для избыточной продукции эстрогенов и стимуляции ими органов-мишеней.

Изменения в яичниках в постменопаузе при эхографическом исследовании

Существуют два морфологических типа яичника в постменопаузе: атрофический и гиперпластический (стромальная гиперплазия). При атрофическом типе яичник значительно уменьшен в размере и объеме, снижена звукопроводимость, имеются гиперэхогенные участки, что соответствует превалированию соединительнотканного компонента (рис. 1А). При доплер-картировании отсутствуют световые эхосигналы кровотока, нередко нет четкой визуализации яичника (рис. 1Б).

При гиперпластическом типе яичника уменьшение его размеров происходит медленно, характерен средней уровень звукопроводимости яичниковой ткани, возможно наличие мелких жидкостных включений (рис. 2А). При небольшой длительности постменопаузы подобные включения обусловлены сохранением фолликулярного аппарата, через 5 лет после наступления менопаузы с помощью гистологического метода в яичниках определяются только единичные фолликулы, что соответствует инклюзионным кистам. При гиперпластическом типе яичника возможна визуализация единичных цветочных эхосигналов кровотока, преимущественно в центральной его части (рис. 2Б).

Особенностью заболеваний яичников в постменопаузе является их нередкое сочетание с патологией эндометрия — у каждой третьей пациентки диагностируют ту или иную внутриматочную патологию. Чаще всего с ОЯ сочетаются железисто-фиброзные полипы на фоне атрофии эндометрия (49%), реже — железистая гиперплазия эндометрия (7,7%) и рак эндометрия (1,5%). Высокую частоту патологии эндометрия при ОЯ объясняют существованием так называемых ОЯ с функционирующей стромой, когда в строме опухоли выявляют гиперплазию тека-клеток, способных к гормонопродукции. С этих позиций изменения эндометрия, с одной стороны, являются вторичным процессом, с другой — при патологии яичника и эндометрия часто имеются общие факторы риска, что еще раз подтверждает гормонозависимый характер ОЯ и общий патогенез заболеваний.

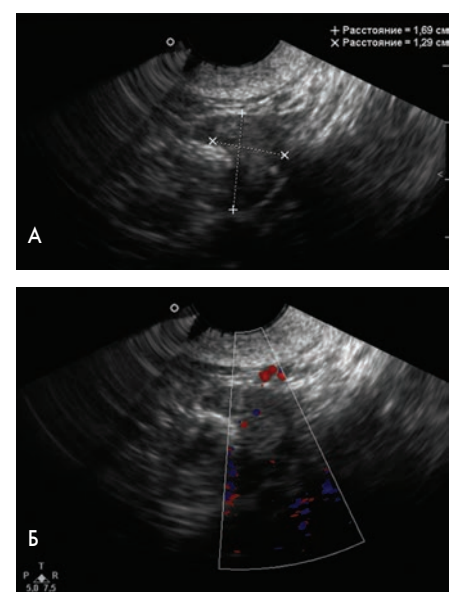


Рис. 1. Атрофичный яичник (возраст пациентки — 65 лет)
А — эхографическое исследование;
Б — доплер-картирование.

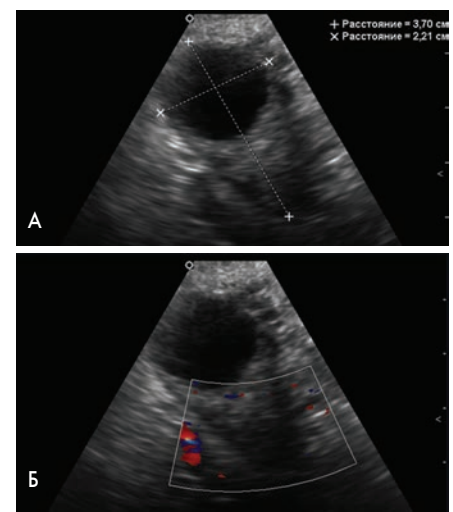


Рис. 2. Кистозный яичник (возраст пациентки — 62 года)
А — эхографическое исследование;
Б — доплер-картирование.

Изучение гормонального рецепторного статуса опухолевой ткани яичника

О гормонозависимости РЯ свидетельствуют результаты различных исследований, в которых установлено, что яичники не только продуцируют половые стероидные гормоны, но и выступают тканью-мишенью для них.

N. Ahmad, R. Kumar (2011), изучая наличие рецепторов стероидных гормонов (РСГ) в ОЯ у крыс, показали, что экспериментальные модели РЯ являются гормонозависимыми.

Изучению гормонального рецепторного статуса ткани яичников посвящены работы многих отечественных и зарубежных ученых. Еще Каурпила, Bergqvist и соавт. (1979), A. Vierikko (1981) выявили в ходе своих наблюдений, что образцы тканей нормальных яичников с доброкачественной и злокачественной опухолью содержали все РСГ. При этом частота РЭ-положительных (РЭ+) ОЯ среди злокачественных опухолей оказалась выше, чем среди доброкачественных ОЯ, и соответствовала уровню экспрессии РЭ в нормальной ткани яичника, а для рецепторов прогестерона (РП) и рецепторов тестостерона (РТ) наблюдалось обратное соотношение. Этим данным противоречат результаты исследований M. Galli et al. (1981) и В.К. Кондратюка (2008), согласно которым РЭ, РП, РТ одновременно присутствуют в 44% злокачественных ОЯ и не выявлены ни в одном из образцов доброкачественной опухоли. Л.С. Бассалык (1987), основываясь на данных своих исследований, отметил,

Продолжение на стр. 20.

Рак яичника и гормональный канцерогенез

(обзор литературы)

Продолжение. Начало на стр. 18.

что РЭ и РП с одинаковой частотой обнаруживались как в злокачественной, так и в доброкачественной ОЯ, тогда как рецепторы к андрогенам в доброкачественных опухолях встречались в 15 раз чаще, чем в злокачественных. M. Quinn и соавт. (1982), А.С. Дудниченко и соавт. (2001), Г.В. Бондарь и соавт. (2009), A. Garcia-Velasco, C. Mendiola, A. Sanchez-Munoz и соавт. (2008) в своих работах показали, что самая высокая экспрессия РСГ наблюдалась при серозном ОЯ.

По данным S.-M. Ho (2003), опухолевая ткань яичника в 86% случаев окрашивалась позитивно для РЭ, в 50% — для РП, в 45% — для обоих рецепторов. РЭα выявлены в 97% случаев серозных карцином яичника, в 100% — эндометриодных, в 70% — муцинозных. При этом РЭα не обнаружены ни в одном из образцов ткани нормального яичника. Однако РЭβ отмечены в 39% здоровой ткани яичника, в 41% ткани серозной, в 30% — муцинозной, в 75% — эндометриодной аденокарциномы, в то же время экспрессия РП в одинаковом соотношении выявлены как в нормальной, так и в злокачественной ткани яичника. Ученый определил лучший прогноз у больных РЯ, получавших первую линию химиотерапии в комбинации с прогестероном.

Экспрессия РСГ в серозном РЯ, по данным P. Schwarts в соавт. (1982), H. Caffeiz (1983), не зависит от стадии заболевания, возраста больных и радикальности операции. Эти данные подтверждают результаты исследований В.В. Барина и Н.Е. Кушлинского (2006), В.П. Козаченко и Е.Е. Маховой (2007), Nourieh Sharifi, Zohreh Yousefi (2009): уровень экспрессии РЭ, РП, РТ в ОЯ достоверно не различаются у больных репродуктивного возраста и в менопаузе.

С.М. Карташов (2000) в ходе своих наблюдений установил, что частота РЭ+ РП+ злокачественных ОЯ у женщин в периоде менопаузы составила 52,2%, тогда как в доброкачественных ОЯ — 28,6%. Для РЭ- РП+ опухолевых тканей отмечали обратную корреляцию — 29,2 и 37,5% соответственно. Аналогичную корреляцию регистрировали у женщин репродуктивного возраста — частота РЭ+ РП+ злокачественных ОЯ составила 27,5%, а доброкачественных ОЯ — 25,0%. Автор, исследуя рецепторный статус ОЯ в разные возрастные периоды больных, сделал вывод, что в менопаузе чаще встречаются рецепторположительные (РЭ+ РП+) как доброкачественные, так и злокачественные опухоли.

По данным А.С. Дудниченко, Т.П. Якимовой (2001), РЭ+ и РП+ ОЯ более чувствительны к химиотерапии. Е.Е. Махова (2007), Е.В. Новичков и А.А. Вотинцев (2006), изучая рецепторный статус опухолевой ткани яичников, наблюдали более высокую эффективность химиотерапии у больных РЯ, опухоли которых имели выраженную экспрессию РП и РТ.

Зависимость экспрессии РЭ и РП от степени дифференциации ОЯ изучали A. Vierikko, G. Teufel и соавт. (1983), L. Ayadia, S. Chaabounia, A. Khabira и соавт. (2010), они не обнаружили достоверной связи между гистологическим

типом опухоли, степенью ее дифференциации и экспрессией рецепторов стероидных гормонов.

В то же время в исследованиях А.С. Дудниченко и С.М. Карташова (2001), Л.Г. Бучинской, Н.П. Юрченко (2009) показана зависимость экспрессии РСГ от степени дифференциации опухолевой ткани яичника: для высокодифференцированных опухолей характерны высокие уровни экспрессии РЭ и РП, что позволяет рассматривать этот тип РЯ как потенциально наиболее чувствительный к гормональной терапии. Низкодифференцированным ОЯ свойственна низкая экспрессия РЭ и РП, однако частота рецепторположительных ОЯ у больных этой группы может достоверно не отличаться от таковой у пациенток с высокой степенью дифференциации ОЯ. Авторы сделали вывод, что если в процессе опухолевого роста злокачественные клетки имеют тенденцию к снижению степени дифференциации, то это проявляется снижением уровня экспрессии РСГ и, соответственно, снижением гормонозависимости. Исходя из полученных данных, исследователи предполагают, что и низкодифференцированные ОЯ могут обладать определенной чувствительностью к гормональному воздействию. Это согласуется с результатами исследований, в которых такие гормонозависимые опухоли, как рак молочной железы, в определенных ситуациях положительно реагируют на гормональную терапию при минимальной экспрессии РЭ и РП в опухолевых клетках.

Отечественные ученые установили, что гормональный рецепторный статус РЯ изменяется при воздействии химиотерапии: в высокодифференцированном РЯ экспрессия РСГ понижается, в умеренно- и низкодифференцированном — отмечена тенденция к повышению (Т.П. Якимова, А.С. Дудниченко, 2001).

Многие ученые утверждают, что выраженная экспрессия РЭ в злокачественных ОЯ является фактором высокого риска развития рецидива заболевания, а экспрессию РП и РТ следует оценивать как фактор благоприятного прогноза у женщин с РЯ. Авторы отмечают, что прогрессирование РЯ (до 6 мес) характерно для пациенток с гиперэстрогенией, в то время как развитие рецидива заболевания в более поздние сроки наблюдается на фоне подавления гормональной активности.

На основании полученных прогностических данных о рецепторном статусе ОЯ L. Ayadia, S. Chaabounia, A. Khabira (2010) выдвигают две гипотезы зависимости прогноза заболевания от гормонального рецепторного статуса опухолей:

- чувствительные к эстрогенам опухолевые клетки эффективно восстанавливают ДНК и избегают апоптоза, индуцируя клональное деление и устойчивость к лекарственной терапии;
- прогестерон вызывает клеточную дифференциацию и апоптоз, ингибирует синтез ДНК и клеточное деление.

Совершенно иные результаты исследований представили A. Burges, A. Bruning, C. Dannenmann и соавт. (2010): лучший прогноз наблюдали у больных с РЭ+ серозным РЯ, и при снижении экспрессии РЭ в опухолевой

ткани выживаемость больных уменьшалась. Эти данные подтверждены в исследованиях A. Halon и соавт. (2011), в которых отмечены низкая выживаемость и короткий безрецидивный период у больных с опухолью низкого рецепторного статуса по РЭα, а также благоприятный прогноз при РП+ ОЯ.

Интересные данные получены при изучении гормонального рецепторного статуса ОЯ Naifu Liu, Xingwu Wang, Xiugui Sheng (2012). Ученые выделили тип РЯ, при котором отсутствовала экспрессия РЭ, РП и HER2-neu, — «тройной отрицательный» тип РЯ, показав, что этот тип рака имеет агрессивное течение и неблагоприятный прогноз, он подобен «тройному отрицательному» раку молочной железы, который плохо отвечает на лекарственную терапию.

По результатам исследований H. Agias-Pulido и соавт. (2009), пятилетняя выживаемость больных РЯ в зависимости от гормонального рецепторного статуса опухолевой ткани составила: 83% — при РЭ- РП+, 79% — при РЭ+ РП-, 61% — при РЭ+ РП+, 48% — при РЭ- РП-.

Результаты исследований, проведенных в Национальном институте рака (В.С. Свинцицкий, 2004), свидетельствуют о том, что у больных РЯ до лечения и через 24 мес после его окончания отмечалась относительная и абсолютная гиперэстрогения, а также гиперандрогения на фоне выраженной абсолютной гипопрогестеронемии. В случаях раннего рецидива заболевания уровни эстрогенов и тестостерона в сыворотке крови повышались на фоне снижения ФСГ и повышения ЛГ. Такие изменения обусловлены не только наличием опухоли в яичниках (поскольку удаление последних не ликвидирует их) — они имеют патогенетическое значение в развитии заболевания и его рецидивов.

Ю.С. Сидоренко и соавт. (2008), изучая содержание половых гормонов в опухолевой ткани и крови больных РЯ, отметили относительную гиперэстрогению как у больных с РЯ I ст. репродуктивного возраста, так и у больных с распространенным РЯ, находящихся в менопаузе, обосновывая наличие гиперэстрогенизации у последних усилением внегонадного синтеза гормонов.

Применение гормональной терапии при РЯ

Вопрос о применении гормональной терапии у данного контингента больных и на сегодня остается дискуссионным.

В Украине, России и в других странах проведены нерандомизированные исследования, в которых пациенткам с прогрессирующим и химиорезистентным РЯ, а также ослабленным больным с распространенным опухолевым процессом эмпирически назначали гормональную терапию (тамоксифен, гозерлин, экзестестан). Средняя продолжительность периода до прогрессирования заболевания составила 4–6 мес.

В нерандомизированном исследовании J.F. Smyth (2007) показан положительный терапевтический эффект летрозолола, назначаемого пациенткам с рецидивным РЯ с РЭ+ опухолью. Период до прогрессирования заболевания составил >8 мес, у некоторых пациенток общая выживаемость превысила 3 года.

А.Ф. Урманчеева (2008) рекомендует назначать тамоксифен больным РЯ после проведенного стандартного лечения, у которых в дальнейшем отмечался повышенный уровень СА-125 как единственный признак болезни.

Применение гормональной терапии (медроксипрогестерон, тамоксифен) в комплексном лечении больных эндометриодным РЯ позволило повысить двухлетнюю выживаемость при I ст. на 12%, при II ст. — 10,5%, при III-IV ст. — 33,3%.

Многими учеными экспериментально доказана выраженная противоопухолевая активность агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) при лечении индуцированных ОЯ у крыс, а на фоне применения комбинации данных препаратов с цитостатиками противоопухолевый эффект значительно повышался.

Американские и британские ученые (2006, 2008, 2010) в своих исследованиях показали наличие антипролиферативного и апоптогического действия препаратов аГнРГ на клеточных линиях SKOV-3 и CaOV-3 РЯ. Исследователи выявили в клеточных линиях РЯ два вида рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона — GnRH-I и GnRH-II, при этом доказав, что связывание препаратов аГнРГ с GnRH-II имеет более мощный антипролиферативный и апоптогический эффект.

Национальными стандартами США, пересмотренными в феврале 2011 г., рекомендовано назначение гормональной терапии препаратами аГнРГ и ингибиторами ароматазы больным с химиорезистентными и рецидивными формами РЯ при отсутствии данных о гормональном рецепторном статусе опухолей, а также ослабленным пациенткам с распространенным опухолевым процессом.

Список литературы находится в редакции.

Таким образом, при анализе данных многочисленных исследований установлено, что РЯ — гормонозависимая опухоль. В злокачественной ОЯ обнаружены все РСГ (РЭ, РП, РТ), что открывает возможность воздействия на опухолевые клетки гормональными препаратами. РЯ — хроническое заболевание, которое требует постоянного лечебного воздействия. Гормональной терапии не свойственна токсичность, и в отличие от химиотерапии ее можно применять длительно и непрерывно. Однако на сегодня не разработаны показания к назначению и критерии применения гормональной терапии в комплексном лечении больных РЯ. Также остается открытым вопрос о достоверных факторах прогноза течения заболевания с учетом гормонального рецепторного статуса ОЯ. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости продолжения дальнейших исследований в этом направлении.

Значение имплантации и маточно-плацентарного кровотока для прогноза беременности: роль Дуфастона

По материалам научно-практической конференции с международным участием и пленума акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии», 24-26 сентября, г. Киев

Традиционно в рамках научных акушерских форумов проблеме невынашивания беременности уделяется значительное внимание. Предлагаем читателям ознакомиться с докладами ведущих украинских специалистов, посвященными данной проблеме в аспекте роли фетоплацентарного комплекса и влияния прогестерона на его формирование.

Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Жук представила доклад «Роль плаценты на разных этапах гестационного процесса».

— На сегодня в акушерстве произошла смена исследовательских приоритетов — от изучения плода и плаценты фокус внимания ученых был смещен в сторону изучения закономерностей формирования эмбриофетальной системы и ее функционирования в ранние сроки беременности.

Это связано с низкой эффективностью антенатальной терапии, проводимой неадекватно поздно, после формирования фетоплацентарной системы в II-III триместре беременности. На это указывают работы Ханса Лителя о задержке развития плода на фоне плацентарной недостаточности как интегральном показателе неблагополучия плода. Люди, рожденные маловесными, живут меньше, болеют больше, умирают раньше, чем рожденные с нормальной массой тела, при этом важно отметить, что речь идет именно о задержке развития плода, а не о задержке его роста. Сама же проблема маловесных детей состоит не в отставании от физического развития, а в повышенной склонности к соматическим заболеваниям в дальнейшей жизни и нередко снижении его интеллектуальных способностей. Это делает еще более значимой проблему прегравидарной подготовки, отношение к которой в акушерской среде является неоднозначным. Существует мнение о нецелесообразности беременности на фоне употребления каких-либо медикаментов. Сдержанное отношение к зачатию на фоне приема лекарственных средств действительно можно считать разумной тактикой, однако не в случае диагностированной акушерской патологии,

которая способна существенно повлиять на процессы развития плода. Поэтому категорическое неприятие прегравидарной подготовки с позиции современных взглядов, базирующихся на доказательной медицине, является ошибочным и неприемлемым. Можно полагать, что неоправданный консерватизм в данном вопросе является одной из причин, породивших привычное невынашивание беременности (ПНВ).

На сегодняшний день достигнуты значительные успехи в изучении эмбриофетальной системы:

- ➔ сформирована концепция структуры и функций плацентарного ложа матки, семиотика его недостаточности;
- ➔ определена как важная роль хронического персистирующего эндометрита, который, по мнению профессора Радзинского, лежит в основе почти 70% случаев ПНВ и 99% — неразвивающейся беременности;
- ➔ выявлена роль универсальной ангиопатии, в том числе сосудов матки, в недостаточности обеспечения маточно-хориальной микроциркуляции, уменьшения диаметра и эластичности маточно-плацентарных (бывших спиральных) артерий и снижение в них объема кровотока, что является основой неполноценности первой и второй волн инвазии цитотрофобласта;
- ➔ обнаружен ряд генетических детерминант невынашивания (интегринов).

Требованием современного акушерства является четкое представление клиницистом не только этапов имплантации бластоцисты, но и условий, обеспечивающих физиологическое функционирование плаценты, которыми являются:

- ➔ адекватный эндометрий с наличием пиноподий в период «имплантационного окна»;

- ➔ гестационная перестройка маточных артерий, определяющая полноценный маточно-плацентарный кровоток;
- ➔ достаточный уровень оксида азота в организме беременной женщины для формирования плацентарного комплекса.

Во всех вышеперечисленных процессах критично важна достаточная гестационная насыщенность организма женщины.

Следует отметить, что в мире за последние 5 лет произошло принципиальное изменение в понимании роли эндометрия в процессах зачатия и роли прогестерона (рис. 1). На сегодня не вызывают сомнения следующие факты:

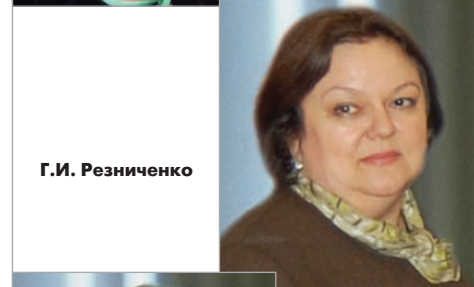
- имплантация пройдет успешно при условии, что бластоциста попадет в полость матки в строго определенный период, когда эндометрий будет наиболее восприимчивым, — в так называемое окно имплантации;
- важна полная секреторная трансформация эндометрия к моменту имплантации бластоцисты;
- окно имплантации характеризуется максимальным развитием пиноподий на пике выработки прогестерона.

Пиноподии — гладкие выпячивания, образующиеся на поверхности эпителиальных клеток эндометрия. Пик их образования совпадает с периодом максимальной рецептивности эндометрия, что и позволяет использовать пиноподии в качестве достоверного маркера окна имплантации (Jaspeg M.J., 2007). В естественном цикле со средней продолжительностью в 28 дней пиноподии обнаруживаются на 20-22-е сутки. Их образование происходит под воздействием прогестерона (эстрогены тормозят их развитие). 50% поверхности эндометрия с пиноподиями — благоприятный признак для имплантации и развития беременности.

Полноценная имплантация бластоцисты (6-7-й день после оплодотворения) начинается с первичной адгезии бластоцисты к стенке матки (неустойчивое состояние), которая переходит



С.И. Жук



Г.И. Резниченко



Т.Н. Тутченко

в стабильную адгезию (взаимодействие между бластоцистой и пиноподиями эндометрия) и далее в инвазию (пенетрацию в стенку матки). Имплантация происходит в области задней стенки верхнего сегмента матки в месте прохождения кровеносного сосуда, которая называется плацентарным ложем. Отклонение места имплантации от плацентарного ложа является частой причиной прерывания беременности либо аномалией прикрепления плаценты.

Важное практическое значение для развития плода имеет гестационная перестройка маточных артерий для увеличения маточно-плацентарного кровотока (Lyll F., 2005; Espinoza J. et al., 2006; Burton G.J. et al., 2009). Именно эта перестройка обеспечивает нормальное течение беременности и развитие плода. Ведущая роль в этом процессе принадлежит инвазивному цитотрофобласту, под воздействием которого в первом триместре происходит трансформация эндометриальных сегментов спиральных артерий. При этом скорость маточно-плацентарного кровотока увеличивается в 2 раза. Во втором триместре при более глубокой перестройке миометриальных и радиальных артерий скорость маточно-плацентарного кровотока увеличивается в 5 раз.

Таким образом, маточно-плацентарный кровоток является важнейшим элементом, связывающим между собой организм матери и плода. От его состояния зависит развитие беременности, а изменения в нем являются

Продолжение на стр. 22.



Рис. 1. Роль эндометрия в исходе беременности



Рис. 2. Влияние дидрогестерона на снижение пульсового индекса и индекса резистентности



Рис. 3. Сравнение эффективности дидрогестерона и вагинального прогестерона

Значение имплантации и маточно-плацентарного кровотока для прогноза беременности: роль Дуфастона

По материалам научно-практической конференции с международным участием и пленума акушеров-гинекологов Украины «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии», 24-26 сентября, г. Киев

Продолжение. Начало на стр. 21.

начальными признаками возможных нарушений. Формирование кровотока начинается с момента имплантации зародыша в слизистую оболочку матки на 7-10-й день после зачатия.

Нарушения маточно-плацентарного кровотока играют основную роль в патогенезе плацентарной недостаточности и являются причиной прерывания беременности в 60-90% случаев. Плацентарная недостаточность встречается практически у 90% женщин с угрожающим абортom и у 50-77% — с ПНБ. Одной из главных причин плацентарной недостаточности является дефицит прогестерона.

Важно понимать, что плацентарная недостаточность лежит в основе многих патологических акушерских состояний, тяжело поддающихся лечению. К ним относятся: невынашивание беременности (на ранних сроках и вплоть до преждевременных родов); преэклампсия; ЗВУР и дистресс плода; антенатальная гибель плода; а также сочетанные состояния (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, низкая плацентация).

Таким образом, формируется порочный круг: неадекватный эндометрий перед оплодотворением и недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) цикла обуславливают нарушение имплантации blastocysts. Это, в свою очередь, приводит к неполноценной перестройке маточных артерий и формированию неполноценного маточного кровотока, развитию плацентарно-маточной дисфункции. Поэтому все усилия акушерской службы должны быть направлены на профилактику. Это именно тот случай, когда проще и правильной предупредить, чем лечить. Прогестерон обеспечивает полноценную гестационную перестройку маточных артерий и адекватный маточно-плацентарный кровоток, что возможно только на ранних сроках гестации.

Одним из наиболее эффективных препаратов для коррекции и лечения состояний, связанных с прогестероновой недостаточностью, является Дуфастон. Препарат способствует формированию иммунологической толерантности материнского организма к плоду, при этом не угнетает синтез эндогенного прогестерона желтым телом. Дидрогестерон также доказанно воспроизводит важнейшую функцию эндогенного прогестерона — увеличивает синтез фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), обеспечивающего продукцию мощнейшего вазодилатора — оксида азота. Именно благодаря этому происходит увеличение маточно-плацентарного кровотока, снижение пульсового индекса и индекса резистентности (Simoncini T. et al., 2006). Таким образом, адекватно функционирующая плацента обеспечивает достаточный уровень прогестерона для успешного развития беременности до родов в срок, как было показано в исследовании 2012 г. (Chakravarty V.N. et al., 2012). В данном исследовании Дуфастон был более эффективен, чем вагинальный прогестерон, в отношении снижения пульсового индекса и индекса

резистентности и числа беременностей, доношенных до родов в срок (рис. 2, 3).

Доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Запорожской медицинской академии последипломного образования, заслуженный врач Украины Галина Ивановна Резниченко в докладе «Ретрохориальная гематома как форма невынашивания беременности: современные подходы к лечению на основе доказательной медицины» продолжила тему важности нормального функционирования системы мать-плацента-плод.

— Согласно данным статистики в 15-20% случаев желанная беременность заканчивается досрочным спонтанным прерыванием. На эмбриональный период приходится до 75% всех репродуктивных потерь, связанных с невынашиванием беременности. Одним из признаков прерывания беременности на ранних сроках является ретрохориальная гематома (РХГ), возникающая вследствие частичного отторжения плодного яйца от хориона — предшественника плаценты.

РХГ сопровождает 10-15% беременностей при ПНБ и является причиной 18% всех случаев кровотечения в I триместре. Это один из сценариев угрозы потери беременности, определяющийся при помощи УЗИ. Наличие РХГ повышает риск поздних осложнений: преждевременных родов, ЗВУР, преждевременного излития околоплодных вод, отслойки плаценты во II и III триместрах беременности.

Гестационные сроки 6-8, 10-12, 16-18 недель являются критическими при РХГ и могут привести к гибели эмбриона, экспульсии плодного яйца, преждевременной отслойки плаценты соответственно.

РХГ — специфическое патологическое состояние, которое возникает в I триместре на фоне недостаточности прогестерона и является результатом частичной отслойки хориальной пластинки от подлежащей децидуальной оболочки при генетически нормальном плодном яйце. Оно проявляется в виде кровоизлияния и гематомы в субхориальном пространстве и определяется при помощи УЗИ. Ее главными звеньями патогенеза являются:

- ➔ недостаточная цитотрофобластическая инвазия как следствие дефицита прогестерона;
- ➔ отсутствие обтурирующих цитотрофобластических «пробок» в спиральных артериях МПК;
- ➔ преждевременное начало материнского кровотока в межворсинчатом пространстве ранней плаценты;
- ➔ иммунологический конфликт матери и плода с активацией иммуномодулирующих механизмов, опосредованных прогестероном, с развитием иммунного васкулита.

Клиническое течение РХГ зависит от степени отслойки, тяжести сопутствующей патологии, состояния системы гемостаза.

Выделяют центральный, ретроплацентарный, субхориальный типы отслойки хориона. Центральный тип не всегда характеризуется наружным кровотечением, стертой клинической

картиной (диагноз нередко ставится с запозданием).

Ретроплацентарный тип — всегда проявляется кровянистыми выделениями из половых путей, что позволяет своевременно заподозрить развитие заболевания.

Субхориальный тип характеризуется практически отсутствием клинической картины в связи с формированием гематомы между плацентой и амниотической оболочкой.

Диагностика РХГ осуществляется только на основании клиники (признаков кровотечения) и результатов УЗИ. Триггерами неблагоприятного прогноза заболевания являются:

- ➔ частота сокращений сердца у эмбриона менее 85 уд/мин;
- ➔ локализация на участке имплантации;
- ➔ размеры гематомы более 1/4 площади поверхности гестационного мешка;
- ➔ при гематомах, занимающих 1/3 или более площади плаценты, наступает внутриутробная гибель плода.

Медицинская помощь женщинам с РХГ оказывается в условиях стационара. В лечебном учреждении проводится оценка общего состояния и степени тяжести осложнения, определение показателей гемодинамики и степени тяжести гемодинамических нарушений, акушерское обследование (состояние матки, ее тонус, болезненность), диагностика состояния плода, выработка дальнейшей тактики ведения беременности.

Исходя из основного принципа лечения этой патологии для остановки прогрессирования и роста РХГ пациенткам рекомендуется физический, психический, половой покой и соблюдение диеты (не употреблять газообразующие продукты, пить много жидкости, исключить крепкий чай и кофе).

Из медикаментозной терапии обязательным является назначение седативных препаратов и средств, улучшающих свертываемость крови. Показаны также метаболические препараты, фолиевая кислота, препараты магния. Но основу лечения РХГ составляет патогенетическая терапия, которая проводится прогестагенами. В нашей клинике с этой целью более 15 лет успешно используется препарат Дуфастон (дидрогестерон). Дидрогестерон обладает более высокой селективностью к рецепторам прогестерона при отсутствии взаимодействия с остальными стероидными рецепторами, что является главным отличием его от других прогестагенов.

Кроме того, Дуфастон способствует полноценной секреторной трансформации эндометрия, эффективен при пероральном применении в низких дозах, не обладает андрогенным, анаболическим, снотворным эффектами, не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен и не вызывает изменений в системе гемостаза.

В 2001 г. J. Szekeres-Bartho et al. показали, что в норме прогестерон стимулирует выработку прогестерониндуцируемого блокирующего фактора (ПИБФ), под воздействием которого смещается соотношение между Т-хелперами в пользу Th2. Именно при преобладании

этого вида иммунных клеток беременность благополучно прогрессирует. Но в условиях дефицита прогестерона преобладают Th1-клетки, что в итоге может привести к развитию иммунного васкулита и далее — к прерыванию беременности. Спустя 4 года R. Raghupathy et al. подтвердили способность Дуфастона увеличивать количество ПИБФ-позитивных клеток эндотелия плаценты. При повышении концентрации дидрогестерона в плазме соответственно увеличивался и процент таких клеток.

Группа польских ученых (Kalinka J., Szekeres-Bartho J.) в 2005 г. показала, что Дуфастон, активируя синтез лимфоцитами ПИБФ, индуцирует синтез Th2-зависимых цитокинов, в свою очередь, приводящих к преобладанию Th2-опосредованного цитопротективного иммунного ответа. Именно это предотвращает воспалительные и тромботические вторичные реакции на трофобласт (иммунный васкулит).

Таким образом, Дуфастон имеет доказанный иммуномодулирующий эффект в виде увеличения продукции ПИБФ.

Интересное исследование под названием «Дидрогестерон при угрожающем аборте, осложненном субхорионической гематомой», было проведено в 2007 г. румынскими учеными Pelinescu-Onciul. Целью исследования было оценить эффективность прогестагенной терапии для профилактики самопроизвольных абортов у больных с субхориальной гематомой. В нем приняли участие 225 беременных женщин в сроке от 7 до 11 недель с кровотечением и УЗИ-признаками субхорионической гематомы, которые получали либо дидрогестерон в дозе 40 мг/сут внутрь до 16-й недели, либо микронизированный прогестерон 400 мг/сут беременность при жизнеспособном плоде.

Результаты исследования показали, что в группе Дуфастона частота абортов снизилась на 37% по сравнению с группой, применявшей вагинальный прогестерон. При этом в группе Дуфастона прогрессирование беременности отмечалось в 93% против 81% в группе вагинального прогестерона.

В 2012 году в авторитетном международном издании «Эндокринная гинекология» был опубликован систематический обзор (автор исследования Carр H., Израиль) применения дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности.

Целью этого систематического обзора было определить, эффективны ли прогестагены в снижении частоты невынашивания беременности у женщин с угрозой прерывания беременности. Критериям доказательной медицины соответствовали всего пять рандомизированных исследований с 660 пациентками, и все это только с применением дидрогестерона. Частота невынашивания в группе дидрогестерона составила 13% (44/335) по сравнению с 24% в группе контроля. Результаты этого обзора свидетельствуют о значительном (47%) и достоверном повышении вероятности вынашивания беременности при применении дидрогестерона по сравнению со стандартным уходом, что свидетельствует о реальном эффекте лечения.

Таким образом:

- дефицит прогестерона ведет к недостаточной инвазии трофобласта и развитию иммунного васкулита из-за иммунологического конфликта матери и плода;
- терапия РХГ должна быть направлена на основные звенья патогенеза;
- гестагены являются патогенетической терапией РХГ;
- Дуфастон, селективный гестаген, обладает доказанным иммуномодулирующим эффектом;
- Дуфастон эффективен в терапии РХГ, снижает риск аборта на 37% в сравнении с вагинальным прогестероном.

Кандидат медицинских наук, научный сотрудник ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины» Татьяна Николаевна Тутченко детально остановилась на проблеме ПНБ, указав, что это полиэтиологическая, многофакторная патология, причины которой остаются неизвестными в более чем 50% случаев, несмотря на научные достижения последних 60 лет в области этиологии и терапии этого заболевания.

В докладе была представлена классификация причин ПНБ, которые условно можно разделить на три группы: с сильной связью (почти всегда приводят к ПНБ), лишь в части случаев приводящие к ПНБ и находящиеся в стадии экспериментальных исследований.

К первой группе относятся хромосомные аномалии, патология структуры матки (врожденная и приобретенная), истмико-цервикальная недостаточность, антифосфолипидный синдром, декомпенсированные соматические заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз). Ко второй – недостаточность прогестерона, гиперпролактинемия, СПКЯ, сниженный овариальный резерв, аутоиммунные процессы (антитела к прогестерону, ХГЧ), аллоиммунные нарушения; врожденные тромбофилии (в том числе гипергомоцистеинемия), хронический эндометрит, эндометриоз, курение, алкоголь, кофеин, интоксикации, хронический стресс. К третьей – патология сперматозоидов, моногенные мутации, генные полиморфизмы и др.

Также было отмечено, что со временем структура причин ПНБ меняется, есть основания полагать, что за последние годы доля эндокринных факторов существенно возросла. В этой связи особого внимания заслуживает такой фактор риска невынашивания беременности, как НЛФ цикла, которая является следствием многих состояний (хронический стресс) и эндокринных нарушений (гиперпролактинемия, гиперандрогения).

Далее Т.Н. Тутченко отметила, что 2004 г. ознаменован множеством публикаций с критическим анализом клинической значимости и точности диагностических критериев НЛФ: ряд авторов указывали на то, что оценка соответствия зрелости эндометрия дню цикла на основании гистологического исследования не отражает фертильность женщины; E.R. Myers сообщил о результатах гистологической оценки соответствия зрелости эндометрия дню цикла и у фертильных, и у бесплодных женщин, которая сильно отличается при исследовании несколькими гистологами и при повторном исследовании одним гистологом. Итогом этой дискуссии стало заключение, что гистологическая диагностика НЛФ не является достаточно точной для прогнозирования или установления причин бесплодия или невынашивания беременности.

Тем не менее выступающей было резюмировано, что современный уровень

знаний в эндокринологии репродукции позволяет сделать следующие выводы:

- физиологические эффекты прогестерона не ограничиваются секреторными изменениями эндометрия, которые могут быть описаны при традиционном гистологическом исследовании;
- диагноз НЛФ правомочен и отражает овуляторную и/или эндометриальную дисфункцию;
- совершенствование диагностических критериев НЛФ – актуальная задача.

Заключительная часть сообщения была посвящена восполнению дефицита прогестерона для предотвращения самопроизвольного аборта и роли дидрогестерона (Дуфастона) в профилактике и лечении невынашивания. В качестве доказательства эффективности и безопасности

Дуфастона докладчик привела результаты ряда исследований, проведенных по данной проблеме (Wahabi H.A. и соавт., 2011; Naas D.M., 2012). Она отметила, что (по данным Башмаковой Н.В. и соавт.) Дуфастон в 2 раза снижает частоту преждевременных родов, в 2,3 раза – частоту развития тяжелых форм гестоза, на треть увеличивает частоту рождения здоровых детей (профилактика ЗВУР, больше масса тела при рождении и др.).

Автор сообщения подчеркнула клиническую значимость прогестерона, которая заключается в следующем:


- ➔ прогестерон имеет решающее значение для нормального развития беременности;
- ➔ применение препаратов прогестерона для профилактики самопроизвольного аборта и лечения

невынашивания беременности является патогенетически обоснованным, эффективность его доказана клиническими испытаниями;

- ➔ Дуфастон является препаратом выбора для лечения угрожающего аборта, а также ПНБ вследствие дефицита прогестерона.

При наличии данных о недостаточности прогестерона в анамнезе, тактика ведения беременности у женщин с ПНБ должна включать применение эффективного и безопасного высоко-селективного гестагена (Дуфастона) на этапе прегравидарной подготовки и в течение первых двух триместров (минимум до 20 недель).


Подготовила **Наталья Карпенко**



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®

РФ и 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 прорывные кровотечения или кровянистые выделения. Если любое из следующих нарушений происходит впервые или ухудшается во время применения препарата, должен быть рассмотрен вопрос о прекращении лечения: чрезвычайно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на ишемию головного мозга; значительное повышение артериального давления; появление венозной тромбоэмболии. Дети. Не рекомендуется назначать препарат детям из-за недостаточности данных о безопасности и эффективности. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют, что дидрогестерон и его основной метаболит дигидродидрогестерон могут метаболизироваться изоферментами цитохрома P 450. Поэтому метаболизм дидрогестерона может ускоряться при одновременной терапии с антиконвульсантами (фенобарбитал, фенитонин, карбамазепин), противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, неврирапин, эфавиренц) и фитопрепаратами, содержащими зверобой. Способ применения и дозы. Для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы: в течение каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами эстроген принимать самостоятельно в течение первых 14 дней, и в течение следующих 14 дней принимать 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона, дополнительно к терапии эстрогенами. Дисфункциональные маточные кровотечения: 2 таблетки Дуфастон® в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном. С целью профилактики дальнейшего возникновения кровотечения Дуфастон® назначается по 1 таблетке в день с 11-го по 25-й день цикла. При истинной геморрагической метральной 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 3 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла или в течение всего цикла. Дисменорея: от 1 до 2 таблеток Дуфастон® в день с 5-го по 25-й день цикла. Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью: 1 таблетка Дуфастон® в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует продолжать в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжить лечение в течение первого месяца беременности в тех же дозах, что и для привычного аборта. Угроза аборта: начальная доза – 4 таблетки Дуфастон®, затем по 1 таблетке каждые 8 часов. Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо увеличить на 1 таблетку каждые 8 часов. После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранить в течение одной недели, после чего ее можно постепенно уменьшить. Если симптомы появляются вновь, лечение должно быть немедленно восстановлено с дозировкой, которая оказалась эффективной. Привычный аборт: лечение необходимо начать до зачатия. 1 таблетка Дуфастон® в день до 20-й недели беременности, после чего можно постепенно снизить дозу. Если симптомами угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, то лечение следует продолжить, 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 активному веществу 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. Pellrecau-Onclif D. Gynecological Endocrinology. 2007; 23(S1): 77-81. 2. Wahabi HA. Progestogen for treating threatened miscarriage (Review). 2011; The Cochrane Library, Issue 12. 3. B.N. Chakravarty, Oxford Journals, Human Reproduction, Vol.27, Issue suppl. 2. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Дуфастон®.

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

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



Актуальні



20-22 червня в м. Києві відбувся щорічний міжнародний симпозиум з питань репродуктивної медицини «Теорія та практика репродукції людини», присвячений 60-річчю першого запліднення in vitro в лабораторних умовах в Україні.
У заході взяли участь провідні вітчизняні фахівці репродуктивної медицини, а також Ізраїлю, Франції, США, Білорусі та Казахстану.
Пропонуємо читачам ознайомитися з доповідями пленарного дня та повідомленнями секційних засідань, які стосувалися актуальних питань репродуктології.



Відкрив конференцію доктор медичних наук, професор Федір Власович Дахно, який детально зупинився на етично-правових аспектах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

— ДРТ стали однією з найбільш захоплюючих галузей у медицині, які демонструють стрімкий розвиток, про що свідчить широкий спектр їх методик: ICSI — введення сперматозоїда в цитоплазму ооцита; GIFT — трансфер гамет у фалопієві труби; PROST — трубний трансфер пронуклеусів; TET — трубний трансфер ембріонів; ZIFT — трубний трансфер зигот; GUT — трансфер гамет у матку; POST — внутрішньочеревний трансфер гамет; TMI — інсемінація спермою чоловіка; TDI — інсемінація спермою донора; IUI — внутрішньоматкова інсемінація; SUZI — субзональна інсемінація.

Однак окрім медичних успіхів впровадження ДРТ викликало комплекс медичних, соціальних, етичних, правових та релігійних проблем як для медицини, так для суспільства. Найбільш гострі дискусії з питань припустимості методик ДРТ точаться в сфері біоетики. Незважаючи на те що більша частина суспільства не висловлює негативного ставлення щодо діяльності репродуктологів, духовні наставники та релігійні діячі багатьох конфесій висловлюються проти запліднення в пробірці. Одним із головних докорів, який адресується медикам, є загибель надлишкових ембріонів, які, на думку критиків, є носіями людської гідності у всій повноті уже з моменту зачаття.

Очевидно, що розв'язати цю суперечку можна лише за допомогою наукових знань. Одним із ключових аргументів у цьому складному дискусії має бути той факт, що процес рекрутингу фолікулів не залежить від волі лікаря. Важливо розуміти, що на етапі преантральних фолікулів починають рости приблизно 64 фолікули, які не чутливі до тропних гормонів гіпофіза. Початок впливу на процес оогенезу за допомогою фармакологічних засобів можливий лише на стадії антральних фолікулів, які застосовуються не з метою їх надлишкового отримання та подальшого нерационального використання, а для попередження атрезії. Тобто, по факту ми не залучаємо надлишкову кількість фолікулів, а попереджаємо їх загибель.

З метою уникнення спекуляцій навколо біоетичних аспектів у репродуктології виникла нагальна потреба

перегляду поняття «ембріон». Існує думка, що під ембріоном слід розуміти зародок у віці з 14-го дня після запліднення до 8 тиж ембріонального розвитку, тоді як зародок у віці до 14-го дня слід називати преембріоном, який є людським індивідом лише у генетичному, але не в біологічному відношенні. Надання преембріону повних прав людського індивіда є несумісним із біологічною реальністю. Такої думки дотримується комісія баронеси Warnok (м. Лондон, Велика Британія, 1984), яка вважає етичним проведення маніпуляцій із клітинами та преембріонами у віці до 14-го дня від запліднення. Про право існування цієї думки свідчить можливість появи негативних результатів запліднення, яке не завжди закінчується народженням живої дитини: міхуровий занос, хоріонепітеліома, розділення ембріона, його зрощення або смерть.

Однак перелік проблем репродуктивної медицини не вичерпується морально-етичним дискурсом, пов'язаним з ембріоном. На сьогодні на порядку денному в рамках біоетики широкий спектр важливих дискусійних питань, вирішення яких відкриє нові можливості в репродуктивній медицині. До них належать контрольована стимуляція яєчників у здорових нормогонадотропних жінок; втручання ДРТ у процес природної репродукції; материнство і батьківство гомосексуальних пар; постмортальна репродукція; батьківство за участю більше двох партнерів (програми донації гамет), сурогатне материнство; матері-одиначки; кріоконсервація в програмах ДРТ.



Даніель Зейдман (Ізраїль) представив доповідь «Майбутнє IVF. Сучасні тренди».

— Стратегія перенесення одного ембріона в порожнину матки є одним із основних трендів сучасної репродуктології, що пояснюється намаганням уникнути багатоплідної вагітності та пов'язаних із нею ускладнень: передчасних пологів, перинатальної смертності та захворюваності. Проте в роботі репродуктологічних клінік завжди приваблює можливість трансферу більшої кількості ембріонів, оскільки це доведений спосіб підвищити показник вагітності, що підтверджується даними багатьох рандомізованих досліджень. Зокрема, у дослідженні A. Thurin (2004) було показано настання очікуваної вагітності в групі з трансфером двох ембріонів у 43% пацієнток проти 28% у групі з перенесенням одного ембріона.

У США стратегія трансферу двох ембріонів переважає над іншими стратегіями. Репродуктологи цієї країни пояснюють свій вибір зменшенням фінансових витрат. Стратегії перенесення одного ембріона переважають у таких країнах, як Швеція та Австралія, лікарі це обґрунтовують кращими показниками здоров'я новонароджених, у тому числі зниженням ризику вроджених аномалій, що дозволяє зменшити витрати на подальших етапах медичного супроводу. Слід відзначити, що кількість перенесених ембріонів залежить від бажання подружніх пар.

Отже, на сьогодні у світі реалізується політика ембріотрансферу одного ембріона, під якою розуміють отримання декількох ембріонів в циклі IVF, селективний відбір найкращого з них подальшим його перенесенням у порожнину матки. Використання

цієї стратегії стало можливим завдяки мінімізації ризиків перенесення в порожнину матки неповноцінного ембріона.

З метою вдосконалення якості методик відбору ембріонів у світі проводиться значна кількість досліджень, спрямованих на вивчення їх морфокінетики. Зокрема, за допомогою часових маркерів вивчають напрямки руху цитоплазми в зиготах на початкових стадіях її розвитку, що дає можливість спрогнозувати подальший розвиток ембріона. Також проводяться дослідження з вивчення дроблення зиготи на етапі від 2 до 4 бластомерів. На основі результатів цих досліджень встановлюють емпіричні часові параметри для якісних ембріонів. У частині досліджень вивчаються ембріони на стадії бластоцисти.

У рамках удосконалення діагностики якісних ембріонів у світі відмовляються від використання інвазивної методики PGS-FISH, під час якої часто виникає ускладнення, пов'язане з пошкодженням ембріона. Використання PGS-FISH допускається лише для обмеженої кількості хромосом. Зараз застосовується методика порівняльної геномної гібридизації CGH, яка дозволяє проводити аналіз усього геному менш ніж за 16 год без необхідності застосування кріопрограм. CGH замінює попередні методики за наявності пре- і постнатальної діагностики. Ембріологи вважають, що цей тест є високоспецифічним та дозволяє відібрати до 50% бластоцист із найкращими морфологічними характеристиками.

Серед методів, що підвищують якість відбору ембріонів, заслуговує на увагу метод секвенування, який використовується для розшифрування генів і занесення цієї інформації до банку даних та її подальшої інтерпретації.

Згідно з установленними правилами, до початку секвенування з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) виконують ампліфікацію (збільшення кількості копій) досліджуваної ділянки ДНК, послідовність якої потрібно визначити. Окрім ампліфікації ДНК ПЛР дозволяє проводити безліч інших маніпуляцій із нуклеїновими кислотами: введення мутацій, зрощення фрагментів ДНК тощо. Секвенування дає можливість аналізувати маленькі відрізки ДНК.

У рамках розвитку неінвазивної передімплантаційної діагностики запропоновано використовувати рідину бластоцист для аналізу ДНК, отриману шляхом аспірації її порожнини.

Таким чином, для того щоб дотримуватися правила перенесення одного ембріона в циклах IVF, необхідно постійно удосконалювати практику відбору ембріонів.



Дов Фельдберг (Ізраїль) присвятив доповідь конгенітальним мальформаціям (КМ) у новонароджених у результаті ДРТ.

— Історію екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) можна умовно поділити на два періоди. Перший розпочався у 1978 р. і тривав 12 років, означений розповсюдженням перших напрацьованих та консолідацією методик ДРТ. Другий період почався 1990 р. і триває донині. Завдяки ДРТ у світі з'явилося 6 млн новонароджених. Перша публікація, яка стосувалася проблем здоров'я та катанезу дітей, народжених у результаті ДРТ, з'явилася в 1996 р. у м. Брюсселі (Бельгія), що не випадково, оскільки саме тут у 1992 р. уперше було проведено



проблеми репродуктології

дослідження – введення сперматозоїда в цитоплазму ооцита (ICSI), з усвідомленням авторами всіх ризиків, пов'язаних із використанням неякісного генетичного матеріалу. Порівнявши результати групи з ICSI та групи з традиційними ДРТ, автори приходять до висновку щодо безпечності ін'єкції сперматозоонів у цитоплазму яйцеклітини. Наступну спробу оцінити катamnестичні дані дітей, народжених у результаті ICSI, було проведено у 2002 р. неонатологом Марі Бондель, яка також не знаходить різниці в частоті КМ у порівнянні з такими показниками в групі ДРТ. Однак згодом декілька наступних досліджень показали, що відсутність різниці у частоті вроджених вад розвитку у цих групах пацієнтів не означає відсутності цього ризику. Більше того, з'ясувалося, що загальний ризик мальформацій для ДРТ удвічі вищий, аніж у природних циклах.

Існує думка, що вроджені вади розвитку можуть виникнути не лише внаслідок ЕКЗ, а й захворювань, які зумовили безпліддя.

Розширення спектра ДРТ вивело в практику методику *in vitro* maturation (IVM), яка також не показала жодних відмінностей щодо ризику КМ при порівняльному аналізі катamnестичних даних із IVF, ICSI. Погляди на наслідки ДРТ змінилися лише після публікації в журналі *Lancet* (2003), у якій повідомлялося про зв'язок збільшення рівня епігенетичних синдромів (синдром Беквіта-Відемана, синдром Ангельмана) у народжених у результаті ДРТ. Епігенетичні синдроми пов'язані з модифікаціями гістона або метилюванням цитозину під час сперматогенезу, оогенезу, фертилізації та розвитку ембріона. Наразі невідомо, що є причиною цих біохімічних порушень під час прогенезу, але, ймовірно, вони зумовлені ДРТ.

Пошук відповідей на ці складні запитання стимулював проведення низки досліджень щодо стану здоров'я новонароджених у результаті ЕКЗ, які показали, що окрім низької ваги, передчасних пологів, патології плаценти такі діти мають більше кардіальних та генітоуретральних мальформацій, найвища частота яких спостерігається у народжених у результаті ICSI.



Окрім того, цікавими є дані щодо жінок, у яких вагітність наставала після 12 природних циклів регулярного статевого життя. З'ясувалося, що у них кількість КМ була більшою в порівнянні з таким показником у жінок, які завагітніли на 2-5-му циклах.

У контексті вивчення цієї проблеми значна увага приділяється дослідженню якості сперматозоонів та яйцеклітини. Дедалі стає все більш очевидним, що КМ виникають при використанні неякісної сперми. М. Wilding і співавт. (2011) провели дослідження, метою якого була перевірка ефективності використання комп'ютерного контролю при відборі сперматозоона (MSOME) під час циклів ICSI. Результати комп'ютерного аналізу сперми показали, що 64,8% сперматозоїдів, відібраних для ICSI, аномальні. Ці сперматозоїди також характеризувалися збільшенням рівня фрагментації ДНК. Автори дослідження прийшли до висновку, що комп'ютеризований відбір сперматозоїдів під ICSI відбраковує аномальні варіанти і покращує клінічні результати.

А. Zalensky (2007) і співавт. висунули гіпотезу про те, що унікальна архітектура генома в спермі забезпечує механізм для організації його «розпакування» і здійснює активацію чоловічого геному при заплідненні, таким чином пропонуючи додатковий рівень епігенетичної інформації, яка буде розшифрована в клітинах нащадків.



Керівник відділу внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Володимир Ісаакович Медведь представив доповідь «Екстрагенітальна патологія і ДРТ: небезпеки дійсні та уявні, проблеми медичні та етичні».

– Материнство – це обов'язкова умова цілісності та гармонійності особистості жінки. На заваді материнству може стати безпліддя, але сучасна репродуктологія майже на 100% його долає. Однак, окрім безпліддя, частою проблемою в реалізації головного призначення жінки є екстрагенітальні захворювання (ЕГЗ).

ЕГЗ – це багаточисельна група різноманітних та різнозначущих для виношування вагітності захворювань, синдромів, станів, які не є гінекологічними. Йдеться про безмежну кількість хвороб, які з метою систематизації ми запропонували поділяти на дві групи: не пов'язані з вагітністю (хронічні та гострі) та пов'язані з вагітністю (вторинні, вагітність-асоційовані).

Для репродуктологів найбільше практичне значення мають саме хронічні ЕГЗ, оскільки вони існували до настання вагітності і можуть перешкоджати можливості застосування ДРТ. Решта ЕГЗ – гострі, не пов'язані з вагітністю та вагітність-асоційовані на сьогодні є непередбачуваними, тому репродуктолог передбачити їх виникнення не може.

Офіційна статистика ЕГЗ в Україні за 2013 р. обмежується незначним переліком хвороб, лідируючу позицію у якому посідає анемія (25,12%), за нею інфекції сечостатевої системи (13,66%), дисфункції шитовидної залози (9,03%), хвороби системи кровообігу (6,36%), венозні ускладнення (3,42%) та цукровий діабет (0,32%).

Існує перелік ЕГЗ, які є показаннями для переривання вагітності, він представлений у відповідних документах. Слід зазначити, що більша кількість нозологій, які є підставою для переривання вагітності у терміні до 12 тиж у порівнянні з аналогічним переліком хвороб, що є показаннями для пізнього переривання вагітності, пояснюється різницею у співвідношенні «користь/ризик» цього втручання. Якщо переривання вагітності до 12 тиж у разі будь-якої екстрагенітальної патології є мало ризикованим, то після цього терміну ризик ускладнень і навіть материнської смерті від абортів істотно збільшується. Певною мірою цей факт пояснює причину відсутності нормативно-правової регламентації протипоказань до виношування вагітності у ранніх термінах, адже такий аборт жінка має право зробити за власним бажанням.

Науково-практичний дискурс щодо вагітності в результаті ДРТ у пацієнок із ЕГЗ актуалізував широке коло запитань. До найбільш складних із них відносяться такі:

- чи є ідентичними протипоказання щодо природної вагітності і такої, що настала внаслідок ДРТ;
- чи є ЕГЗ протипоказаннями до контрольованої стимуляції овуляції як такої;
- чи існує підвищений ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) при різних ЕГЗ;
- чи відрізняються перебіг СГЯ та ефективність його лікування при різних ЕГЗ;
- наскільки підвищується ризик венозного тромбоемболізму при проведенні ДРТ на тлі різноманітних ЕГЗ.

Наказ МОЗ України від 09.09.2013 р. № 787, на жаль, відповіді на ці запитання не дає, вони формуються емпірично. Окрім того, деякі положення наказу сформульовані некоректно. Так, у розділі «Висновок терапевта про стан соматичного здоров'я та відсутність протипоказань до виношування вагітності» немає власне переліку цих протипоказань, а також відсутнє посилання на втрату чинності наказу МОЗ України від 29.11.2004 р. № 579, у якому такий перелік був. Не зрозуміло, чи має право терапевт самостійно, на власний розсуд, встановлювати протипоказання і, відповідно, це створює підстави для юридичних колізій. Враховуючи недоліки наказу № 579 (застарілість, неконкретність та громіздкість), медично-правова ситуація в цій сфері виглядає неприйнятною. Прикладом неконкретності наказу є положення щодо заборони виношування вагітності жінкам із «вадами мітрального, аортального та трикуспідального клапана», оскільки відомо, що недостатність, наприклад, мітрального

клапана I ступеня трапляється у багатьох людей, зокрема спортсменів, і не вважається патологією. Те саме стосується положення про вроджені вади серця. Так, безсимптомний міжпередсердний дефект під час вагітності навіть покращує гемодинаміку, що пояснюється зменшенням загального периферичного опору і зменшенням скидання крові «зліва направо».

Також не можна погодитися із деякими положеннями наказу, які стосуються захворювання нирок. Мова йде про набуту кісту нирки та інфекцію єдиної нирки. У першому випадку про стан жінки часто не йдеться взагалі, у другому – нормальний перебіг вагітності цілком можливий під час ремісії, що підтверджується клінічним досвідом. Викликає подив наявність у переліку протипоказань ревматоїдного артриту, перебіг якого покращується під час вагітності. Деталізації і конкретизації потребують такі нозології, як системні захворювання сполучної тканини і цукровий діабет.

Удосконаленню підлягають розділи нового наказу, у яких йдеться про об'єм обстежень (відсутня вказівка на проведення загального аналізу сечі, ЕКГ, рівня глюкози крові).



Делікатним аспектом залишається проблема вікових обмежень використання ДРТ. З метою більшої переконливості дозволяю процитувати думки відомих філософів щодо віку людини. Піфагор Самоський поділяв вік людини на 4 двадцятиріччя: менше 20 років – весна, від 20 до 39 років – літо; від 40 до 59 – осінь; від 60 до 80 років – зима. Гіппократ поділяв вік людини на дитинство (до 14 років), зрілість (від 15 до 42 років), старість (від 43 до 63 років), довіліття (понад 63 років). Йосип Севільський похилий вік розділяв на вагому старість, старечість, синильну старість. Ця інформація має стати підґрунтям для роздумів репродуктологів. Цілком очевидно, що не в усякому віці слід виконувати процедуру ДРТ. Логічно, аби вікном терапевтичних можливостей у репродуктології був саме репродуктивний вік жінки – від 15 до 49 років.

Головним аргументом проти використання ДРТ у пізньому пострепродуктивному віці є високий ступінь обтяженості соматичними хворобами. Окрім того, залишається невідомим вплив гормонального навантаження на організм жінки в постменопаузальному періоді. На сьогодні відомо, що під час вагітності навіть у пізньому репродуктивному віці суттєво підвищується ризик тяжкої прееклампсії та інших ускладнень вагітності, найбільш поширеними із яких є тромботичні/тромбоемболічні. За даними М. Мара (2004), венозні тромбоемболії ускладнюють від 0,1 до 0,3% циклів екстракорпорального запліднення. Ризик цього ускладнення підвищується після настання вагітності в 4 рази при одноплідній вагітності та в 6 разів – при багатоплідній. Однак необхідно відзначити, що відповідно до рекомендацій АССР 2012 року ДРТ не є показаннями для рутинного призначення антикоагулянтів із профілактичною метою. Їх призначення є обов'язковим при тяжкому СГЯ та має тривати протягом 12 тиж після регресу клінічних симптомів.

Таким чином, наявність ЕГЗ у багатьох випадках робить проведення ДРТ більш складним. Мультидисциплінарне співробітництво є запорукою успішності настання вагітності при застосуванні ДРТ та її сприятливого перебігу у жінок з ЕГЗ. У співпраці репродуктологів і спеціалістів з екстрагенітальної патології найбільшою мірою зацікавлені саме наші пацієнтки.

Продовження на стор. 26.

Актуальні проблеми репродуктології

Продовження. Початок на стор. 24.



Любов Олегівна Михайлишин (медичний центр «Інтерсоно», м. Львів) розповіла про способи підвищення імплантанційних властивостей ендометрія в програмах запліднення in vitro.

— Перш ніж розпочати розмову про способи, які можуть підвищити імплантанційні властивості ендометрія, дозволяйте нагадати роль факторів, які можуть негативно вплинути на імплантацію у цілому. Їх умовно можна розділити на чотири групи: супутня патологія, вплив контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) на ендометрій, зміна децидуалізації ендометрія, зміщення вікна терапевтичних можливостей імплантації зародка.

Протягом останніх років розуміння взаємодії ембріона та ендометрія значно поглибилося, зокрема, у дослідженнях С. Weimar та співавт., показано, що ендометрій не є інертною структурою, яка, перебуваючи в пасивному стані, очікує на імплантацію заплідненої яйцеклітини,

ендометрій є «розумним» біосенсором, який здатний віддиференціювати якісний ембріон і забезпечити його нідацію.

При потраплянні в порожнину матки аномального ембріона ендометрій змінює експресію генів, відповідальних за зміни продукції життєво важливих речовин, внаслідок чого стромальні клітини починають продукувати велику кількість прозапальних факторів. Ці реакції є реакціями децидуалізованого ендометрія. Однак існує так званий суперфертильний тип ендометрія, який не здатний віддиференціювати генетично здоровий і генетично аномальний ембріони.

Таким чином, децидуалізований ендометрій — це ендометрій, який зазнав повноцінного впливу прогестерону і в якому пропорційно співставляються такі імуннокомпетентні клітини, як натуральні маткові кілери, макрофаги та активовані Т-лімфоцити.

Суттєві відмінності морфофункціональних властивостей ендометрія спостерігаються при проведенні ДРТ, які є причиною високих втрат на передімплантаційному етапі.

Цій проблемі була присвячена низка досліджень, автори яких намагалися з'ясувати вплив КОС на імплантацію та ендометрій різними методами: гістологічні дані,



експресія генів, визначення піноподій. Зокрема, гістологічні дані свідчать про дводенне перезрівання ендометрія. Дослідження Kolibionakis і співавт. (2003) вказують на перезрівання ендометрія в день забору яйцеклітин у циклах як з агоністами, так і з антагоністами ГнРГ.

Також мають місце повідомлення про пришвидшену появу піноподій у випадку стимульованого циклу, що пояснюється впливом надфізіологічних рівнів естрадіолу та прогестерону.

Сьогодні проводять глобальні дослідження в таких галузях, як геноміка, транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка, що дозволить знайти нові методи визначення рецептивності ендометрія на заміну гістологічному методу, який є незадовільним з причин суб'єктивності. Одним із перспективних методів оцінки рецептивності ендометрія є метод, який заснований на транскриптоміці. Він полягає у встановленні індивідуального вікна імплантації шляхом визначення близько 238 генів, які по-різному експресуються в ендометрії в залежності від фази його розвитку. Майбутнє має й такий малоінвазивний метод, як секретоміка, який дає можливість отримати з ендометріальної рідини низку біологічно активних речовин, задіяних у процесі імплантації.

На сьогодні виділяють перелік станів, які можуть вплинути саме на якість імплантації: тромбофілія, ожиріння, вік (при досягненні 45 років достовірно зменшуються імплантанційні властивості ендометрія), імунологічні порушення.

З метою підвищення рецептивності ендометрія рекомендовано лікування супутньої патології, зниження впливу КОС, покращення децидуалізації ендометрія та вивчення вікна імплантації.

Слід відзначити, що в децидуалізації відіграє значення склад імуннокомпетентних клітин в ендометрії. Низкою авторів відзначається можливість ситуації зниженої локальної імуноактивації або надмірної локальної імуноактивації в залежності від кількості та зрілості маткових натуральних кілерів.

Для того щоб покращити якість ендометрія в умовах зниженої локальної активності, рекомендовано:

- локальне подразнення ендометрія шляхом гістероскопії або пайпель-біопсії, адже відомо, що подразнення рецепторів сприяє утворенню прозапального фактора інтерлейкіну-15, який надає помірної стимуляції, тому що високі концентрації естрадіолу призводять до зниження експресії інтерлейкіну-18;
- проведення помірної оваріальної стимуляції;
- підтримка лютеїнової фази низькими дозами ХГ, який сприяє ангіогенезу, що особливо актуально у випадку зниження маткових натуральних кілерів ХГ, а також рекрутуванню натуральних кілерів;
- введення сім'яної рідини після трансплантації ембріонів (активація імуннокомпетентних клітин у напрямку плодово-маткової поверхні);
- внутрішньоматкове введення периферичних мононуклеарів (культивованих з ХГ).

В умовах прозапального середовища або підвищеної імунологічної активності з метою покращення децидуалізації ендометрія рекомендовано:

- уникати подразнення ендометрія;
- здійснення стандартної оваріальної стимуляції;
- застосування високих доз прогестерону для лютеїнової підтримки;
- застосування кортикостероїдів;
- застосування інтраліпідів;
- внутрішньоматкове введення імуноглобуліни; внутрішньоматкове введення фолікулярної рідини.

У комплексі вирішення проблеми імплантації певні зусилля докладаються для зниження негативного впливу КОС на ендометрій: оптимізація протоколів стимуляції; сегментація циклів при підвищенні рівня прогестерону понад 1,5 нг/мл та у випадку раннього синдрому гіперстимуляції.

Підготував **Анатолій Якименко**

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
International Center for Endoscopic Surgery (CICE, France)
Універсальна клініка «Оберіг»
Учбовий центр ендоскопічної хірургії «ЕНДОФОРС»



**VI МІЖНАРОДНИЙ
МАЙСТЕР-КЛАС
ДЛЯ ЛІКАРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ
«ПРОЛАПС 2014»**

**VI International
Workshop for gynecologists
«PROLAPSE 2014»**



KIYV 2014

АНОПС

Тема цього річного майстер-класу – хірургічне лікування пролапсу в гінекологічній практиці. Роль і місце ендоскопічних технік (лапароскопія) та вагінальної реконструктивної хірургії тазового дна в лікуванні пролапсу у жінок різних вікових категорій. Традиційно, більша частина майстер-класу буде присвячена практичним та технічним питанням, які учасники обговорюватимуть з експертами під час «живої хірургії» з прямою трансляцією з операційної. Будуть розглянуті деякі питання урогінекології (інконтиненції та вакцинації при хронічних циститах у жінок).

Провідні експерти майстер-класу:
д-р Реваз Ботчорішвілі
(CICE, Клермон-Ферранд, Франція)
проф. Ігор Гладчук
(Одеса, Україна)

Початок майстер-класу:
четвер, 11 грудня о 08.30
Закінчення майстер-класу:
п'ятниця, 12 грудня о 17.30
Кількість місць обмежена.
Реєстрація для учасників майстер-класу обов'язкова!
Період реєстрації учасників:
20 жовтня – 5 грудня 2014 року

З процедурою реєстрації можна ознайомитися на сайті клініки «Оберіг» www.oberig.ua

STORZ
KARL STORZ – ENDOSKOPE

IPSEN

BAYER

astellas
Сист. акустич. в. жемли

оберіг

оберіг
УНІВЕРСАЛЬНА КЛІНІКА

Заявд внесенно до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2014 році за №217 (ст.108), затвердженого спільним наказом МОЗ України та НАМН України від 11.12.2013 року.

м. Київ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я № 147 – 2014

ЛІКУВАННЯ АКУШЕРСЬКОГО ХОЛЕСТАЗУ

Випуск № 15 з проблеми «Акушерство та гінекологія» Підстава: рішення ПК «Акушерство та гінекологія» Протокол № 2 від 11.06.2014 р.

Установи-розробники:

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ

МОЗ України

м. Київ

Головному акушеру-гінекологу МОЗ АР Крим, управління охорони здоров'я обласних, Севастопольської та Київської міських державних адміністрацій

Автори:

член-кор. НАМН України, проф. **МЕДВЕДЬ В.І.**

к.м.н. **ДАНИЛКО В.О.**

к.м.н. **ГРИЦАЙ І.М.**

з хенодезоксихолевої кислоти під впливом мікрофлори кишечника. УДХК заміщає ліпофільні токсичні жовчні кислоти. Їй притаманна гепатопротекторна дія. УДХК гальмує засвоєння інших, більш цитотоксичних жовчних кислот з кишечника і може нормалізувати обмінні механізми в печінці, які беруть участь у патогенезі холестазу. Під її впливом поліпшується секреторна здатність гепатоцитів й імунорегуляторних процесів.

На базі відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» для лікування АХ у 57 вагітних застосовували препарат УДХК – Урсофальк. Останній призначали всередину по 0,75-1 г, зазвичай 2 рази на добу протягом 3 тижнів. Усі хворі добре переносили прийом препарату, ніяких побічних реакцій не було виявлено. Наслідком прийому Урсофальку є статистично значуще зменшення інтенсивності свербіжу (у 58% випадків свербіж повністю припинився) та поліпшення всіх біохімічних показників функції печінки (зниження рівня ексcretорних ферментів, трансаміназ, білірубіну, жовчних кислот).

У результаті 39 пацієнток (68,4%) народили при доношеній вагітності, середня вага новонароджених становила 3220 г, діти при народженні мали високу оцінку за шкалою Апгар (7-8 балів). У жодному зі спостережуваних випадків не було післяпологових кровотеч.

Таким чином:

- Урсофальк є ефективним і безпечним лікарським препаратом при лікуванні АХ;
- у разі прийому Урсофальку достовірно зменшуються клінічні симптоми АХ;
- призначення Урсофальку дозволяє істотно поліпшити результати вагітності у хворих з АХ.

За додатковою інформацією звертатися до авторів листа:

к.м.н. **Вероніки Олександрівни Данилко** (відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»), тел. (044) 483-22-69;

к.м.н. **Інни Миколаївни Грицай** (відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»), тел. (063) 310-28-22.

Суть впровадження: метод лікування акушерського холестазу.

Пропонується для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних) акушерсько-гінекологічного профілю метод лікування акушерського холестазу.

Акушерський холестаз (АХ) – холестатичний гепатоз вагітних, внутрішньопечінковий холестаз вагітних, доброякісна жовтяниця вагітних, ідіопатична внутрішньопечінкова жовтяниця вагітних, рецидивуюча холестатична внутрішньопечінкова жовтяниця – є багатофакторним захворюванням, що розвивається при вагітності і характеризується свербіжем шкіри за відсутності шкірного висипу і порушенням функцій печінки.

Частота АХ становить від 0,2 до 1,5%. Захворювання є причиною 20% усіх гепатопатій під час вагітності і при цьому достовірно підвищує ризик передчасних пологів, дистресу плода, затримки внутрішньоутробного росту, післяпологових кровотеч. Перинатальна смертність, за даними різних авторів, варіює від 10 до 130%.

АХ зазвичай проявляється в II або III триместрі, має рецидивний характер при подальших вагітностях, а всі його симптоми зникають через 1-2 тижні після пологів. Провідним і часто єдиним клінічним проявом є шкірний свербіж. Інтенсивність його може бути різною – від легкої до вираженої, болісної. Наявність жовтяниці є непостійним симптомом (за різними даними, виявляється у 10-25% випадків). Печінка і селезінка, як правило, не збільшені. При лабораторному обстеженні виявляється значне зростання рівня жовчних кислот (у 10-100 разів), що є найбільш чутливим маркером для АХ. Підвищення концентрації жовчних кислот відбувається переважно за рахунок холевої кислоти, значно меншою мірою – хенодезоксихолевої. До специфічних і постійних біохімічних маркерів АХ відносять також підвищення активності ексcretорних печінкових ферментів: лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, 5-нуклеотидази. Активність трансаміназ – аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази – залишається в межах норми або дещо підвищується (у 3-5 разів). У більшості вагітних з АХ збільшується концентрація холестерину, тригліцеридів, фосфоліпідів, білірубіну; часто знижуються фактори згортання крові (II, VII, IX, протромбін). У зв'язку з порушенням всмоктування вітаміну К можливий розвиток гіпопротромбемії, збільшується ризик післяпологових кровотеч.

У наш час для терапії холестатичного гепатозу вагітних застосовують засоби, які специфічно зменшують явища внутрішньопечінкового холестазу – урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) і 5-аденозил-L-метіонін; а також симптоматичні засоби – холестирамін, блокатори H₁-гістамінових рецепторів, фенобарбітал.

Найбільш переконливі докази ефективності й безпеки на сьогодні є щодо УДХК. Саме УДХК згідно з рекомендаціями FDA і низкою національних клінічних протоколів є препаратом першого вибору при АХ.

Урсодезоксихолева кислота – натуральна гідрофільна жовчна кислота. Вона синтезується в печінці із 7-кетолітолової кислоти, яка виробляється в товстій кишці

урсодезоксихолевая кислота

Урсофальк®

референтный препарат урсодезоксихолевой кислоты в странах Евросоюза

Діюча речовина. Урсодезоксихолева кислота. Лікарська форма. Капсули по 250 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг, суспензія для перорального застосування 250 мг/5 мл (флякони темного скла) 250 мл. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують для лікування печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують при білірній патології. Код АТС A03A A02. Засоби, що застосовують у разі захворювання печінки, лігатурні речовини. Код АТС A05B. Показання. Для розчинення рентгенографічною холестеринною жовчаними каменями розміром не більше 1,5 см у діаметрі у хворих з функціональним жовчним міхуром, незалежно на присутність у ньому жовчаних каменів. Для лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Для симптоматичного лікування первинного білірварного цирозу (ПБЦ) за умов відсутності декомпенсованого цирозу печінки. Фармакологічні властивості. Згідно з сучасними знаннями вважають, що ефект урсодезоксихолевої кислоти при захворюваннях печінки та холестатичних захворюваннях обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодезоксихолевою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. Побічні реакції. Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту були частими повідомлення про різке випорожнення або діарею під час терапії урсодезоксихолевою кислотою. Дуже рідко можуть спостерігатися висипання (ерупції шкіри). Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних працівників.

- улучшает симптоматику
- замедляет прогрессирование
- защищает от осложнений
- увеличивает продолжительность жизни при холестатических заболеваниях печени

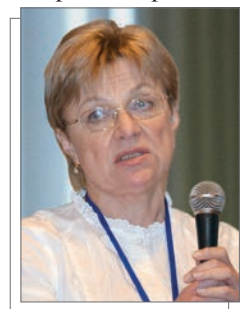
Alpen Pharma Group
Представительство «АльпенФарма Групп»
04075, Киев, Пуща Водица, ул. Лесная, 30-А
Тел. +38 (044) 401-81-03, +38 (044) 401-81-04
www.alpenpharma.ua
www.alpenpharma.com

Сучасні форми мікронізованого прогестерону у практиці акушера-гінеколога

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю та Пленуму акушерів-гінекологів України «Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології» (24-26 вересня, м. Київ)

Традиційно проблемі невиношування вагітності приділяється значна увага на всіх науково-практичних форумах. Пропонуємо читачам ознайомитися з доповідями провідних українських фахівців з даної проблеми в аспекті застосування мікронізованого прогестерону.

Доктор медичних наук, професор Харківського медичного університету Лариса Григорівна Назаренко представила доповідь «Фактори, що зумовлюють доцільність і ефективність прогестеронової підтримки при вагітності».



— За висновком Goodwin (1969), ідеальною вагітністю вважається така вагітність, на яку не здійснюється вплив факторів, що призводять до несприятливого результату гестаційного процесу для дитини.

У результаті пошуків визначення ознак нормальної вагітності сформовано критерії успішної вагітності, що дозволяє орієнтувати лікаря на розуміння категорії «норма вагітності». До таких критеріїв належать:

- виношування/доношування дитини;
- мінімальний ризик акушерських та перинатальних ускладнень;
- оптимальний психоемоційний стан жінки.

У 1900 р. науковцям стало зрозумілим, що розвиток вагітності неможливий без жовтого тіла, а ключем до успішної вагітності є прогестерон. У 1934-1935 рр. була визначена хімічна формула цього стероїду і дана йому назва — прогестаційний стероїдний кетон.

Епоха синтетичних гестагенів бере свій початок з 1938 р. Постійне удосконалення молекули головного гормону вагітності призвело до створення спеціальних інноваційних форм мікронізованого прогестерону сублінгвальних і вагінальних таблеток, які володіють селективною дією на прогестеронові рецептори. В даному контексті слід зазначити, що уявлення про розміщення прогестеронових рецепторів зазнало істотних змін. Згідно з сучасними даними рецептори прогестерону містяться не лише в ендометрії, міометрії, преовуляторних і лютеїнізованих гранульозних клітинах, жовтому тілі, яєчках, грудних залозах, а й у ендотелії, тимусі, остеобластах, бронхах, легенях, підшлунковій залозі.

Клінічний сенс застосування прогестерону при вагітності полягає в підтримці вагітності, в тому числі в ранніх термінах; у запобіганні пізнім ускладненням; профілактиці укорочення шийки матки (ШМ); реалізації токолітичної дії; поліпшенні матково-плацентарного кровообігу; забезпеченні кращих неонатальних фіналів.

Крім того, прогестерон застосовується з метою реабілітації ендометрія у випадках травматичного пошкодження або ураження рецепторів до прогестерону та з метою регуляції активності субпопуляції імункомпетентних клітин. Гормон, володіючи седативним і протитривожним ефектом, впливає на когнітивну функцію, пам'ять, емоції.

Цільовими контингентами підтримки вагітності, у яких слід очікувати прогнозований ризик проблемної вагітності, є жінки з недостатністю лютеїнової фази;

звичним (рецидивуючим) абортom в анамнезі; передчасними пологам в минулому; індукованою вагітністю та ЕКЗ; вкороченням ШМ (≤ 15 мм — ≤ 25 мм); спадковими та вродженими порушеннями сполучної тканини; жінки з низьким ростом (≤ 155 см).

Серед факторів ризику переривання вагітності особлива увага приділяється феномену вкорочення ШМ у II триместрі, в рамках вивчення якого світовою наукою робляться спроби пошуку відповідей на кілька важливих питань, а саме:

— Чи є даний феномен самостійним фактором?

— Чи є вкорочення ШМ одним із механізмів реалізації каскаду подій, які включають запалення, інфекцію, ішемію, передчасну активацію ендокринних систем плода?

— «Коротка ШМ» — окрема клінічна реальність або складова різних синдромів?

Згідно з сучасними поглядами на проблему вважається, що дострокове дозрівання ШМ у II триместрі може бути результатом наступного: втрати/недостатності сполучної тканини; клінічної маніфестації внутрішньоматкової інфекції; вроджених аномалій (гіпоплазія ШМ); первинних розладів тканин ШМ, які маніфестують як клінічна презентація цервікальної недостатності; ознаки, асоційованої з низькорослістю.

У нашій клініці було проведено вивчення впливу недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) на такі параметри, як довжина й товщина її стінок, діаметр внутрішнього вічка, товщина передньої стінки нижнього сегмента матки. Його результати показали, що в групі вагітних з НДСТ у терміні 11-13 тиж гестації відзначається зменшення товщини ШМ, діаметра внутрішнього зіву, передньої стінки нижнього сегмента матки. В терміні гестації від 18 до 21 тиж була зафіксована картина прогресування дострокового дозрівання ШМ — на тлі істотного вкорочення відзначалося збільшення її товщини, діаметра внутрішнього зіву та зменшення товщини передньої стінки нижнього сегмента.

Наступним етапом дослідження було вивчення впливу прогестерону на динаміку перебігу вагітності у жінок з НДСТ, підібраних за принципом «копія-пара», які отримували і не отримували мікронізований препарат Лютеїна.

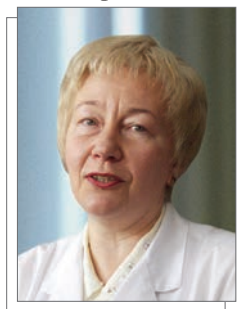
Порівняння двох груп вагітних показало суттєве зменшення частоти цервікальної недостатності, пізніх абортів і передчасних пологів серед пацієнток, які отримували мікронізований прогестерон.

Застосування прогестерону знижувало частоту розвитку прееклампсії та її важких форм, а також зменшувало кількість випадків передчасного відшарування нормально розташованої плаценти.

Аналогічні результати були отримані в дослідженні Д.М. Додд: застосування прогестерону (Лютеїна) статистично достовірно зменшувало ризик передчасних пологів до 34 і 37 тиж, неонатального

сепсису новонароджених вагою менше 2500 г, респіраторного дистрес-синдрому.

Завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Віра Іванівна Пирогова розповіла про ефективність та ризики гестагенотерапії невиношування вагітності.



— Невиношування вагітності є глобальною проблемою сучасного акушерства, з якою зустрічається кожен лікар щоденно. Де-факто кожний практикуючий акушер-гінеколог є перинатологом —

лікарем, відповідальним не лише за усунення загрози переривання вагітності, а й за здоров'я жінки на прегравідарному етапі. Однак, незважаючи на всі зусилля медичної спільноти, частота невиношування вагітності залишається стабільно високою протягом багатьох років і становить, за даними ВООЗ, 15-20%. Переважна частина випадків переривання вагітності припадає на ранній ембріональний період. В Україні прямі репродуктивні втрати, пов'язані з невиношуванням вагітності, щороку становлять 36-40 тис. ненароджених бажаних дітей. Понад 30-40% випадків перинатальної патології та смертності зумовлені передчасними пологам. Не менш тривожною залишається динаміка зростання кількості дітей з критично низькою масою тіла, серед яких рання неонатальна смертність у 33 рази вища, ніж серед доношених дітей.

Серйозною проблемою у проведенні профілактичних та лікувальних заходів у пацієнток з невиношуванням вагітності залишається невизначеність у питаннях щодо прогнозованих ризиків, термінів вагітності, тактики вагітних

з допоміжними репродуктивними технологіями (ДРТ), доцільності проведення зберігаючої терапії при загрози переривання першої вагітності, вибору гестагену та шляхів його введення, прихильності до лікування пацієнткою та його тривалості. Розроблена оцінка ризиків втрати вагітності певною мірою дозволяє прийняти зважене рішення щодо цих дискусійних питань. Так, розроблені чіткі сонографічні та біохімічні ознаки несприятливого прогнозу вагітності. Наприклад, несприятливими прогностичними ультразвуковими ознаками є наявність порожнього плідного яйця діаметром 15 мм при терміні гестації 7 тиж або 21 мм — у терміні 8 тиж, невідповідність розмірів ембріона розмірам плідного яйця. Проте слід відзначити, що у багатьох країнах ставлення до УЗД є стриманим на ранніх термінах вагітності.

Одним із найбільш доведених засобів медикаментозної профілактики невиношування вагітності є терапія гестагенами, проведення якої обмежене контрольованими ризиками. Найбільш вагомими з них є ризики, пов'язані з безпекою (оцінка протипоказань, вибір шляху введення, одночасне застосування кількох гестагенів). Одним з найбільш невивчених питань безпеки залишається проблема функціонального тератогенезу — порушення статевих та інших форм поведінки, а також нейроендокринної регуляції у підлітків, народжених від матерів, які під час вагітності вживали медичні препарати, негативний вплив яких на вагітність не встановлений. Накопичені на сьогодні знання з цієї проблеми вимагають від лікаря уникати необгрунтованого застосування будь-яких медикаментів під час вагітності, а також забороняють використовувати два й більше аналогів прогестерону одночасно. Вважається ефективним та безпечним застосування мікронізованого прогестерону у жінок зі звичним невиношуванням у I та II триместрах вагітності з метою профілактики та лікування спонтанних абортів.

Терапія загрози викидня мікронізованим прогестероном на ранніх термінах вагітності проводиться з метою блокади



Рис. Різниця в проходженні біохімічно-активних бар'єрів організму залежно від шляхів введення препарату

імунних реакцій відторгнення трофобласта, забезпечення повноцінної імплантації, токолітичного ефекту. На сьогодні в практичній медицині віддають перевагу сучасним формам інтравагінального та сублінгвального введення прогестерону. Інтравагінальне застосування прогестерону ефективно усуває прояви дефіциту ендогенного прогестерону; забезпечує повноцінну трансформацію ендометрія з пригніченням проліферативних процесів; нормалізує синтез ензимів та ліполітичних ферментів, що забезпечують повноцінну десквамацію; скорочує синтез простагландинів; знижує поріг збудливості ендометрія. Однак застосування вагінальної форми прогестерону нерідко зменшує прихильність до лікування. Головними причинами відмови від даного способу введення препарату є невпевненість в ефективності, важкість інтерпретації піхвових виділень, рецидиви бактеріального вагінозу, прояви кандидозу, неприйнятність вагінального введення препарату.

Сублінгвальний шлях введення препарату є розумною альтернативою, оскільки не поступається за ефективністю іншим способам введення медикаментів та має переваги не проходить первинний метаболізм у печінці, при цьому має максимальну біодоступність і швидкість дій (рис.). Відома на українському фармацевтичному ринку польська фармацевтична компанія «Адамед» пропонує якісний препарат мікронізованого прогестерону Лютеїна, який має вагінальну та сублінгвальну форми випуску.

При викиднях чи загрозі переривання вагітності препарат вводять інтравагінально по 50-150 мг (1-3 таблетки) двічі на день. У випадку викиднів введення Лютеїни варто розпочати під час циклу, коли планується вагітність, або й раніше. Лікування слід продовжувати безперервно, приблизно до 18-20-го тижня вагітності. У програмах штучного запліднення вводять інтравагінально по 150-200 мг прогестерону (3-4 таблетки) двічі на день. Терапію продовжують безперервно до 77-го дня після переміщення зародка. Слід враховувати, що при режимі застосування препарату 3 рази на добу сублінгвально час досягнення максимальної концентрації в крові (T_{max}) досягається за 1-4 год, тоді як при режимі застосування 2 рази на добу інтравагінально T_{max} досягається за 6-7 год. Відрізняється й час напіввиведення: 6-7 год для сублінгвального застосування та 13 год для інтравагінального. Завершують лікування шляхом поступового зменшення дози.

Під час застосування Лютеїни, що містить прогестерон, ідентичний ендогенному гормону, побічні дії спостерігалися вкрай рідко.

Завідувач відділенням проблем здоров'я жінки фертильного віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», доктор медичних наук Василь Васильович Подольський представив доповідь «Стан імунітету у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та порушеннями вегетативного гомеостазу».

— Зміни умов існування сучасної жінки, підвищення її ролі в житті суспільства, окрім позитивного загальносуспільного значення мають і певні негативні впливи. Насамперед це пов'язано зі значним фізичним, психоемоційним та стресорним навантаженням на жіночий організм. Багатьма закордонними та вітчизняними вченими доведено, що ці фактори не просто впливають на стан здоров'я, а й негативно діють саме на репродуктивну функцію жінок фертильного віку. Стрес та його вплив



на стан різних органів і систем організму може мати різко негативні наслідки.

Основною регулюючою системою організму є вегетативна нервова система, яка не залишається осторонь стресорних навантажень, оскільки являє собою механізм, що виконує адаптивну функцію. Вегетативна нервова система відіграє значну роль у забезпеченні гомеостазу організму різних форм фізичної та психічної діяльності. Зміни вегетативного гомеостазу можуть бути проявами синдрому вегетативної дисфункції при інших соматичних захворюваннях, таких як ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет.

Клінічна картина соматоформної вегетативної дисфункції дозволяє погодитися з виділеними раніше формами її прояву, такими як кардіальна, гіпертонічна і гіпотонічна.

У нашій клініці проведено дослідження, у якому були обстежені жінки щодо визначення стану імунної системи при порушеннях вегетативного гомеостазу. Учасниці дослідження були розподілені на три групи: до I групи увійшли пацієнтки із синдромом вегетативної дисфункції, до II — пацієнтки з соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи (нейроциркуляторна астенія), III становила група контролю. У свою чергу учасниці II групи були розподілені на три підгрупи: гіпертонічну, гіпотонічну, кардинальну. Усі жінки мали зміни репродуктивного здоров'я (безпліддя, лейоміоми).

При порівнянні двох груп обстежених жінок з порушенням вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я в рівнях хемокину MCP-1 (моноцитарний хемотоксичний білок-1) різниці не було виявлено, тоді як у другій групі фактор некрозу пухлин (ФНП) був значно підвищений і співставлений з показниками жінок першої групи (61,9 пг/мл проти 33,7 пг/мл). Також ці показники були значно вищі, ніж у жінок контрольної групи. В обох основних групах показники IgG, IgA, IgM були приблизно рівні, але істотно відрізнялися від таких у групі контролю.

Наступні дослідження були присвячені визначенню імуноглобулінів, цитокінів у сироватці крові.

Більш детальний аналіз було проведено у жінок II групи, у яких не було виявлено суттєвих відмінностей у показниках MCP-1. Натомість суттєві відмінності спостерігалися відносно рівнів ФНП. Значне підвищення рівнів ФНП відзначали у групі жінок з гіпертонічним типом соматотропної дисфункції вегетативної нервової системи.

У жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я спостерігалися зміни показників сироваткових імуноглобулінів. Зокрема підвищення рівнів IgG при гіпертонічному та кардіологічному типах дисфункції вегетативної нервової системи порівняно з контролем та підвищенням рівнем IgA у всіх групах, що вказує на наявність патогенетичного механізму контролю концентрації прозапальних хемокинів. Рівні IgM були підвищеними в підгрупах з гіпотонічними та гіпертонічними типами соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи.

Результати наших досліджень показали, що у обстежених жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я психоемоційний стан характеризується

підвищеною нервовістю, дратівливістю (27% випадків), відчуттям невпевненості у собі (33%) і при взаєминах з оточуючими (41%), відчуттям страху нерозуміння (51%), відчуттям незручності після суперечок (64%), страхом критики з боку оточуючих (28%), низькою самооцінкою (22%), підвищеною нервовою напругою на роботі (34%). Частина жінок відмічала фізичну та психічну виснаженість (18%). Це свідчить про те, що серед жінок популяції спостерігалася підвищена нервова напруга та психічна виснаженість, які могли бути передумовою для зміни психічного стану і стати факторами ризику, порушень репродуктивної сфери. Поряд з переліченими змінами в організмі хворої жінки відбуваються ендокринні розлади, зокрема, у системі «гіпоталамус — гіпофіз — щитовидна залоза — надниркові залози» та в яєчниках. У таких жінок у більшості випадків мають місце ановуляторні цикли, недостатність лютеїнової фази (НЛФ), двофазні менструальні цикли є рідкістю.

При цьому слід враховувати, що НЛФ може бути пов'язана не лише з дефіцитом прогестерону — у багатьох випадках цей стан зумовлений ураженням рецепторного апарату ендометрію на фоні нормального рівня головного гормону, відповідального за секреторну трансформацію та вагітність, а в 70% випадків звичного невиношування вагітності ураження рецепторного апарату пов'язане з хронічним ендометритом. Проте важливо розуміти, що неплідність у всіх цих випадках реалізується через абсолютну або відносну прогестеронову недостатність, що актуалізує питання її корекції. Сьогодні серед лікарів набуває популярності препарат прогестерону Лютеїна, який окрім вагінальної має сублінгвальну форму випуску, що вигідно вирізняє його

серед інших аналогів. Сублінгвальна форма прогестерону забезпечує найбільш швидкий шлях досягнення ефекту; високу біодоступність; концентрацію в органі-мішені та плазмі крові, яка в декілька разів вища, ніж при звичайному пероральному прийомі; безпеку і добру переносимість. Серед додаткових переваг можна відзначити відсутність первинного метаболізму у печінці. Препарат може використовуватися як на ранніх термінах вагітності, так і на пізніх.

Групою польських авторів (Т. Пашковський та співавт.) проведено міжнародне клінічне дослідження «Лютеїна при вагітності», метою якого було спостереження всіх потенційних побічних явищ з оцінкою переносимості натурального прогестерону Лютеїна при його інтравагінальному введенні пацієнткам з симптомами загрози викидня під час першого триместру вагітності. В дослідження були включені 49 пацієнток, які відповідали наступним критеріям: вік 18-40 років, внутрішньоматкова вагітність у I триместрі, симптоми загрози викидня, показання до застосування прогестерону. Критеріями застосування прогестерону була наявність принаймні однієї з клінічних ознак: клінічно задокументований лютеальний дефіцит перед настанням вагітності; концентрація прогестерону нижче 45 нмоль/л; наявність в анамнезі двох та більше спонтанних викиднів у терміні до 12 тиж; вагітність в результаті ДРТ. Результати дослідження показали, що 81,6% пацієнток основної групи доносили вагітність до строку і народили здорових дітей. У жодної з пацієнток не зазначалися системні побічні реакції.

Підготувала **Наталія Карпенко**





Лютеїна

Микронізований прогестерон

СОВРЕМЕННЫЕ ФОРМЫ МИКРОНИЗИРОВАННОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА



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^{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 потребности организма, прогестерон постепенно высвобождается с эндометрия в систему кровообращения. Побочные реакции: в единичных случаях сонливость, нарушение внимания и другие (см. 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, вирилизующего, кортикоидного и анabolicкого 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 (см. 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.

ADAMED

Производитель: ООО «АДАМЕД», Польша.
 Лабицкий фармацевтический завод
 Польфа АО, Польша.
 Заявитель: ООО «АДАМЕД», Польша.
 Представительство в Украине:
 01015, г. Киев, ул. Редуня, 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. Шурин С.А. Современные формы натурального прогестерона с различными путями введения при лечении угрозы прерывания беременности и прудурждения преждевременных родов. Здоровье женщины, №10 (85), 2013.
 3. Согласно данным военного военного исследования рынка «Фармакологический от 2005-2014.
 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 сферы здоровья.

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

Возможные пути снижения рисков неблагоприятных исходов многоплодной беременности

Продолжение. Начало в № 2.

При многоплодной беременности встречаются как специфические, так и одинаковые с одноплодной беременностью перинатальные осложнения. К специфическим относятся фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром обратной артериальной перфузии, сросшиеся (сиамские) близнецы, дискордантный рост плодов, задержка развития, внутриутробная гибель одного или нескольких плодов, интранатальная коллизия плодов. Монохориальные двойни, составляющие одну треть двухплодных беременностей, осложняются фето-фетальным трансфузионным синдромом (ФФТС) в 15-20% случаев. При отсутствии лечения ФФТС перинатальная смертность достигает 80-100%, составляя 15-17% всех случаев перинатальной смертности при многоплодной беременности. Отмечено, что при монохориальной двойне ранними диагностическими признаками развития ФФТС являются увеличение толщины воротникового пространства и аномальный кровоток в венозном протоке у плода реципиента (Пивоварова А.А., 2009), дискордантный рост близнецов, образование складок амниотической перегородки. Определяются эти признаки в 11-13-недельном сроке гестации и используются для выделения при монохориальном многоплодии группы риска развития ФФТС. В системе кровообращения плодов, имеющих общую плаценту, встречаются три типа сосудистых анастомозов: артерио-артериальные (80%), артериовенозные (75%), вено-венозные (15%). Из всех типов анастомозов самыми неблагоприятными (в силу того, что имеет место сброс плодовой крови из одной системы в другую) являются обычно глубоко расположенные артериовенозные анастомозы. Артерио-артериальные и вено-венозные анастомозы сопутствуют менее тяжелым перинатальным осложнениям, локализуются на хориальной пластинке поверхностно и доступны визуализации. Нарушение сосудистого баланса между системами кровообращения плодов при монохориальном типе плацентации приводит к развитию ФФТС. В условиях патологического шунтирования крови от одного близнеца к другому развиваются клинические признаки ФФТС (табл.).

Таблица. Клинические признаки ФФТС

У плода донора :	У плода реципиента
<ul style="list-style-type: none"> • гиповолемия, • олигурия, маловодие • небольшие размеры или отсутствие экотени мочевого пузыря, • анемия, • задержка развития, • синдром «сжатого близнеца». 	<ul style="list-style-type: none"> • гиперволемия, • полиурия, многоводие, • большие размеры мочевого пузыря, • полицитемия (эритремия), гиперосмолярность, • генерализованные отеки (подкожный отек, асцит, гидроторакс, гидротерикард), • сердечная недостаточность (кардиомегалия, гипертрофия правого желудочка, трикуспидальная регургитация, легочная гипертензия).

Ультразвуковая диагностика ФФТС достоверна в сроке 16-24 нед беременности. Критериями установления диагноза ФФТС некоторые авторы («Багатоплідна вагітність», Київ, 2011) считают наличие одновременно определяемых признаков при подтвержденной монохориальности (обнаружения Т-признака) и плодов одного пола: многоводия у плода-реципиента (свободный карман амниотической жидкости более 8 см) и маловодия — у плода-донора (свободный карман амниотической жидкости менее 2 см). При осложнившейся ФФТС многоплодной монохориальной беременности существуют не только риски перинатальных потерь, заболеваемости и инвалидности новорожденных, но и высокий риск преждевременных родов и излития околоплодных вод, ранней отслойки нормально или низко расположенной плаценты, а также тромбофилические и геморрагические осложнения у матери. Перинатальные риски могут быть определены при использовании классификации R. Quintero (1999), включающей пять степеней тяжести ФФТС. Классификация степени тяжести ФФТС R. Quintero учитывает сочетание таких ультразвуковых признаков, как маловодие, многоводие, визуализация мочевого пузыря плода донора,

нарушение кровотока в артерии пуповины. Чем раньше развитие (до 25 нед) и выше стадия ФФТС, тем хуже прогноз для плодов. Фето-фетальный трансфузионный синдром может прогрессировать, поэтому требуется динамическое ультразвуковое мониторирование его проявлений. При многоплодной беременности в условиях монохориальной плацентации диагностика и лечение ФФТС во многом зависит от уровня оказания медицинской помощи и использования современных технологий. В настоящее время в мире к эффективным методам лечения ФФТС относятся фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов. Оптимальными сроками ее проведения являются 16-25 нед беременности. При отсутствии возможности провести лазерную коагуляцию используют серийную амниоредукцию, септостомию, селективную эквтаназию (фетоцид).

Наблюдавшиеся в ХГПЦ пациентки с многоплодной беременностью имели специфические осложнения и пороки развития плодов, встречающиеся только при многоплодии. В некоторых случаях монохориальной диамниотической двойни развился ФФТС. В отсутствие возможности в условиях перинатального центра применить новейшие технологии для лечения осложнений монохориальной двойни (эндоскопическую лазерную коагуляцию) были использованы методы консервативной коррекции осложнений плацентарного сосудистого шунтирования в виде амниоредукции и септостомии, что дало возможность завершить беременность рождением жизнеспособных плодов.

Физиологическое фетальное кровообращение представлено перемещением крови из плаценты по вене пуповины к плоду и обратным ее возвратом по пупочным артериям. Аномальное расположение плацентарных сосудов в общей для близнецов плаценте сопровождается проявлениями ФФТС и синдромом обратной артериальной перфузии (ОАП), последний называется также аккардиальной двойней или chorioangiopus parasiticus, частота возникновения синдромов соответственно 15-20 и 1% случаев монохориальной двойни. Одинаковым в случаях ФФТС и ОАП является функционирование трансплацентарных сосудистых шунтов, но имеются и принципиальные отличия этих осложнений монохориального многоплодия. Во-первых, при ФФТС шунтирование осуществляется через артериовенозные анастомозы, тогда как при ОАП через артерио-артериальные анастомозы. Во-вторых, отличие ФФТС от ОАП заключается в том, что при ФФТС, как правило, нет пороков развития плодов, а при ОАП у плода-реципиента (аккардиального плода) имеются специфические летальные пороки развития в виде недоразвития или отсутствия частей тела или органов, в ряде случаев формируется аморфная масса без возможности верифицировать какие-либо органы. В зависимости от разновидности порока аккардиальный плод называется acardius anceps, acardius acerphalus, acardius amorphous или acardius acornus. В-третьих, кардиопатия наблюдается при ФФТС у плода-реципиента, страдающего от кардиальной перегрузки, при ОАП поражается сердце плода-донора, являющегося помпой и обеспечивающего жизнедеятельность двух плодов. Диагноз ОАП устанавливается при наличии монохориальной плацентации в I триместре беременности обнаружением аккардиального эмбриона с характерными пороками развития, подтверждается наличием в сосудах пуповины ретроградного кровотока, направленного в сторону аккардиального плода. При гибели аккардиального плода в I триместре приходится проводить дифференциальный диагноз с неразвивающейся



беременностью одного из двойни. При динамическом ультразвуковом наблюдении замерший плод уменьшается в размерах, тогда как аккардиус увеличивается, поэтому для уточнения диагноза целесообразно повторное УЗИ. Некоторые авторы предлагают оценивать прогноз для плода-помпы и выбирать стратегию ведения осложненного монохориального многоплодия по предполагаемому соотношению массы аккардиального и помпового плодов или оценивать разницу значений пульсационного индекса в артерии пуповины аномального и плода-помпы. Риск развития сердечной недостаточности у плода-помпы возрастает с увеличением массы аккардиального плода. Считается, что если масса плода-помпы составляет более 75% массы аккардиального плода, перинатальный прогноз может быть благоприятным.

При ведении пациенток с многоплодием, осложненным синдромом ОАП, существует несколько подходов. Возможно наблюдение беременных по общепринятым стандартам с ультразвуковым мониторированием роста и оценкой функционального состояния нормально развивающегося плода и спонтанным родоразрешением или активное акушерское вмешательство, показанием для которого служат ранние и прогрессирующие ультразвуковые признаки сердечной недостаточности у плода-помпы. Беременность завершается экстренным абдоминальным родоразрешением при информированном согласии пациентки и учете следующих факторов: срок беременности, наличие или отсутствие корригируемых или летальных пороков развития у плода-помпы, прогноз его выживания и перинатальные осложнения. Ранее осуществлялось лечение сердечной недостаточности у плода-помпы с использованием дигоксина, но оно не нашло широкого применения в акушерской практике в связи с малой эффективностью и отсутствием доказательной базы. С целью улучшения прогноза и сохранения жизни плода-помпы используются методы профилактического или экстренного инвазивного прекращения кровотока в пуповине аккардиального плода, так называемая селективная эквтаназия или фетоцид. В условиях монохориальности рекомендуется использование методик окклюзии пуповины у аккардиального плода, исключающих риски эмболизации или попадания токсических веществ в кровоток плода-помпы, предпочтение отдается лигированию пуповины, биполярной коагуляции, радиочастотной абляции, фотокоагуляции сосудов пуповины, лазерной коагуляции сосудистых анастомозов близнецовой плаценты.

В ХГПЦ в 2013 г. наблюдались два случая ОАП при монохориальной двойне с развитием аномалии acardius acerphalus у одного из плодов. В одном случае в сроке 10 нед беременности при ультразвуковом исследовании обнаружили отсутствие сердцебиения у одного эмбриона из монохориальной диамниотической двойни и расценили как неразвивающуюся беременность. В дальнейшем при втором ультразвуковом скрининге в 21-ю неделю беременности диагностирован рост аномального продукта зачатия многоплодной беременности. С целью сохранения жизни плода-донора пациентке было предложено произвести эмболизацию сосудов пуповины аккардиального плода, от чего большая отказалась. В сроке 31 нед беременности было отмечено нарастание признаков синдрома ОАП в виде прогрессирования полигидрамниона и увеличения массы плода реципиента на фоне выраженного маловодия и симптомов нарушения кровотока в артерии пуповины плода донора. В связи с клиникой дистресса плода донора произведено urgentное кесарево сечение, извлечен живой плод в асфиксии тяжелой степени весом 1400 г, 41 см длиной и плод с синдромом аккардии-ацефалии весом 2360 г, длиной 34 см с полигидрамнионом более 8 л. Ретроспективно можно заключить, что в данном клиническом случае ультразвуковое исследование в динамике после I скрининга позволило бы выявить синдром ОАП в более ранние сроки и произвести редукцию эмбриона с синдромом аккардии-ацефалии, тем самым улучшить перинатальный прогноз для жизнеспособного близнеца.

Рекомендуемый в настоящее время алгоритм акушерского сопровождения многоплодной беременности включает важную информацию, полученную при ультразвуковом исследовании, частота которого зависит от типа хориальности. Так, при дихориальном типе плацентации мониторинг фетометрических показателей следует проводить каждые 2 нед, а импульсную доплерометрию каждые 4 нед начиная с 28-й недели гестации, при монохориальной двойне с 20-й недели фетометрию и доплерометрию проводят каждые 4 нед начиная с 28-й недели беременности каждые 2 нед.

Важным при медицинском сопровождении беременности является своевременное прогнозирование и предупреждение перинатальных и материнских осложнений. В современном акушерстве оправдана тактика управления рисками перинатальных и материнских осложнений при невозможности устранения большинства из них. Наиболее частым осложнением многоплодия является невынашивание беременности, частота которого превышает аналогичное осложнение при одноплодной беременности в несколько раз. Сама многоплодная беременность является фактором риска невынашивания. В медицинской практике применяются лабораторные методы доклинического определения риска наступления преждевременных родов. Это методы иммуноферментного анализа с использованием специфических моноклональных антител, задачей которых является определение веществ, появляющихся в шеечно-влагалищном содержимом при активации плодных или децидуальной оболочки при разрушении внеклеточного матрикса в случае механического воздействия или воспалительного характера отторжения плодных оболочек от децидуальной. Отмечена неодинаковая степень надежности прогноза преждевременных родов при получении положительного результата лабораторных тестов при определении таких наиболее изученных биохимических маркеров, как фетальный фибронектин (fFN) и фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста 1 (фПСИФР-1). Достоверным предиктором преждевременных родов является получение положительного теста на фетальный фибронектин (концентрация fFN >50 нг/мл) из цервико-влагалищного отделяемого у пациенток с клиническими или без клинических признаков прерывания беременности в сроках с 20 до 34 нед беременности. Ряд факторов влияет на прогностические возможности теста, возможен как ложноположительный, так и ложноотрицательный результат исследований. Ни один из перечисленных тестов не имеет прогностического значения при нарушении целостности плодного пузыря. Тест определения fFN противопоказан и не проводится в случае предлежания плаценты или кровянистых выделений из половых путей различной интенсивности. Резко снижается информативность теста, если прошло менее суток с момента влагалищного исследования пациентки или полового контакта, так как в семенной жидкости содержится большое количество фибронектина, а также наличие воспалительных процессов нижнего отдела половых путей и их санирование. Некоторые авторы отмечают, что в отличие от теста на fFN результаты проведения теста определения фПСИФР-1 (экспресс-тест Actim Partus) не зависят от примеси мочи, семенной жидкости, кровянистых выделений, проведенного накануне влагалищного исследования и УЗИ (трансвагинальным доступом). Экспресс-тест Actim Partus, используемый для определения фПСИФР-1 в цервикальном отделяемом, основан на методе иммунохроматографии с пороговым уровнем протеина 10 мкг/л. Тест оценивается как положительный в том случае, если появляются две голубые черточки на тест-полоске, отрицательный – при наличии одной и считается недействительным при полном отсутствии на тест-полоске голубых черточек. При многоплодной беременности прогностическая эффективность тестов на фетальный фибронектин и фПСИФР-1 для оценки риска преждевременных родов недостаточно доказана. По предварительным результатам применения экспресс-теста Actim Partus у женщин с многоплодной беременностью в ХГПЦ с большой вероятностью можно заключить, что отрицательный результат теста свидетельствует об отсутствии риска преждевременных родов у данной пациентки в ближайшие 7 дней. С нашими данными согласуются опубликованные в литературе сведения авторов O. Adeyemi и L. Osoba (2010) о том, что у беременных двойней без каких-либо других акушерских осложнений отрицательный результат теста свидетельствует о низкой вероятности развития родов до 34 нед. При сравнении результатов использования двух тестов (определение fFN и фПСИФР-1) с целью оценки риска наступления преждевременных родов исследователи заключили, что точность

прогнозирования спонтанных преждевременных родов при помощи этих тестов практически не различается.

В настоящее время стратегия профилактического направления в акушерстве включает четко обозначенную программу профилактики преждевременных родов: применение вагинального прогестерона у беременных с короткой шейкой матки. Прикладное клиническое развитие эхографии в акушерстве и гинекологии позволило в последнее время утверждать, что диагностические и прогностические значения длины шейки матки, полученные при ультразвуковом исследовании, помогают выделить группу риска пациенток в отношении развития преждевременных родов как основной причины перинатальной заболеваемости и смертности. Пристальное внимание акушеров-гинекологов к характеристикам шейки матки у беременных в последнее время объясняется пересмотром концептуальной модели преждевременной родовой деятельности. Спонтанные преждевременные роды принято считать синдромом, имеющим множество причин возникновения, одна из которых – недостаточное действие прогестерона и как следствие структурные изменения и несостоятельность запирающей функции шейки матки. Прогрессирующее укорочение длины шейки матки по данным ультразвуковой цервикометрии, произведенной во II триместре беременности, считается важнейшим прогностическим фактором спонтанных преждевременных родов. Прошедшие 25 лет с момента начала целевого исследования шейки матки во время беременности ультразвуковым методом ознаменовались выработкой эффективных стандартизированных методик. Из применяемых методик эхографического исследования шейки матки, включающих трансвагинальное, трансабдоминальное, трансперинеальное исследование, золотым стандартом признана трансвагинальная эхоцервикометрия. Цервикометрия удается во всех случаях исследования при оптимальной визуализации анатомии и длины шейки матки, не требующей наполнения мочевого пузыря. Проведенный сравнительный анализ динамических данных сонографической цервикометрии у женщин, не доносивших

“ Наиболее частым осложнением многоплодия является невынашивание беременности, частота которого превышает аналогичное осложнение при одноплодной беременности в несколько раз. Сама многоплодная беременность является фактором риска невынашивания ”

одноплодную и многоплодную беременность до срока, показал определенные различия. Оказалось, что значимое укорочение шейки матки при одноплодной беременности наблюдается в сроках 16-18 нед, тогда как при многоплодии этот признак угрожающих преждевременных родов более четко выражен в 22-24 нед (Счинава Л.Г. и соавт., 2004). Многочисленными клиническими исследованиями было показано, что применение вагинального прогестерона во II триместре беременности у бессимптомных женщин с короткой шейкой матки (≥ 25 мм) приводит к уменьшению частоты преждевременных родов и снижению перинатальной заболеваемости и смертности. При этом учитывался комплексный показатель неонатальной заболеваемости и смертности: возникновение или отсутствие у новорожденных респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит, неонатальный сепсис или неонатальная смерть. В некоторых регионах США уже законодательно утвержден ультразвуковой скрининг длины шейки матки во время беременности, а ряд страховых компаний взяли на себя расходы по оплате проведения УЗИ шейки матки и в случае необходимости применения вагинального прогестерона. В отношении эффективности применения вагинального прогестерона для профилактики преждевременных родов и снижения перинатальных осложнений при многоплодии в условиях укороченной или неизменной шейки матки еще многое не ясно. Имеющиеся данные пока не позволяют достоверно утверждать, что вагинально примененный прогестерон обеспечивает профилактику преждевременных родов при многоплодной беременности. Приводим одно из мнений специалистов по этому вопросу: «У беременных высокого риска преждевременных родов, в частности при многоплодной беременности, вагинальное введение прогестерона с целью снижения риска преждевременных родов неэффективно» (Hanna et al., 2012).

В современной медицинской литературе постоянно обсуждается вопрос, имеющий более чем полувековую историю, об эффективности использования хирургической

коррекции истмиоцервикальной недостаточности (серкляжа) с целью снижения частоты преждевременных родов. Более веские доказательства существуют в пользу применения серкляжа у пациенток с преждевременными родами в анамнезе и короткой шейкой матки (≥ 25 мм) при одноплодной беременности. В ряде случаев у женщин с такими показаниями эффективна комбинация шеечного серкляжа наряду с применением вагинального прогестерона. Отмечено, что профилактический цервикальный серкляж для предупреждения потери беременности у женщин с двойней в условиях укорочения шейки матки повышает риск преждевременных родов. Это мнение разделяют не все авторы, и некоторые из них приводят положительный опыт использования цервикального серкляжа для пролонгирования беременности при многоплодии.

Иногда бывает, что новое – это хорошо забытое старое. Это в полной мере относится к акушерским пессариям, при том что их использование в медицинских целях насчитывает тысячелетия, только в последнее время они все чаще стали применяться в акушерстве для снижения риска преждевременных родов как средство нехирургической коррекции истмиоцервикальной недостаточности (ИЦН), выступая альтернативой наложению шва на шейку матки.

Стало очевидным, что применяемые различные методики цервикального серкляжа недостаточно эффективны и имеют свои недостатки: все они являются инвазивными, требуют госпитализации, финансовых затрат, анестезии, в ряде случаев осложняются нарушением целостности плодного пузыря, кровотечением, развитием инфекционных процессов. Механизм действия применяемых сегодня эластичных силиконовых акушерских разгрузочных пессариев состоит в коррекции нарушенной замыкающей функции шейки матки. Эффективность использования акушерских пессариев в качестве превентивной стратегии у беременных с высоким риском преждевременных родов в основном доказывается зарубежными клиниками, имеющими продолжительный период использования этого метода. В нашей стране пока недостаточно клинического опыта применения разгрузочного акушерского пессария. Преимущество применения акушерского пессария оцениваются по простоте его установки и удаления, небольшому количеству побочных эффектов, относительно низкой стоимости и хорошей переносимости пациентками. На сегодняшний день широко известен и применяется разработанный в конце 70-х годов прошлого столетия профессором Н. Arabin силиконовый перфорированный круглый пессарий конической формы. Разработанная модель акушерского пессария эффективно стабилизирует дилатированную шейку матки, поддерживает, сдавливает, изменяет угол наклона цервикального канала по отношению к матке, тем самым обеспечивая профилактику протрузии и досрочного нарушения целостности плодных оболочек. Акушерский пессарий может быть использован в качестве профилактического лечебного средства, в том числе срочного вмешательства при риске невынашивания беременности в условиях ИЦН. При подборе акушерского пессария при многоплодной беременности рекомендуется выбор большего по высоте (≥ 25 мм), чем в случае одноплодной беременности. В медицинской литературе существуют противоречивые и малочисленные сведения о применении акушерского пессария у беременных двойней с короткой шейкой матки. При этом было отмечено, что наряду с положительным эффектом применения акушерского пессария в такой ситуации до сих пор нет убедительных доказательств того, что вагинальный прогестерон или серкляж, акушерский пессарий или их сочетание являются эффективными для пролонгирования многоплодной беременности, а также не исключено, что их применение может иметь негативные последствия. Для обоснованного, с доказанной эффективностью внедрения акушерского пессария в клиническую практику требуются дальнейшие клинические исследования в рамках научных исследований по всему миру.

Продолжением разговора об особенностях акушерского сопровождения многоплодной беременности может быть обсуждение вопросов выбора в современных условиях тактики ведения физиологической и осложненной многоплодной беременности, методов и сроков родоразрешения, зависящих как от вида плацентации, так и многих других факторов. В решении вопроса о методах диагностики, профилактики, оптимальной эффективной терапии часто встречающихся осложнений многоплодной беременности, таких как анемия, ранний и поздний гестоз, инфекционные осложнения, венозные нарушения, перинатальные осложнения, еще много неизученного, требующего активных научных разработок с выходом в клиническую практику.

НАСЛАЖДАЯСЬ ЗДОРОВЬЕМ



Вильпрафен®

джозамицин



- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях урогенитального тракта¹⁻⁵
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных согласно национальным и международным рекомендациям^{6,7}
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий⁸

1. Юрьев С. и соавт. Гинекология. – 2009; т. 11, № 4; 44-47.
2. Короткий Н.Г. и соавт. Вестник дерматологии. – 2003; № 4: 58-61.
3. Söltz-Szöts J. et al. Z Hautkr. – 1989; 64 (2): 129-31.
4. Primiero F.M. et al. J Chemother. – 1989; 1 (4 Suppl): 909-10.
5. Colombo U. et al. Minerva Ginecol. – 1998; 50: 491-7.
6. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. Кубановой А.А. М.: ДЭКС-Пресс, 2008.
7. European STD guidelines. International Journal of STD & AIDS 2001; 12 (Suppl.3): 30-33.
8. Моисеев С.В. Клиническая фармакология и терапия. – 2005; 14 (4): 66-69.

Астеллас Фарма Юроп Б.В. Представительство в Украине
Украина, 04050 г. Киев, ул. Пимоненко, 13 корпус 5А. Тел.: +38 044 490 68 25. Факс: +38 044 490 68 26.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

Коротка інформація про лікарський засіб ВІЛЬПРАФЕН®

Склад. Діюча речовина: josamycin; 1 таблетка містить джозамицину 500 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТС J01F A07. **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. Вильпрафен® також рекомендований для застосування пацієнтам з алергічними реакціями на пеніцилін. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів, а також до компонентів препарату; виражені порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза **для дорослих** становить 1-2 г (2-4 таблетки) за 2-3 прийоми. У тяжких випадках дозу можна збільшити до 3 г і більше. Рекомендована доза для дітей віком від 5 років становить 50 мг/кг маси тіла на день, розділена на кілька прийомів. Для досягнення чіткого дозування застосовують інші лікарські форми препарату. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат застосовують між прийомами їжі. Зазвичай тривалість лікування визначає лікар. Відповідно до рекомендації ВООЗ щодо застосування антибіотиків, тривалість лікування стрептококових інфекцій становить не менше 10 днів. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: дискомфорт у шлунку, нудота, дискомфорт у животі, блювота, діарея, стоматит, запор, втрата апетиту, псевдомембранозний коліт. З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк Квінке та анафілактичні реакції. З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка, бульозний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, набряк обличчя. З боку гепатобілярної системи: порушення функції печінки, яке зазвичай виявляється, але не обмежується, холестатичними реакціями з помірним ушкодженням печінки; жовтяниця.

Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України (UA/4350/01/01, UA-VIL-001-12) на <http://www.driz.kiev.ua/>

24-26 сентября в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии». В рамках конференции компанией Astellas был проведен сателлитный симпозиум, посвященный проблеме лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. В мероприятии приняли участие ведущие специалисты в области акушерства и гинекологии.

Рациональная терапия воспалительных заболеваний женских половых органов



Открыла симпозиум главный научный сотрудник отдела сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Оксана Васильевна Ромашенко, выступив с докладом «Новое в диагностике и лечении хронических воспалительных заболеваний гениталий, вызванных хламидийной инфекцией». Особое внимание в докладе было уделено взаимосвязи хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ) с формированием женских сексуальных дисфункций (ЖСД).

— Стремительное развитие медицины в конце прошлого столетия открывало перспективы успешного решения многих задач в лечении специфических и неспецифических воспалительных заболеваний женских половых органов. Оптимистический взгляд в будущее был основан на научных открытиях в области микробиологии и инфектологии, сделанных благодаря самоотверженным усилиям гениев медицинской науки.

Однако начало XXI века отрезвляюще подействовало на научный мир, который признал ошибочность своих ожиданий и переосмыслил многие представления об инфектологии. На сегодня можно утверждать, что необоснованный оптимизм стал одной из причин увеличения в 2,5 раза частоты воспалительных заболеваний урогениталий хламидийной этиологии у мужчин и женщин. По данным МЗ, в Украине ежегодно регистрируется до 300 тыс. новых случаев хламидиоза, обуславливающих возможность развития трубно-перитонеального бесплодия в 48-65% случаев. Несмотря на имеющийся потенциал терапевтических и арсенал диагностических возможностей, хламидийная инфекция по-прежнему занимает лидирующие позиции среди этиологических факторов, вызывающих развитие воспалительных заболеваний гениталий и, соответственно, различные нарушения гинекологического, соматического и сексуального здоровья.

Урогенитальная хламидийная инфекция, обусловленная Chlamydia trachomatis, представляет собой одну из самых распространенных бактериальных инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Для Chlamydia trachomatis характерен высокий тропизм к клеткам цилиндрического эпителия урогенитального тракта. В верхние отделы гениталий (маточные трубы) возбудитель попадает как трансканаликулярно, так и непосредственно со сперматозоидами или трихомонадами. Вероятность инфицирования при прямом контакте слизистых оболочек двух индивидов достигает 75%. При хламидийном проктите, обусловленном LGV-биоваром (возбудитель венерической лимфогранулемы), возможен также контактно-бытовой путь передачи инфекции.

Хронические воспалительные заболевания женских половых органов, вызванные хламидийной инфекцией, преимущественно протекают латентно, иногда проявляясь сексуальной дисфункцией. В то же время ЖСД могут быть своего рода индикатором хронических воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных хламидийной инфекцией, и даже способствовать формированию женской асексуальности, как было отмечено на последнем XVI Европейском конгрессе сексуальной медицины, который проходил в конце января этого года в Стамбуле.

На научном форуме была предложена новая классификация женских сексуальных дисфункций (FSD), которая была дополнена расширенной позицией в отношении сексуальной боли, с включением посткоитальных болей, диспареунии, вестибулении, вульводении, вагинизма. Было уделено особое внимание использованию в гинекологической практике, в том числе при лечении хронических воспалительных заболеваний гениталий, терапевтической модели PLISSIT, где P (premission) — оценка интимных отношений партнеров; LI (limited information) — информации, касающейся нарушений, гинекологического, соматического состояния; SS (specific suggestion) — особенностей сексуального здоровья; IT (intensive therapy) — включение вариантов терапии с привлечением рекомендаций разных специалистов и при условии оценки в едином контексте гинекологического и сексуального здоровья.

При оценке клинического развития воспалительных заболеваний гениталий, в том числе обусловленных C. trachomatis, а также перспективе возможных осложнений важен ассоциативный подход с учетом использования усовершенствованных методологических подходов в диагностике и лечении данного состояния. В 2010 году были приняты новые Европейские рекомендации с переоценкой подходов к диагностике и лечению воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных хламидийной инфекцией (European guidelines for the management of pelvic inflammatory disease), которые внесли кардинальные изменения в сложившиеся традиции в этом направлении. В настоящее время для диагностики хламидийной инфекции рекомендуется использовать методы амплификации нуклеиновых

кислот (МАНК), преимущества которых подтверждены многочисленными исследованиями.

МАНК — это группа методов, использующих в качестве мишени короткий участок ДНК или РНК, уникальный для того или иного вида возбудителей:

- ПЦР — воспроизведение in vitro небольшого фрагмента ДНК, строго специфического для данного возбудителя;
- рибосомальная РНК — амплификация;
- лигазная цепная реакция.

При использовании МАНК высокая степень информативности исследования обусловлена тем, что концентрация амплификонов (фрагментов ДНК) накапливается в геометрической прогрессии, повышаясь в 106-109 раз и обеспечивая выявление всех известных генотипов и вариантов данного возбудителя.

В настоящее время пересмотрены подходы к выбору материала для исследования. Раньше, учитывая тропизм хламидий к клеткам цилиндрического эпителия, проводилось исследование соскобов из уретры, цервикального канала, прямой кишки. Теперь же предпочтительным материалом при проведении исследования у женщин является биоматериал из влагалища, а у мужчин — первая порция мочи. К тому же, есть основания полагать, что содержание бактерий в урогенитальном тракте после очередной менструации постепенно повышается, а концентрация ингибиторов амплификации в нем возрастает через три недели после менструации. Таким образом, целесообразно использовать для анализа выделения из влагалища на 4-й неделе после последней менструации.

В 90% случаев воспалительные заболевания гениталий у женщин протекают латентно. При этом развитие уретрита, цервицита, сальпингофорита, проктита этой этиологии сопровождается умеренными слизисто-гнойными выделениями из половых путей, посткоитальными кровянистыми выделениями, нелокализованной болью в нижних отделах живота, повышенной ранимостью и отечностью шейки матки, межменструальными кровянистыми выделениями, умеренной дизурией и различной степени выраженности диспареунией. Пациентки, как правило, несвоевременно обращаются за специализированной гинекологической помощью, когда изменения со стороны гениталий достигают своего апогея и характеризуются их генерализацией, часто сопровождаясь окклюзией маточных труб. Во всех случаях значительные анатомические изменения со стороны органов малого таза сочетаются с типичной триадой признаков, по мнению J. Henry-Suchet, характерных исключительно для хламидийного поражения:

- множественные спайки с выраженным сосудистым рисунком, которые в виде муфт могут окутывать маточные трубы, яичники;
- псевдобулезные высыпания на париетальной брюшине;
- скопление студенистой жидкости в дугласовом пространстве.

Несвоевременная диагностика является одной из главных причин возрастания частоты случаев этиологически неразшифрованного воспалительного процесса со стороны гениталий и выбора неадекватной лечебной тактики.

В нашей клинике в течение 9 лет проводилось изучение состояния сексуального здоровья женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий хламидийной этиологии (n=439). При этом в едином контексте использовались гинекологические, сексологические, микробиологические методы диагностики. Нами была разработана анкета, позволяющая методом интервью в динамике наблюдения оценивать изменения показателей сексуального здоровья обследованных женщин. В то же время использовались стандартизированные сексологические методы-доплерографии сосудов гениталий в период покоя и сексуального возбуждения, а также вибротестирование (определение чувствительности) эрогенных зон первого порядка.

Проведенные нами исследования показали, что на фоне хронических воспалительных заболеваний частота сексуальных дисфункций коррелировала со степенью воспалительных изменений со стороны органов малого таза ($\chi^2=351,4337 > 3,841455$).

Наиболее выраженные проявления ЖСД с преобладанием в их структуре диспареунии наблюдались у женщин с длительностью ХВЗОМТ более 5 лет.

Несомненно то, что существует реальная необходимость по усовершенствованию системы организационных действий, направленных на раннее выявление ИППП, особенно хламидий, и своевременного проведения в таких случаях адекватного лечения. Устранение различных проявлений сексуальных дисфункций у женщин с ХВЗОМТ наблюдалось в большей половине случаев уже после первого этапа проведения противовоспалительной терапии. Однако терапия, направленная на восстановление репродуктивной и сексуальной функции у женщин с ХВЗОМТ хламидийной этиологии, и в наши дни требует усовершенствования. Одной из причин недостаточной эффективности рекомендуемых методов терапии ХВЗОМТ хламидийной этиологии является их несвоевременное

проведение, когда анатомо-функциональные изменения со стороны органов малого таза становятся необратимыми. К тому же, низкая эффективность лечения воспалительных заболеваний гениталий данной этиологии при использовании уже ставших рутинными методологических подходов у женщин объясняется тем, что не всегда создаются необходимые терапевтические концентрации в очаге поражения. Необходимо выделить также проблему хронического персистирующего течения хламидийной инфекции, которая требует при этом переоценки в понимании и переосмысления традиционных подходов в лечении.

Согласно последним Европейским рекомендациям лечения женщин с ХВЗОМТ, обусловленных хламидийной инфекцией, в комплексной противовоспалительной терапии отдают предпочтение использованию 16-членных макролидов, частота и успешность выбора которых в разных странах имеет определенные особенности. Так, для лечения неосложненного урогенитального хламидиоза применяют азитромицин по 500 мг в первые сутки и по 250 мг со 2-го по 5-й день. Во многих странах первую позицию в лечении занимает джозамицин (вильпрафен), который назначают в дозе по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. По данным метаанализа, прием доксициклина в дозе 100 мг внутрь 2 раза в сутки по прежнему эффективен. Из списка рекомендуемых препаратов были исключены фторхинолоны и эритромицин.

На сегодня значительное внимание уделяется контролю эффективности проводимого лечения, методика которого постоянно усовершенствуется с анализом клинико-парадоклических показателей. Так, к примеру, повышение уровня антител белка теплового шока Hsp60 свидетельствует о реактивации воспалительного процесса и является одним из критериев качественных изменений в клиническом течении урогенитального хламидиоза. Предполагается, что неудачи в лечении хламидийной инфекции при поражении урогенитального тракта обусловлены:

- персистенцией возбудителя;
- реинфицированием от полового партнера;
- возможностью селекции устойчивых мутантов (особенно в случае сочетания хламидийной инфекции с молликутами) под воздействием, к примеру, субоптимальных доз азитромицина (1 г однократно). При проведении повторного курса терапии в случае неэффективности предыдущего рекомендуется проводить лечение в течение 10-14 дней с предпочтением доксициклина или джозамицина.

Несомненно, существует реальная необходимость в переоценке подходов к раннему выявлению и учету поражений гениталий ИППП, в том числе хламидиями, и своевременного проведения в таких случаях адекватного лечения.



Руководитель Центра здоровья женщин фертильного возраста, доктор медицинских наук, профессор Василий Васильевич Подольский продолжил тему специфических воспалительных заболеваний женских половых органов в докладе «Репродуктивное здоровье пары».

— Ключевая роль в генезе нарушения репродуктивного здоровья принадлежит воспалительным заболеваниям половых органов у женщин фертильного возраста. Наиболее важными проблемами бесплодного брака являются разработка методов профилактики и лечения ИППП и их последствий, а также мероприятий, направленных на снижение частоты аборт и их осложнений.

Согласно канадским рекомендациям STI от 2006 г. возбудителями ИППП являются Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Mycoplasma genitalium и вирус простого герпеса. Chlamydia trachomatis — один из самых частых возбудителей ИППП. Пристальное внимание к симптомам урогенитального хламидиоза объясняется скрытым течением заболевания, которое следует заподозрить при наличии выделений из влагалища, контактных кровянистых выделений в животе, слизистогнойных выделений из наружного маточного зева, кровотоности слизистой шейки матки, отека слизистой шейки матки, межменструальных кровянистых выделений из влагалища, болезненным мочеиспусканием.

Выбирая метод диагностики хламидиоза следует учитывать, что результаты популярного МАНК существенно зависят от уровня гормонов в женском организме. На сегодня доказано постепенное увеличение содержания бактерий в половых путях после менструации и достижение максимальной концентрации ингибиторов амплификации в моче через три недели после менструации. Поэтому для анализа лучше всего использовать мазки из влагалища, взятые на 4-й неделе цикла.

Продолжение на стр. 34.

Рациональная терапия воспалительных заболеваний женских половых органов

Продолжение. Начало на стр. 33.

Повторный МАНК для подтверждения следует проводить лишь в том случае, если исследование не уступает в чувствительности методу, применявшемуся при первом анализе. Наличие в материале большого количества хламидий не требует каких-либо подтверждающих исследований, поскольку они будут положительны, а применение дополнительных методов окажется ненужной тратой времени и средств. В свою очередь, подтверждающие тесты при работе с образцами в условиях низкой бактериальной нагрузки не решают вопроса истинности полученных положительных результатов и потому не рекомендуются. Также не рекомендуется проводить подтверждающее исследование при положительном результате анализа на *C. trachomatis*.

Серологическая диагностика рекомендуется только в случае глубоких инфекций, вызываемых *C. trachomatis* (венерическая лимфогранулема, пневмония новорожденных), когда применение МАНК невозможно или недостоверно.

Таким образом, для выявления *C. trachomatis* должны использоваться только методы, основанные на МАНК, которые определяют все известные генотипы и варианты; лаборатории должны быть включены в экспертные сети для своевременного информирования о генетических вариантах и малоизвестных серотипах хламидий; в качестве материала для анализа на *C. trachomatis* рекомендуется использовать у мужчин первую порцию мочи, у женщин – отделяемое влагалища, полученное самой пациенткой.

Вопросы диагностики и лечения урогенитального хламидиоза у беременных требуют особого рассмотрения. Согласно принятым нормам при высокой распространенности хламидиоза в популяции (>5%) необходимо обследовать на *C. trachomatis* всех беременных. Лечение хламидийной инфекции у беременных в соответствии с рекомендациями Европейского руководства (2010) проводят джозамицином (Вильпрафеном) в дозе 500-1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, этот препарат безопасен и эффективен в применении. Допустимо также назначение амоксициллина в дозе 500 мг внутрь 4 раза в сутки на протяжении 7 дней.

Следует отметить, что Вильпрафен – единственный макролид для лечения урогенитального хламидиоза с универсальной активностью *in vitro* в отношении как *C. trachomatis*, так и всех клинически значимых видов микоплазм. Эффективность джозамицина при смешанных урогенитальных инфекциях подтверждена в клинических исследованиях у различных категорий пациентов, при различной комбинации возбудителей и степени обсемененности.



Главный репродуктолог Департамента здравоохранения г. Киева, заведующая клиникой репродуктивных технологий УГИР Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Елена Николаевна Борис обратила внимание врачей на проблему цервицитов в гинекологической практике.

– По данным литературы, диагноз цервицита ставится в 42-70% случаев обращения в женскую консультацию. 70% пациенток с цервицитом сексуально активны и находятся в репродуктивном возрасте. Цервицит также в большинстве случаев имеет малосимптомное течение и в 65-78% случаев склонен к затяжному рецидивирующему процессу. В 60% случаев заболевание может сочетаться с другой патологией шейки матки и заболеваниями близлежащих органов (неспецифический вагинит, бактериальный вагиноз, хронический эндометрит и др.).

Несмотря на малосимптомное течение, цервицит ассоциируется с невынашиванием беременности, преждевременными родами, развитием эктопии и эрозией шейки матки, бесплодием, риском малигнизации. Заболевание нередко является причиной нарушения сексуальной активности и снижения качества жизни.

Наиболее часто цервицит сочетается с неспецифическим вагинитом. Это объясняется анатомо-функциональными особенностями; схожестью спектра возбудителей и механизма заражения; нарушением микробиоценоза влагалища, сочетанного с ИППП.

Особое место в структуре причин цервицита занимает хламидийная инфекция (40-49% случаев), являющаяся кофактором онкогенеза. Доказано, что хламидии подавляют местный иммунный ответ, приводят к персистенции, нарушению колонизационной резистентности, дисплазии, метаплазии, эрозии. Low L.C. и соавт. в 2010 году в исследовании с участием 110 женщин с цервицитом показали, что в группе пациенток с хламидийной инфекцией частота метаплазии эпителия в два раза выше, чем у женщин без выявления *Chlamydia trachomatis*.

Не менее частой причиной цервицита являются генитальные микоплазмы – в 25,8% случаев, в социальном неблагополучных группах отмечается до 66% больных (n=15 765).

Алгоритм диагностики цервицита начинается с оценки клинических проявлений (жалобы на выделения из половых путей). Далее проводится клиническое, цитологическое, бактериологическое исследование мазков из цервикального канала, кольпоскопия (при необходимости – с биопсией), раздельное

диагностическое выскабливание шейки матки и цервикального канала, ПЦР-диагностика, PCR real-time («Фемофлор», «Флороценоз»).

Согласно Европейским рекомендациям по ведению воспалительных заболеваний малого таза от 2012 г. (European guideline for the management of pelvic inflammatory disease) установленные принципы терапии цервицита:

– назначение антибиотиков широкого спектра действия, активных в отношении *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и возбудителей-анаэробов;

– желательное применение параллельной антибактериальной схемы с целью выявления других возможных патогенов (*Mycoplasma genitalium*, стрептококки, стафилококки, *E. coli*, *H. influenzae*);

– схема лечения должна характеризоваться хорошей переносимостью.

Схемы первой линии терапии (Макарова О.В., 2007) представлены следующим образом:

– амоксициллин/клавуланат + макролид (возможно применение такой комбинации у беременных, рожениц, кормящих грудью и лиц, планирующих беременность, не использующих контрацепцию);

– амоксициллин/клавуланат + доксициклин;

– офлоксацин + метронидазол.

Возможны также другие комбинации:

– цефалоспорины III поколения + метронидазол (нет воздействия на внутриклеточные патогены);

– амоксициллин/клавуланат + фторхинолон (избыточное «перекрытие» спектра).

Выбирая препарат для лечения цервицита, следует учитывать, что местная терапия не имеет достаточной концентрации действующего вещества в эпителии шейки матки и не обеспечивает полноценной эрадикации возбудителя. Наивысшей активностью среди основных антибиотиков в отношении возбудителей цервицита являются препараты Флемоклав Солютаб, Вильпрафен, Юнидокс Солютаб (рис. 1, 2).

	Анаэробы (<i>C. vaginalis</i> , <i>Bacteroides</i> и др.)	Гр (+) кокки (<i>Staphylococcus</i> spp. и др.)	Гр (-) палочки (<i>E. coli</i> и др.)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Chlamidia trachomatis</i>	<i>Mycoplasma/Ureaplasma</i> spp.
Ингибиторы азидотетрациклины	+++	+++	+++	++	-	-
Флемоклав Солютаб® (амоксициллин / клавуланат)	+++	+++	+++	++	-	-
Макролиды Вильпрафен® (джозамицин)	-	++	-	+	+++	+++
Тетрациклины Юнидокс Солютаб® (доксициклин)	+	++	+	++	+++	+
Аминогликозиды	-	-	+++	-	-	-
Нитроимидазолы (метронидазол, орнидазол)	+++	-	-	-	-	-
Цефалоспорины (цефтриаксон, цеффиксим)	-	++	+++	+++	-	-
Фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин)	-	++	+++	++	++	+/-
Полусинтетические пенициллины (амоксциллин, ампициллин)	++	+++	++	+	-	-

Рис. 1. Активность основных антибиотиков в отношении возбудителей цервицита



Рис. 2. Спектр активности основных антимикробных препаратов

Учитывая смешанный характер инфекции, разумной тактикой в лечении цервицитов будет назначение комбинации нескольких препаратов. В нашей клинике часто прибегают к комбинации амоксициллин/клавулановая кислота с Джозамицином, демонстрирующей высокую эффективность лечения.

Такая комбинация обладает высокой эффективностью в отношении основных возбудителей цервицита, ее бактерицидное действие дает возможность подействовать на весь спектр потенциальных возбудителей, включая аэробы, анаэробы и возбудители ИППП (хламидии, гонококки, микоплазмы).

Данное сочетание препаратов имеет меньший риск развития нежелательных реакций по сравнению с аналогами, удобно в приеме (высокая комплаентность).



Кандидат медицинских наук, доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования Татьяна Анатольевна Струк рассказала о комплексном подходе в лечении вульвовагинального кандидоза (ВВК).

– ВВК занимает первое место в Европе и второе – в США в структуре обращений к гинекологу. По данным российского интернет-опроса, из 2108 респондентов (женщин, больных кандидозом) 36,2% указали на продолжительность ВВК менее года, 44,2% – от 1 до 5 лет, 19,6% – более 5 лет. При этом длительность заболевания положительно коррелировала с частотой обострений ВВК.

Актуальность проблемы наглядно подтверждают и официальные статистические данные: 75% женщин детородного возраста на протяжении жизни имели хотя бы один эпизод ВВК, а 50% – повторный эпизод заболевания; 5% женщин страдают хроническим рецидивирующим кандидозом; среди беременных заболеваемость ВВК достигает 40%.

Согласно современным взглядам рост заболеваемости ВВК объясняется увеличением частоты встречаемости non-albicans видов среди возбудителей, которых за рубежом склонны относить к так называемому осложненному вагинальному кандидозу, ассоциирующемуся с хроническими рецидивирующими формами заболевания, а также с ВИЧ-серопозитивностью (Eschenbach D.A., 2004). Это подтверждает и ретроспективный анализ данной проблемы. Так, если в начале 90-х годов заболеваемость ВВК, вызванным *C. albicans*, составляла 95% (5% всех случаев приходилось на долю других видов *Candida*), то в настоящее время отмечается четкая тенденция (при сохранении ведущей роли *C. albicans*) увеличения числа случаев, вызванных видами non-albicans (до 17-30%).

Актуальность проблемы кандидоза в значительной степени связана с ростом этой патологии у беременных женщин и обусловленным ею риском развития серьезных акушерских осложнений: преждевременные роды, разрыв плодных оболочек и рождение детей с низкой массой тела; хориоамнионит и внутриутробное инфицирование плода; интранатальное инфицирование и развитие *Candida*-инфекций у новорожденных.

Не менее сложной проблемой является и лечение ВВК. Причиной неэффективности терапии и рецидивов ВВК является самолечение; назначение комбинированных местных препаратов с низким содержанием противогрибковых средств, реинфицирование из-за неинвазивного кандидоза кишечника, рост резистентности к часто используемому азоловым антимикотикам. Так, по данным Мальбахова Е.Т. (2009), за 10 лет произошло снижение чувствительности клинических изолятов дрожжей к азолам и повышение чувствительности к пимафузину.

За последние 10 лет также снизилась чувствительность дрожжевых грибов к Флюконазолу – в 2,2 раза; клотримазолу – в 1,9 раза; кетоконазолу – в 2,7 раза; итраконазолу – в 1,7 раза; нитрофунгину – в 3 раза.

В данном контексте уместна цитата профессора Университетской клиники Манхайма Херберта Хофа: «Сегодня мы все чаще наблюдаем в медицине, как те грибы, которые раньше были восприимчивы к азолам, становятся резистентными и перестают на них реагировать, так что наше главное оружие в борьбе с микозами теряет свою эффективность».

Особую нишу среди противогрибковых препаратов занимает натамицин, поскольку формирование резистентности к данному препарату осуществляется путем снижения содержания эргостерина в мембране, который обеспечивает бактерицидный эффект. При этом подобные эргостериндефицитные мутанты обладают сниженной жизнеспособностью и вирулентностью, а также через несколько поколений восстанавливают продукцию эргостерина, снова обретая чувствительность, что объясняет фактическое отсутствие резистентности к натамицину. На фармацевтическом рынке Украины натамицин представлен препаратом с торговым названием Пимафуцин, широко применяемым при лечении ВВК.

Схема лечения ВВК зависит от клинической формы заболевания. Так, при острой форме молочницы достаточным бывает интравагинальное введение шести свечей Пимафуцина (по 1 свече на ночь). При хроническом рецидивирующем течении потребуются увеличение продолжительности курса лечения до 9 дней и комплексная схема с использованием свечей, таблеток и крема Пимафуцин. Таким образом, дополнительным преимуществом препарата является наличие разнообразных лекарственных форм, позволяющих подобрать каждому пациенту оптимальную схему лечения. Пимафуцин не оказывает тератогенного действия и может применяться у беременных даже при назначении его в дозе 100 мг/сут (подтверждено исследованием «случай-контроль» за период с 1980 по 1996 год с участием 60 994 беременных, получавших натамицин).

Значимым преимуществом препарата является возможность его применения в ранние сроки беременности, в период лактации и у новорожденных.

Подготовила **Наталья Карпенко**



Ю.В. Давидова, д.м.н., професор, А.Ю. Ліманська, Є.В. Шевчук, Л.П. Бутенко, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Вагітність та системний червоний вовчак: перинатальні аспекти, діагностичні та лікувальні алгоритми

Системний червоний вовчак (СЧВ) є хронічним мультисистемним аутоімунним захворюванням, яке зустрічається переважно у жінок дітородного віку. Ризик ускладнень і несприятливих результатів для плода і новонародженого у вагітних із СЧВ є високим.

Слід зазначити, що вагітність може призвести до спалаху активності захворювання, що потребуватиме проведення імуносупресивної терапії. За останні 40 років значно розширилися діагностичні та лікувальні технології ведення вагітних із СЧВ, що обумовило можливість реалізації у певної когорти таких жінок їх репродуктивної функції.

Критерії встановлення діагнозу СЧВ (Eleven criteria, American College of Rheumatology's)

Діагноз СЧВ встановлюється за наявності 4 та більше критеріїв із наведених нижче.

1. Висип: метеликоподібний висип по щоках і носі.
2. Дискоїдні варіанти висипу на шкірі.
3. Світлочутливість: шкірний висип у результаті незвичайної реакції на сонячне світло.
4. Ротові або носові виразки.
5. Артрит (неерозивний) у двох або більше суглобах, набряк, наявність випоту.
6. Серцево-судинна та респіраторна система: запалення слизової навколо серця (перикардит) та/або легень (плеврит).
7. Неврологічні розлади: судоми та/або психоз.
8. Ниркові розлади: протеїнурія, наявність клітинних циліндрів у сечі.
9. Гематологічні розлади: гемолітична анемія, низький вміст білих кров'яних тілець, низький рівень тромбоцитів.
10. Імунологічні розлади: антитіла до двохланцюгової ДНК, антитіла до Sm або антитіла до кардіоліпіну.
11. Антинуклеарні антитіла (АНА): позитивний тест при відсутності застосування ліків, які можуть спричинити їх появу.

Вагітність та СЧВ

1. Усі вагітні з СЧВ належать до групи високого перинатального ризику, оцінка динамічного ризику може лише збільшуватися з прогресуванням вагітності.

2. Перинатальний менеджмент таких вагітних здійснюється мультидисциплінарною командою в складі: акушер-гінеколог із досвідом роботи щодо клініки екстрагенітальної патології, ревматолог, терапевт із досвідом роботи щодо клініки екстрагенітальної патології, неонатолог, спеціаліст відділення медицини плода.

3. Перинатальний менеджмент актив-но-очікувальний: здійснюється оцінка діагностичних критеріїв та лікування в таких напрямках: наявність висеритів (ендоміокардити, плеврити, нефрити), гіпертензивні ускладнення, тромбофілічні прояви, моніторинг функції нирок.

4. Фертильність у жінок із СЧВ не страждає, за винятком тих, хто отримує хіміотерапію циклофосфамідом.

5. Преконцепційне консультування: проводиться ревматологом, акушером-гінекологом із досвідом роботи в клініці екстрагенітальної патології.

6. Критерії позитивного рішення про планування вагітності: перебування у ремісії не менш ніж 6 (12) міс на момент візиту, відсутність даних про значне ураження нирок або центральної нервової системи (ЦНС). Імуносупресорні препарати мають бути зменшені в дозі або відмінені.

7. Якщо немає ознак активації перебігу захворювання, потрібно знизити ризик прийому медикаментів базової терапії в першому триместрі вагітності. У випадку необхідності проводити імуносупресивну терапію під час гестації, режим їх призначення має створювати мінімальний ризик для плода.

Преконцепційне консультування (критерії позитивного рішення при плануванні вагітності)

1. Доза преднізолону становить не більш ніж 10 мг/добу.
2. Імуносупресорний препарат відмінено більше ніж 6 міс тому.
3. Ремісія захворювання 6-12 міс.
4. Ретельне обговорення можливих ризиків та ускладнень індивідуально з кожною пацієнткою з СЧВ, яка планує вагітність (табл. 1).
5. Припинення застосування цитостатиків за місяць до настання вагітності.

Антифосфоліпідні антитіла та антифосфоліпідний синдром

Діагноз антифосфоліпідного синдрому (АФС) визначається відповідно до критеріїв Сіднейської класифікації, розроблених за угодою експертів у 2006 р., які представляють оновлену версію критеріїв Салпоро для АФС (1999). Використовується оцінка вмісту індивідуальних антифосфоліпідних антитіл: IgG і IgM ізотипів до ан-

тикардіоліпінових АТ та АТ до β_2 -глікопротеїну 1, які класифікуються як позитивні, якщо перевищують 99-й перцентиль у двох або більше випадках з різницею в часі 12 тиж один від одного до або під час вагітності. Слід зазначити, що у жінок з СЧВ та вторинним АФС мають місце значні перинатальні ускладнення (табл. 2).

СЧВ та гіпертензивні ускладнення вагітності

Вважається значним діагностичним викликом диференціювати прояви СЧВ при вагітності від ефектів, пов'язаних із вагітністю, та власне гіпертензивних ускладнень вагітності. Преєклампсія/еклампсія та СЧВ можуть проявлятися набряками, тромбоцитопенією, анемією, гіпертензією, протеїнурією, ураженням нирок, гематурією. Активна фаза СЧВ при гестації проявляється такими симптомами: вилічна висипка з підняттями та лускатими ділянками (а не лише почервоніння); гарячі та болючі суглоби; тромбоцитопенія; пов'язана з наявністю антитромбоцитарних антитіл; набряки супроводжуються рівнем протеїнурії нефротичної стадії, низьким рівнем сироваткового альбуміну; наявність гематурії. У таких випадках та при гіпертензивних ускладненнях під час вагітності рекомендується проведення терапії СЧВ, що сприяє захисту матері та плода й сприятливим перинатальним наслідкам.

Гіпертонічні ускладнення у вагітних з СЧВ відбуваються в 10-20% випадків, зокрема, у жінок з люпус-нефритом. У пацієнток із СЧВ та гіпертензією, яка виникла до вагітності, частота таких ускладнень під час вагітності збільшується до 28%. Частота та тяжкість перебігу HELLP синдрому при СЧВ корелює з рівнем антифосфоліпідних антитіл та вираженістю тромбоцитопенії. Слід зазначити, що у вагітних із СЧВ та гіпертензивними ускладненнями вагітності значно зростає ризик затримки внутрішньоутробного розвитку, антенатальної загибелі плода, передчасних пологів та дострокового розродження.

Динамічна оцінка активації перебігу СЧВ

На особливу увагу заслуговує необхідність проводити динамічну оцінку активації перебігу СЧВ у період гестації для своєчасного визначення характеру терапії та прогнозування можливих перинатальних ускладнень. Для цього використовується шкала оцінки активності перебігу СЧВ (SLEDAI) (табл. 3).

Перинатальний менеджмент жінок із СЧВ

У першому триместрі є необхідним запровадження початкового набору лабораторних та діагностичних тестів для оцінки активності захворювання (табл. 4). Доцільними є виявлення інтерстиціального захворювання легень та оцінка стану респіраторної системи, виявлення субклінічного захворювання клапанів серця і легеневої гіпертензії, тому що існує достатньо доказів про їх «німий» перебіг до настання вагітності. Для виявлення ВСБ необхідним є якомога раніше у матерів з анти-Ro/SSA і анти-La/SSB антитілами провести фетальне УЗД на 16-му тижні вагітності, а потім кожні 1-2 тиж, залежно від отриманих результатів. Враховуючи високий



Ю.В. Давидова

ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із АФС, доцільним є ввести в стандарт медичної допомоги жінкам із СЧВ оцінку тромбофілічних станів, яка виконується в першому триместрі.

Щомісячні відвідування включають клінічну оцінку активності СЧВ у матері, моніторинг артеріальної гіпертензії, ризик ускладнень вагітності та лабораторних тестів. Якщо встановлюються тромбофілічні ускладнення, призначається аспірин щодня аж до пологів для запобігання тромбозу. У випадках необхідності призначаються нефракціонований гепарин (НФГ) або низькомолекулярний гепарин (НМГ) із лабораторним контролем ефективності. Строгий контроль артеріального тиску є необхідним протягом усієї вагітності, щоб оптимізувати розвиток плода.

Спосіб та термін розродження базується на ретельному обстеженні матері та плода. Бажаним є розродження після 32-го тижня вагітності, обирається такий спосіб ведення пологів, який сприятиме найменшій травматизації матері і плода, зокрема, при проведенні терапії антикоагулянтами, або якщо у плода є підозра на ВСБ або дистрес.

Основні положення щодо перинатального менеджменту жінок з СЧВ наведено в таблиці 4.

Лікування СЧВ у вагітних

Важливого значення при лікуванні СЧВ у вагітних набуває використання глюкокортикоїдів.

Глюкокортикоїди залишаються найбільш ефективними та швидкодіючими протизапальними препаратами з вираженою імуносупресивною активністю. З метою лікування використовують лише синтетичні молекули, які мають виражену протизапальну та імуносупресивну дію при відносно слабкій мінералокортикоїдній активності.

Серед більшості глюкокортикоїдів метилпреднізолон має менше побічних дій та широко використовується у вагітних.

Значні відмінності в терапевтичній ефективності препаратів корелюють із періодом їх напіврозпаду. Метилпреднізолон належить до препаратів середньої тривалості дії із періодом напіввиведення 12-36 год.

Як відомо, існують два механізми дії глюкокортикоїдів — геномний і негеномний. Геномний механізм здійснюється завдяки зв'язуванню специфічних цитоплазматичних рецепторів, спостерігається при будь-якій терапевтичній дозі і проявляється не раніше, ніж через 30 хв. У результаті скорочується кількість протизапальних

Продовження на стор. 36.

Ризики СЧВ для перебігу вагітності	Ризики настання вагітності для перебігу СЧВ
Репродуктивні втрати (невиношування, антенатальна загибель плода) Передчасні пологи (необхідність дострокового розродження) Преєклампсія/еклампсія Неонатальний СЧВ ВСБ* у плода	Спалахи СЧВ Прогресування ураження нирок (люпус-нефрит) Гіпертензивні ускладнення Тромбоемболічні ускладнення

* ВСБ – вроджений серцевий блок

Ускладнення	Визначення
Спонтанний викидень	Втрата вагітності <20 тиж гестації
Звичайне невиношування	≥3 спонтанних викиднів
Антенатальна загибель плода	Загибель плода ≥20 тиж гестації
Низька маса тіла для гестаційного віку	Вага при народженні <1 перцентилля
Низька маса тіла	Вага при народженні <2500 г
Дуже мала маса тіла	Вага при народженні <1500 г
Передчасні пологи	Гестаційний вік <37 тиж

Ю.В. Давидова, д.м.н., професор, А.Ю. Ліманська, Є.В. Шевчук, Л.П. Бутенко, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Вагітність та системний червоний вовчак: перинатальні аспекти, діагностичні та лікувальні алгоритми

Продовження. Початок на стор. 35.

ферментів колагенази, еластази, активатора плазміногена, блокується синтез циклооксигенази-2, зменшується продукція простагландинів, тромбоксану, лейкотриєнів та кисневих радикалів, інгібується транскрипція генів протизапальних цитокінів.

Негеномні механізми є результатом прямої фізико-хімічної взаємодії глюкокортикоїдів із біологічними мембранами, виявляються у разі призначення більш високих доз через декілька секунд або хвилин. У результаті – стабілізація клітинних мембран, зниження проникності капілярного ендотелію, захист клітин від цитотоксичної дії.

Сила негеномних ефектів метилпреднізолону вища більше ніж у 3 рази в порівнянні з іншими глюкокортикоїдами.

Показанням для призначення гормонотерапії у хворих на СЧВ є дебют хвороби, активність процесу різного ступеня вираженості при гострому або хронічному перебігу захворювання.

Вагітним із гострим перебігом захворювання при II-III ступені активності призначають метилпреднізолон у дозі 30-50 мг/добу. Підбираючи дозу, слід враховувати також характер органних уражень: активність поліартриту стримується малими та середніми дозами гормонів (20-30 мг), у той час як наявність нефротичного синдрому та уражень центральної системи потребує високих доз метилпреднізолону (50 мг і вище). Після спадання активності дозу поступово знижують та переходять на підтримуючу терапію малими дозами (10-20 мг). Дозу метилпреднізолону у вагітних знижують на 2,5 мг на тиждень.

Протипоказаннями до використання метилпреднізолону є виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки, виражена гіперкоагуляція або реактивно активований фібриноліз, неконтрольована артеріальна гіпертензія, виражене пригнічення імунної системи будь-якого генезу, активний інфекційний процес в організмі. У разі крайньої необхідності в гормонотерапії за наявності вищевказаних протипоказань призначати гормони треба обережно.

Люпус-нефрит – одне з важких проявів СЧВ з ураженням здебільшого клубочкової системи нирок. Чим вищою є активність ураження нирок, тим більшою має бути доза гормонів (від 0,5 мг/кг до 10 мг/кг у вигляді пульс-терапії).

При вираженій активності люпус-нефриту проводять лікування метилпреднізолоном у дозі 40 мг/добу і вище. Дози гормонів >1-1,5 мг/кг слід вводити парентерально.

У разі необхідності у вагітних використовують пульс-терапію метилпреднізолоном у дозі 500-1000 мг/добу упродовж 3 днів. Це дозволяє швидко покращити функцію нирок із нещодавно виявленою нирковою недостатністю, яка зумовлена активністю СЧВ, знижує рівень протеїнурії в тих випадках, коли пероральне використання гормонів є неефективним.

Завдяки метилпреднізолону в пульс-терапії стає можливим зниження фагоцитарної активності ретикулоендотеліальної системи та зменшення появи нейрогенних імунних комплексів, зниження проникливості гломерулярної базальної мембрани, зменшення активності системи комплекменту; зниження активності фосфоліпази продукції лейкотриєнів, тромбоксану; локально стимулювати активність колагенази та проліферацію фібробластів.

Існують деякі розбіжності в лікуванні хворих на СЧВ залежно від активності процесу.

I ступінь активності – метилпреднізолон 10-25 мг/добу з метою пригнічення активності та аутоімунного процесу. У разі вираженості симптомів поліартриту рекомендовано призначати нестероїдні протизапальні препарати, а саме ібупрофен 200 мг двічі на добу.

II ступінь активності – метилпреднізолон 25-50 мг/добу, ібупрофен 200-400 мг двічі на добу.

III ступінь активності – метилпреднізолон у високих дозах (понад 50 мг/добу), або в разі необхідності проведення пульс-терапії. Продовження терапії нестероїдними протизапальними засобами за необхідності. Особливої уваги слід приділяти лікуванню люпус-нефриту (щодо гормональної

терапії сказано вище), за необхідності – спазмолітичні (но-шпа, платифілін), дезінтоксикаційна терапія (внутрішньовенне введення реосорбілакту, розчинів глюкози з вітамінами), канефрон тощо.

У разі необхідності, за умов високого ступеня активності та толерантності до вищевказаного лікування, можливе призначення імуносупресивних препаратів та цитостатиків. Дози слід ретельно обговорювати з урахуванням, з одного боку, стану матері, а з іншого – потенційної ембріо/фетотоксичної дії.

Гіпертензивний синдром за наявності СЧВ у вагітних слід лікувати з урахуванням ембріо/фетотоксичної дії препаратів. Протипоказано призначати лікарські засоби групи інгібіторів АПФ. Так, частіше починають гіпотензивну терапію з антагоністів кальцію (ніфедипін, амлодипін тощо) 5-10 мг/добу та селективних β-адреноблокаторів (бісопролол) 5-10 мг/добу. Згідно з останніми європейськими та українськими рекомендаціями кардіологів, сучасна гіпотензивна терапія не є ефективною в якості монотерапії, тобто вище вказані препарати потрібно комбінувати. У разі неефективності останніх амлодипін можливо замінити на більш дієвий ніфедипін ретард (40 мг 2-3 рази на добу). При зловідній артеріальній гіпертензії можна до терапії додати моксонідин – 0,2-0,4 мг/добу. За необхідності (у разі наявності набряків, для посилення дії гіпотензивних препаратів та підвищення чутливості рецепторів до їх дії) призначають сечогінні (фуросемід, гідрохлортіазид).

В останні роки в якості додаткових призначень до базової терапії рекомендовано призначати аргініну гідрохлорид (Тівортін). Гіпотензивний ефект Тівортіну зумовлюється властивостями аргініну як донора оксиду азоту підсилювати ендотеліальну вазодилатацію. Кардіопротекторний ефект препарату зумовлений здатністю аргініну активувати процес енергозабезпечення та обміну білків у міокарді, стимулювати синтез амінокислот, аміносахарів та нуклеотидів. Крім того, аргінін активує ферментативний процес циклу Кребса, стимулює утилізацію жирних кислот та глюкози клітинами. Відомо, що у хворих на СЧВ відбуваються певні порушення в імунній системі та системі гемостазу. Тівортін через нормалізацію функції ендотелію сприяє покращенню циркуляції крові, модуляції лейкоцитарної, тромбоцитарної адгезії та трансміграції лейкоцитів, також бере участь у судинному ремоделюванні та підтримці судинного тонуусу за рахунок вазоконстрикції і вазодилатації. Всі вище вказані дії Тівортіну вкрай необхідні як для лікування артеріальної гіпертензії, так і для нормалізації функціонування інших систем організму вагітної, хворої на СЧВ. Аргініну гідрохлорид призначають спочатку у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій – 4,2% по 100-200 мл протягом 5 днів з наступним вживанням перорального розчину по 10-20 мл 3-4 рази на добу протягом 3-4-6 тиж.

У разі наявності АФС, який згідно з сучасними дослідженнями у багатьох випадках супроводжує аутоімунні хвороби, рекомендовано призначати низькі дози аспірину або гепарину.

При неактивній фазі СЧВ показано продовжувати підтримуючу терапію метилпреднізолоном 5-10 мг/добу по можливості до повної відміни під контролем загального стану пацієнтки, лабораторних та імунологічних показників.

Місяць	Лабораторні дослідження	Моніторинг вагітної	Моніторинг плода
I триместр	Розгорнутий аналіз крові Азот сечовини Креатинін АСТ, АЛТ, ЛФ, тимолова проба. Білірубін Глюкоза Альбумін Співвідношення протеїн сечі/креатинін С3, С4, СН50 Анти-ds-ДНК антитіла Антикардіоліпінові антитіла Люпус-антикоагулянт Анти-Ro/SSA антитіла Анти-La/SSB антитіла Протеїн S активність Розширений тромбофілічний профіль	Оцінка функції легенів ЕхоКГ Оцінка активності захворювання Моніторинг артеріального тиску та функції нирок	I скринінг
16 тиж			УЗД плода
Щомісячно	Розгорнутий аналіз крові Глюкоза Альбумін Співвідношення протеїн сечі/креатинін С3, С4, СН50 Анти-ds-ДНК антитіла Антикардіоліпінові антитіла Люпус-антикоагулянт Анти-Ro/SSA антитіла Анти-La/SSB антитіла Протеїн S активність (тести системи коагуляції) в разі потреби в додатковому дослідженні, або якщо раніше останні не проводились	Оцінка активності захворювання Моніторинг артеріального тиску та функції нирок	Фетальна УЗД кожні 1-2 тиж після 16-го тижня гестації

Бали	Прояв	Визначення
8	Судоми	Недавній старт, виключити метаболічні, інфекційні та медикаментозні причини
8	Психоз	Зміни можливості нормально функціонувати внаслідок тяжких порушень сприйняття реальності. Галюцинації, некогерентність мислення, кататонічна поведінка. Виключити уремію та медикаментозні причини
8	Органічне ураження ЦНС	Зміни ментальних функцій із порушенням орієнтації, пам'яті, флуктуація клінічних проявів. Зниження зосередженості, некогерентність мовлення, інсомнія, підвищена психомоторна активність. Виключити метаболічні, інфекційні та медикаментозні причини
8	Порушення зору	Зміни сітківки, крововиливи в сітківку, неврит зорового нерву. Виключити метаболічні, інфекційні та медикаментозні причини
8	Порушення черепних нервів	Новий старт сенсорних або моторних нефропатій, включаючи краніальні нерви
8	Головний біль	Тяжкий головний біль, не знижується після застосування наркотичних анальгетиків
8	Серцево-судинна система	Новий старт порушень серцево-судинної системи. Виключити атеросклероз
8	Васкуліт	Виразкові зміни шкіри, вузли на сухожиллях пальців, дані ангиограм
4	Артрит	Задіяність 2 та більш суглобів, біль, запалення
4	Міозит	Біль, слабкість у проксимальних м'язах, підвищення КФК або зміни на електроміограмах, дані біопсії
4	Зліпки сечовивідних шляхів	Зернисті або еритроцитарні
4	Гематурія	>5 еритроцитів у полі зору. Виключити наявність каменів, інфекційний процес
4	Протеїнурія	>0,5 г/24 год. Новий старт або нещодавнє підвищення на більш ніж 0,5 г/24 год
4	Піурія	>5 лейкоцитів у полі зору. Виключити інфекційний процес
2	Висип	Поява висипу
2	Алопеція	Поява уражень волосся
2	Виразки слизових	Поява ротових або носових виразкових уражень
2	Плеврит	Біль, випіт, потовщення плеври
2	Перикардит	Біль, випіт, підтвердження ЕКГ
2	Зниження комплекменту	Зниження СН50, С3 або С4 нижче нижньої межі для цієї лабораторії
2	Підвищене зв'язування ДНК	>25% зв'язування за тестом Фарра
1	Лихоманка	>38°С. Виключити інфекційний процес
1	Тромбоцитопенія	<100×10 ⁹ /л тромбоцитів
1	Лейкопенія	<3×10 ⁹ /л лейкоцитів, виключити вплив медикаментів

www.tivortin.com



ТІВОРТІН[®]
аспартат

Створений для фізіологічного
перебігу **вагітності!**



*Фізіологічний перебіг вагітності –
ключ до народження
здорової дитини*

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Заместительная гормональная терапия: тенденции и перспективы

Вследствие старения популяции и продления трудоспособного возраста проблема качества жизни женщин в период пери- и постменопаузы является как никогда актуальной и приобретает не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость. Учитывая, что в основе менопаузальных нарушений лежит дефицит эстрогенов, золотым стандартом и главным патогенетически обоснованным методом их коррекции является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Несмотря на очевидные преимущества подобной тактики (уменьшение приливов и урогенитальных расстройств, профилактика сердечнососудистых событий, остеопороза, болезни Альцгеймера, стабилизация массы тела и др.), приходится констатировать, что многие нуждающиеся в ЗГТ пациентки не получают ее по причине устаревших предрассудков относительно возможного онкологического риска. Современные подходы к ЗГТ у женщин в перименопаузе в позиции доказательной медицины обсуждались в рамках экспертного симпозиума Abbott, состоявшегося 10 июня в г. Берлине (Германия).

О роли эстрогенов в метаболизме глюкозы и липидов рассказал профессор S. Neulen.

Согласно современным представлениям эстрогеном отводится важная роль в регуляции метаболизма глюкозы и липидов как у женщин, так и у мужчин. В исследованиях было продемонстрировано, что при наследственном дефекте ароматазы мужской организм не может продуцировать эстрогены. В результате у таких пациентов развиваются сахарный диабет (СД) 2 типа, аcanthosis nigricans, жировая дегенерация печени и ранний атеросклероз. В то же время своевременно назначенная эстрогензаместительная терапия эффективно корригирует эти метаболические нарушения (Maffei et al., 2004; Gutierrez-Grobe et al., 2010). Женщины сталкиваются с проблемой эстрогеновой недостаточности в менопаузе, что у большинства пациенток проявляется увеличением массы тела и повышением инсулинорезистентности (Lemay et al., 2010). На сегодня установлено, что влияние эстрогенов на массу тела опосредуется эстрогеновыми рецепторами (ER) альфа, располагающимися в гипоталамусе, которые регулируют потребление пищи, расход энергии и распределение жировой ткани в организме.

Следует отметить, что первоочередную значимость для формирования риска неблагоприятных событий имеет не наличие избыточной массы тела как таковой, а тип ожирения. Анализ данных исследования US Health and Retirement Survey показал, что небольшой избыточный вес (индекс массы тела — ИМТ — 27 кг/м²) ассоциируется с максимальной продолжительностью жизни (Reuser et al., 2008), в то время как центральное ожирение негативно влияет на выживаемость. Маркером центрального ожирения и связанных с ним метаболических нарушений является окружность талии (Stevens et al., 2010).

У женщин в постменопаузе в качестве предвестника метаболического синдрома (МС) может рассматриваться синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Ruigonen и соавт. (2011) установили, что наличие СПКЯ ассоциируется с повышенным инсулиновым ответом после орального глюкозотолерантного теста и более высоким уровнем инсулинорезистентности.

Интересно, что влияние МС на клинические исходы имеет гендерные различия. Так, Клоппер и соавт. (2002) установили, что у женщин в менопаузе наличие МС повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС) в значительно большей степени, чем у мужчин аналогичного возраста.

На сегодня доказано, что эстрогены подавляют глюконогенез в печени, защищают островковые клетки поджелудочной железы от апоптоза, повышают чувствительность тканей к инсулину, а также способствуют уменьшению массы висцеральной жировой ткани, действуя аддитивно с физическими нагрузками. Все эти эффекты свидетельствуют в пользу проведения ЗГТ у женщин с дефицитом эстрогенов.

Метаболическая целесообразность ЗГТ продемонстрирована в клинических исследованиях. У женщин с ИБС ЗГТ снижает риск

развития СД 2 типа на 35%. При этом, чтобы предотвратить один случай диабета, ЗГТ необходимо назначить всего 30 пациенткам (NNT=30) (Капая et al., 2003). В исследовании WHI на фоне комбинированной терапии эстрогеном и прогестинном наблюдалось снижение риска развития СД на 21% (Margolis et al., 2004).

При выборе эстрогенного и прогестагенного компонентов для проведения ЗГТ следует учитывать их различное влияние на метаболический профиль. В частности, конъюгированные конские эстрогены в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом снижают чувствительность к инсулину (Googow et al., 2006). При использовании комбинации эстрадиола и дидрогестерона данный показатель не изменяется (Godsland et al., 2004).

С просьбой о назначении ЗГТ к практикующим врачам часто обращаются пациентки с сопутствующими факторами сердечнососудистого риска. Профессор S. Neulen на клиническом примере проиллюстрировал врачебную тактику, применяемую в таких ситуациях.

Клинический случай

Пациентка 44 лет с ИМТ 35 кг/м², педагог, обратилась с жалобами на тяжелые приливы (на протяжении дня и ночью), нарушения сна и нерегулярные кровотечения; все эти симптомы продолжаются около 18 мес. Пациентка требовала от врача назначить ей ЗГТ.

Восемь лет назад перенесла инфаркт миокарда. Артериальное давление (АД) обычно в пределах нормы, но периодически повышается до 180/105 мм рт. ст. Перенесла кюретаж шейки матки 6 мес назад (гистологическая картина в норме). Семейный анамнез отягощен (отец умер в 54 года от инфаркта миокарда).

На момент обращения получала симва-статин, ацетилсалициловую кислоту и безафибрат; для решения проблемы нарушений сна принимала различные снотворные препараты, в частности бензодиазепины. Специфической антигипертензивной терапии не получала, поскольку высокий уровень АД выявлялся не постоянно.

Данные лабораторных исследований: низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ХС ЛПВП, высокие уровни холестерина очень низкой плотности и триглицеридов. Сниженная толерантность к глюкозе по данным орального глюкозотолерантного теста. Относительно высокий уровень эстрадиола (110 пг/мл), низкий уровень фолликулостимулирующего гормона (8 МЕ/мл).

После представления клинического случая участникам симпозиума было предложено в интерактивной форме выбрать дальнейшую тактику ведения пациентки (можно было отметить несколько вариантов).

Как Вы оцениваете возможность назначения ЗГТ?

А. ЗГТ может быть назначена при условии использования индивидуализированного подхода.

Б. Все препараты ЗГТ противопоказаны из-за наличия в анамнезе инфаркта миокарда.

В. Все препараты ЗГТ противопоказаны по причине развития дислипидемии и сниженной толерантности к глюкозе.

Г. Все препараты ЗГТ противопоказаны из-за периодического повышения АД. (Правильные варианты — Б, Г).

Как известно, высокий уровень АД является главным фактором риска ишемического инсульта. Даже в случаях, когда повышение уровня АД выявляется не постоянно, данный показатель необходимо контролировать путем назначения антигипертензивной терапии перед проведением ЗГТ и в дополнение к ней.

Наличие в анамнезе инфаркта миокарда не является абсолютным противопоказанием к назначению ЗГТ, но только при условии стабильной сердечнососудистой ситуации. При этом может использоваться комбинация эстрадиола с «нейтральным» прогестагеном (например, дидрогестероном).

Дислипидемия также не является противопоказанием к проведению ЗГТ, поскольку правильно выбранная терапия не усугубляет нарушения липидного профиля. Например, в ряде исследований было установлено, что применение комбинации эстрадиол/дидрогестерон способствует повышению уровня ХС ЛПВП, снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и практически не влияет на уровень триглицеридов.

Не относится к противопоказаниям к назначению ЗГТ и сниженная толерантность к глюкозе, так как ЗГТ может уменьшать риск развития диабета, особенно при использовании эстрадиола в комбинации с «нейтральным» прогестагеном.

Каким будет следующий шаг к улучшению состояния здоровья пациентки?

А. Назначить соответствующую антигипертензивную терапию и обучить пациентку самостоятельно измерять уровень АД (например, 2 раза в день).

Б. Изменить схему медикаментозной терапии: отменить безафибрат.

В. Изменить схему медикаментозной терапии: отменить снотворные препараты (бензодиазепины).

Г. Назначить прогестаген в монотерапии (например, на 10 дней цикла). (Правильные варианты: А, В, Г).

Адекватная антигипертензивная терапия необходима для снижения риска сосудистых событий (прежде всего, инсульта), а монотерапия прогестагеном нужна, чтобы остановить кровотечения или достичь их регулярности. Нарушения сна у пациентки, наиболее вероятно, обусловлены симптомами менопаузы, поэтому применение бензодиазепинов не целесообразно (к тому же эти препараты вызывают привыкание).

После 4-недельной терапии (дидрогестерон 10 мг/сут 10 дней цикла; препарат для снижения уровня АД) слабо выраженные

выделения сохранялись, однако частота нерегулярных кровотечений значительно уменьшилась; АД стабильно в пределах нормы (135/90 мм рт. ст.).

Каков следующий шаг?

А. Все препараты ЗГТ все еще противопоказаны из-за наличия в анамнезе инфаркта миокарда.

Б. Продолжать прием прогестагена в монотерапии.

В. ЗГТ может быть назначена по одобренным показаниям при условии индивидуализированного подхода (например, использовать комбинацию эстрадиол/дидрогестерон).

Г. Назначить дополнительные диагностические процедуры. (Правильные варианты: В, Г).

Как уже указывалось, наличие в анамнезе инфаркта миокарда не является абсолютным противопоказанием к назначению ЗГТ. В то же время наличие у пациентки дислипидемии, нарушений обмена глюкозы, ИБС в семейном анамнезе (возраст <50 лет, первая линия родства — мать, отец) свидетельствует о высоком риске развития ИБС. Ввиду наличия в анамнезе артериальной гипертензии также имеет место высокий риск развития МС и, соответственно, артериальной тромбоэмболии (инсульта). Все вышеперечисленное обосновывает необходимость применения дополнительных методов обследования.

Какие дополнительные диагностические процедуры следует назначить пациентке?

А. Тест на велотренажере с ЭКГ для оценки риска развития ИБС.

Б. Определение толщины комплекса интима-медиа для оценки степени атеросклеротического поражения.

В. Определение толщины эндометрия для оценки эффективности терапии прогестагеном.

Г. Оценка дополнительных маркеров воспаления и стабильности атеросклеротических бляшек (высокочувствительный С-реактивный белок, молекулы адгезии и др.). (Правильные варианты: А, Б, В).

Нагрузочные тесты с ЭКГ и ультразвуковое исследование сонных артерий являются важными инструментами для оценки сердечнососудистого риска, а измерение толщины эндометрия позволяет оценить эффективность терапии прогестагеном. Тесты, перечисленные в варианте Г, должны применяться только в рамках клинических исследований.

Через 4 нед приема эстрадиола/дидрогестерона жалобы на приливы и нарушения сна значительно уменьшились, кровотечения стали регулярными. Результаты диагностических тестов: признаки ИБС на ЭКГ отсутствуют, толщина комплекса интима-медиа <1 мм, толщина эндометрия 9 мм после 12 дней приема дидрогестерона 10 мг. После стабилизации состояния пациентки принято решение назначить ЗГТ.

Какую схему ЗГТ выбрать?

А. Эстрогены в непрерывном режиме в комбинации с прогестином (например, эстрадиол/дидрогестерон 1/5 или 0,5/2,5).

Б. Последовательная ЗГТ с использованием высокой дозы эстрогена и низкой дозы прогестина (например, эстрадиол/дидрогестерон 2/10).

В. Последовательная ЗГТ с применением низкой дозы эстрогена и высокой дозы прогестина (например, эстрадиол/дидрогестерон 1/10).

Г. Назначить дидрогестерон (10 мг) курсом 10 дней, повторить вагинальное ультразвуковое исследование для оценки толщины эндометрия; если последняя составляет <6 мм, назначить последовательную ЗГТ по схеме Б или В (предпочтительно В).
(Правильный вариант: Г).

У женщин в перименопаузе продукция эстрогенов сохраняется на высоком уровне, но уже проявляется дефицит прогестерона. Поэтому предпочтительна последовательная терапия с использованием низкой дозы эстрогена и высокой дозы прогестина. Гиперпролиферацию можно устранить путем назначения прогестина в монотерапии длительностью до 3 мес (при отсутствии патологических результатов гистологического исследования материала, полученного при недавнем кюретаже). Согласно современным рекомендациям для минимизации проблемы кровотечений сначала следует назначить прогестин в монотерапии на 10-14 дней, затем – последовательную ЗГТ у женщин перименопаузального возраста или непрерывную комбинированную ЗГТ у пациенток в постменопаузе.

Подробный разбор исследования WHI представил профессор R. Langer.

Цель исследования WHI заключалась в оценке эффективности и безопасности использования ЗГТ в предотвращении большого количества заболеваний, обусловленных возрастом.

Особые ожидания были связаны с влиянием женских стероидов на состояние сердечно-сосудистой системы. Оптимистичные прогнозы были основаны на положительных результатах профилактики ИБС, полученных в обсервационных исследованиях в когортах пациенток, длительно применявших ЗГТ, преимущественно на начальных этапах менопаузы.

Таким образом, цель исследования WHI – доказать эффективность ЗГТ для предупреждения ИБС, переломов, колоректального рака и деменции у пожилых женщин, имеющих значительно большее количество факторов риска по сравнению с пациентками молодого возраста, которые принимали участие в предыдущих испытаниях. Целесообразность включения в исследование женщин групп повышенного риска базировалась на лучших результатах лечения пациенток с высоким уровнем риска сердечно-сосудистой патологии (исторически в кардиоваскулярных исследованиях наибольшую пользу от лечения получали пациенты с более высоким исходным риском).

Дизайн и условия WHI разрабатывались в начале 1990-х годов, во времена, когда не учитывалось соотношение положительного/отрицательного влияния возраста на результаты научных исследований. С целью повышения качества исследования и оценки эффективности ЗГТ у женщин старшего возраста группы пациенток были четко очерчены возрастными параметрами, но позже дополнились участниками, чей возраст выходил за рамки менопаузального (>60 лет).

Исследование WHI состояло из двух основных частей: ряд рандомизированных клинических исследований (РКИ); обсервационные исследования (женщины, которые не могли или не желали принять участие в клинических исследованиях, были включены в обсервационные группы).

РКИ в свою очередь состояли из трех групп:

- 1) женщины, получавшие ЗГТ: ИБС, рак молочной железы (РМЖ), переломы;
- 2) пациентки, которым была назначена диета с низким содержанием жиров: РМЖ, ИБС;

3) женщины, принимавшие препараты кальция и витамин D: переломы, РМЖ и колоректальный рак.

Участник мог входить в одну, две или во все три группы.

Основной интерес был прикован к группе ЗГТ, которая включала две подгруппы: женщины после оперативного удаления матки (монотерапия эстрогеном; конъюгированные лошадиные эстрогены) – 10739, женщины с интактной маткой (конъюгированные лошадиные эстрогены + медроксипрогестерона ацетат) – 16608.

Во второй подгруппе (CEE + MPA) исследование было остановлено Комитетом по мониторингу данных о безопасности пациентов по причине повышения частоты ранних сердечно-сосудистых событий, большинство из которых были идентифицированы

как венозная тромбоземболия, а не ИБС, что является существенной деталью.

Что касается РМЖ, то уровень заболеваемости является средневзвешенным по времени и не является статистически важным, а рост частоты РМЖ обусловлен пролиферативным эффектом прогестина. Кроме того, совокупный «Глобальный индекс» всех полученных результатов, не имел практического применения.

Частоту развития ИБС можно соотнести с возрастными различиями в патофизиологии атеросклеротической бляшки, не определявшимися до начала WHI. Одним из важных достижений этого исследования является то, что после его проведения начали учитывать данный параметр. Детальное изучение вопроса о ЗГТ позволило прийти к выводу, что при уже имеющемся

клинически выраженном атеросклеротическом поражении сосудов у женщин влияние гормонов будет противоположным протекторному. В таких ситуациях не следует ожидать положительного влияния на течение манифестирующего атеросклероза, более того, риск нарушения целостности атеросклеротической бляшки только увеличивается.

Таким образом, на основании результатов исследования WHI в практику ведения пациенток с климактерическим синдромом был введен новый термин – «окно терапевтических возможностей». Так, снижения заболеваемости и смертности от ИБС следует ожидать при назначении ЗГТ в возрасте до 60 лет, но не позднее 10 лет после последней менструации,

Продолжение на стр. 40.



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 1 или 2 мг, дидрогестерона 10 мг. **ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Состав. 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 0,5 мг, дидрогестерона 5 или 2,5 мг. Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа. Гормоны половых желез и препараты, применяемые при патологии половой сферы. Комбинированные препараты, содержащие гестагены и эстрогены для последовательного применения. Код АТС G03F B08. Показания. **ФЕМОСТОН®.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, у женщин в постменопаузальный период не ранее, чем через 6 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае непереносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных средств для профилактики остеопороза. **ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ.** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. 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. Диагностированные в прошлом или подозреваемые злокачественные опухоли (например рак эндометрия); установленные или подозреваемые прегестазисозимые новообразования; вагинальные кровотечения неясного генеза; нелеченная гиперплазия эндометрия; имеющаяся венозная тромбоземболия (тромбоз глубоких вен, тромбоземболия легочных артерий) или венозная тромбоземболия в прошлом; известные тромбоземболические расстройства (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина); активные или недавние тромбоземболические 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 принимается постоянно. Прогестаген добавляется последовательно в течение последних 14 дней 28-дневного цикла. Лечение начинается с приема одной таблетки, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола, 1 раз в сутки, ежедневно в течение первых 14-ти дней 28-дневного цикла; после чего в течение следующих 14 дней принимают по 1 таблетке, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, 1 раз в сутки, как указано на 28-дневной календарной упаковке. После окончания 28-дневного цикла следует сразу же начинать новый цикл. **ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** 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: частые >1/100, <1/10, нечастые >1/1000, <1/100, редкие >1/10000, <1/10000, очень редкие <1/10000, в том числе отдельные сообщения. Частые: головная боль, мигрень, тошнота, боль в животе, метеоризм, судороги в нижних конечностях, боль/чувствительность молочных желез, метеоризм и иррегулярные 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. Доказательства относительно рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, ограничены. Однако, благодаря низкому уровню абсолютного риска соотношение преимуществ и рисков у женщин молодого возраста может быть более благоприятным, чем у старших женщин. Причины для немедленного прекращения терапии. Терапию необходимо прекратить в случае выявления противопоказания, а также в следующих ситуациях: появление желтухи или нарушения функции печени; значительное повышение артериального давления; появление впервые мигреноподобной головной боли; беременность. **ФЕМОСТОН®, ФЕМОСТОН® КОНТИ, ФЕМОСТОН® КОНТИ МИНИ** не относится к средствам контрацепции. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата.
Сообщить в «Абботт Лаборатории ГмбХ» о нежелательном явлении при применении препарата или о жалобе на качество препарата Вы можете по телефонам (круглосуточно): в Украине (и странах СНГ) +380 44 498 6080; в Республике Беларусь +375 17 256 7920, в Республике Узбекистан +998 71 123 0550.

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

За 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

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

Заместительная гормональная терапия: тенденции и перспективы

Продолжение. Начало на стр. 38.

а коррекцию гормональными препаратами не рекомендуется проводить у пожилых женщин (старше 60 лет) с ИБС.

Исследование WHI не является рядовым и имеет уникальную и сложную историю. Путевку в жизнь ему дали представители масс-медиа, которые в поисках сенсаций произвольно интерпретировали результаты исследования, которое было остановлено из-за повышения риска сердечно-сосудистых событий и РМЖ.

Профессиональная интерпретация результатов WHI была выполнена сразу после «сенсационного» сообщения, однако понадобилось более десяти лет, чтобы разъяснить ситуацию и преимущества ЗГТ.

Таким образом, многие женщины безосновательно избегали терапии, которая могла бы существенно улучшить их здоровье и качество жизни.

В 2007 г. в журнале JAMA были опубликованы результаты нового анализа WHI, посвященного влиянию ЗГТ на кардиоваскулярный риск. Выяснилось, что у женщин, начавших получать ЗГТ в первые 10 лет менопаузы, риск развития ИБС действительно снижался (относительный риск 0,76). При этом у пациенток, которым ЗГТ была назначена спустя 10-19 и >20 лет после наступления менопаузы, отмечалось незначительное повышение риска (ОР 1,10 и 1,28 соответственно). Также было установлено, что у женщин в возрасте 50-59 лет, получавших ЗГТ, общая смертность была на 30% ниже по сравнению с их сверстницами, принимавшими плацебо. На основании этих результатов была выдвинута концепция окна терапевтических возможностей. Эксперты Международного общества менопаузы (International Menopause Society) сделали заявление о том, что первичные результаты исследования WHI были ошибочно экстраполированы на всю популяцию постменопаузальных женщин. Даже некоторые исследователи WHI согласились с тем, что изначальная интерпретация результатов безосновательно внушила страх перед ЗГТ целому поколению женщин.

Впоследствии в других исследованиях было продемонстрировано, что ЗГТ ассоциируется со снижением риска развития инфаркта миокарда и инсульта при условии ее начала в раннем периоде менопаузы – в окне терапевтических возможностей. В частности, в исследовании по типу «случай-контроль», охватившем данные 69 412 женщин из Великобритании, использование комбинации эстрадиол/дидрогестерон на протяжении

нескольких месяцев или лет ассоциировалось со снижением риска развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и венозных тромбоэмболических событий по сравнению с отсутствием ЗГТ или применением для ее проведения других препаратов (рис.).

Итог дискуссии, посвященной проблеме ЗГТ, подведен в статье R.D. Langer, опубликованной в журнале Climacteric (2012): «Можно сказать, что мы прошли полный цикл – от чрезмерных ожиданий в отношении ЗГТ до осознания ошибочности некоторых представлений о патофизиологии менопаузы и горького опыта влияния интерпретации прессой результатов исследования на общественное мнение. Время двигаться дальше».

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- не следует обращать внимание на дезинформацию, распространяемую вследствие ошибочной интерпретации результатов WHI;
- ЗГТ эффективна для лечения симптомов менопаузы у женщин, не имеющих существенных противопоказаний;
- риск развития РМЖ на фоне ЗГТ невысок, имеющиеся на сегодня факты не подтверждают причинно-следственной связи;
- 40-летний опыт основательных клинических исследований и наблюдений, включая исследование WHI, доказывает значительное преобладание преимуществ ЗГТ над рисками у женщин, которые начали получать терапию при продолжительности менопаузы до 10 лет;
- помимо облегчения вазомоторных симптомов, потенциальная польза ЗГТ включает профилактику остеопороза и ИБС;

В заключение следует отметить, что результаты любого клинического исследования являются релевантными только для изученной популяции и не должны экстраполироваться на пациентов, характеристики которых существенно отличаются. В настоящее время большинство женщин, которые применяют ЗГТ, начинают получать ее в ранний период после наступления менопаузы (в так называемое окно терапевтических возможностей), и на сегодня существуют четкие указания, что ранняя ЗГТ не только не повышает, но даже может снижать риск кардиоваскулярных событий и развития ряда злокачественных новообразований в дополнение к очевидным благоприятным эффектам в отношении симптомов менопаузы и улучшения качества жизни.

Подготовил Алексей Терещенко

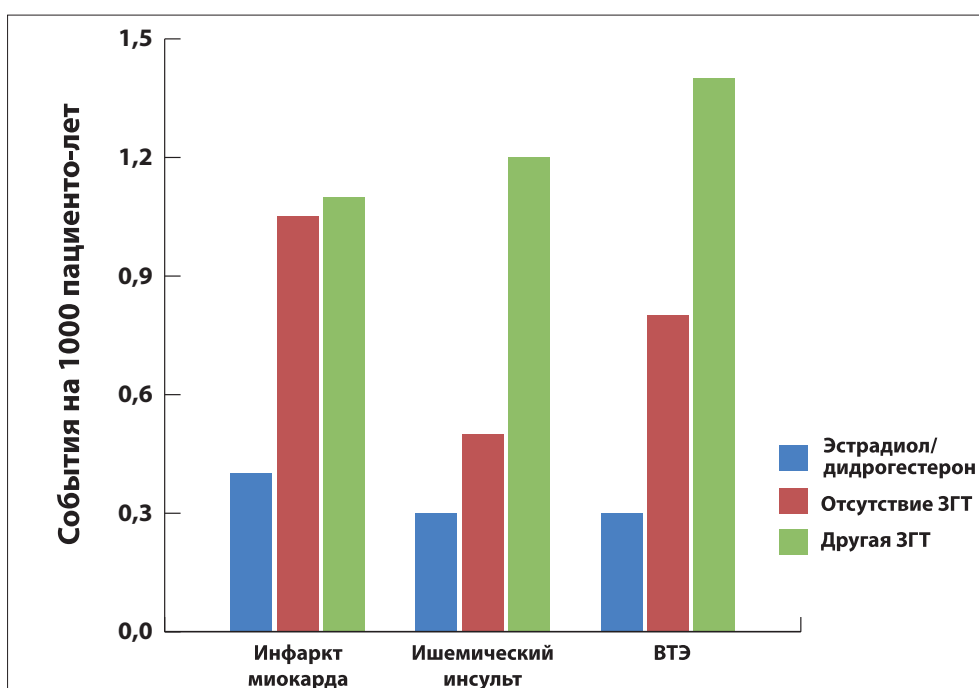


Рис. Частота неблагоприятных событий при использовании для ЗГТ эстрадиола/дидрогестерона по сравнению с применением других препаратов ЗГТ и ее отсутствием (Schneider et al., 2009)

Диабет и беременность:

Ведение беременных пациенток с той или иной патологией часто ставит в затруднительное положение врачей разных специальностей. Причиной является как незнание особенностей лечения этой категории больных, так и двойная ответственность за здоровье беременной и будущего ребенка. Снимать груз ответственности с плеч врача мы, безусловно, не станем, но напомним основные принципы ведения беременных с сахарным диабетом (СД). Раскрыть эту тему мы попросили главного эндокринолога МЗ Украины, члена-корреспондента НАМН Украины, заведующего кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

Актуальность проблемы

В многочисленных исследованиях было показано, что наличие СД у беременных, особенно плохо контролируемого, ассоциируется с более тяжелым течением беременности и более высокой частотой неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов по сравнению с такими показателями у женщин без нарушений углеводного обмена. В исследовании D.M. Jensen и соавт. (2004) показано, что у этой категории пациенток в 7 раз выше частота преэклампсии и преждевременных родов, в 5 раз – мертворождения, в 2 раза – врожденных пороков и макросомии у новорожденных. Макросомия может на первый взгляд показаться неопасным осложнением, однако она часто утяжеляет течение родов, существенно повышая риск кесарева сечения в когорте женщин с СД. Важно подчеркнуть, что в этом проспективном исследовании были отмечены более высокие показатели гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) до и во время беременности у женщин с неблагоприятными перинатальными исходами (перинатальная смерть и/или врожденные пороки развития).

Сегодня строгий контроль показателей гликемии признан важнейшим условием благополучного течения и разрешения беременности у женщин с СД. При этом целевой уровень HbA_{1c} у беременных с СД должен быть ниже, чем у небеременных с СД.

Чтобы обеспечить нормальное течение беременности у пациенток с СД, следует стремиться к достижению таких же показателей гликемии, как у здоровых беременных, у которых уровень HbA_{1c} достоверно ниже, чем у здоровых небеременных. На ранних сроках беременности верхней границей нормы HbA_{1c} является 5,7%, на более поздних сроках – 5,6%, в то время как у небеременных – 6,3%.

Проблемы и подходы к лечению СД у беременных с ранее диагностированным СД (прегестационным) отличаются от таковых при выявлении СД непосредственно во время беременности (гестационного). Поэтому их диагностику, лечение и акушерские аспекты следует рассмотреть отдельно.

Гестационный диабет

Определение. Гестационным диабетом называют нарушение толерантности к глюкозе различной степени выраженности, которое начинается или впервые выявляется во время беременности.

Причины и механизмы развития. Известно, что во время беременности у здоровой женщины за счет повышения уровня контринсулярных гормонов снижается чувствительность периферических тканей к инсулину, т.е. развивается физиологическая инсулинорезистентность. Если β-клетки поджелудочной железы не скомпрометированы, они временно повышают секрецию

инсулина, поддерживая тем самым нормальный уровень глюкозы крови. Однако у некоторых женщин к началу беременности функция β-клеток может быть уже несколько нарушена. Вне беременности секретируемого ими инсулина пока еще достаточно для поддержания нормального уровня гликемии, но полностью компенсировать физиологическую гестационную инсулинорезистентность они не могут, поэтому уровень глюкозы крови повышается. В большинстве случаев после рождения ребенка и снижения уровня контринсулярных гормонов равновесие восстанавливается, что приводит к нормализации уровня глюкозы крови. Однако не стоит забывать, что гестационный СД указывает на наличие дефекта секреции инсулина и является одним из важнейших предикторов развития гестационного СД при следующей беременности и СД 2 типа в будущем. Такие пациентки требуют повышенной осторожности со стороны врачей.

Распространенность. Еще недавно эпидемиологические исследования указывали на то, что гестационный СД развивается примерно у 2-6% беременных. Однако влияние таких факторов, как малоподвижный образ жизни современных людей, эпидемия ожирения, увеличение количества беременных старшего возраста, а также ужесточение критериев диагностики гестационного диабета, о которых пойдет речь ниже, сегодня ассоциируется с наличием этой патологии практически у каждой пятой беременной женщины (T. Cundy, 2014).

Влияние на акушерские и неонатальные исходы. Гестационный СД имеет как ближайшие, так и отдаленные негативные последствия.

У беременных с гестационным диабетом повышен риск развития артериальной гипертензии, преэклампсии и преждевременных родов.

Роды могут осложниться дистокцией плечиков и повреждением родовых путей из-за макросомии. Существенно повышается при неконтролируемом гестационном диабете риск кесарева сечения.

У новорожденных от матерей с гестационным СД чаще, чем в общей популяции, отмечаются макросомия, гипогликемия, недоношенность, желтуха, респираторный дистресс-синдром. Неонатальная смертность при гестационном СД относительно невысока, однако выше, чем в когорте здоровых женщин.

Среди отдаленных неблагоприятных последствий гестационного СД следует отметить повышенный риск развития СД 2 типа и других метаболических нарушений как у матери, так и у ребенка.

Скрининг и диагностика. У некоторых пациенток с гестационным СД могут наблюдаться такие симптомы: повышенная утомляемость, полидипсия, учащенное мочеиспускание, тошнота и

Время двойной ответственности

рвота, снижение массы тела; также может иметь место инфицирование мочеполовой системы и кожи. Как правило, эти симптомы незначительно выражены и не угрожают жизни беременной, которая часто их игнорирует либо они не распознаются врачом как признаки диабета. Еще чаще гестационный СД протекает бессимптомно, что существенно затрудняет диагностику этой патологии. При этом, как было отмечено выше, гестационный диабет ассоциируется со значимыми неблагоприятными последствиями и поэтому требует своевременного выявления.

Для этого в разных странах мира применяются различные подходы. В некоторых проводится массовый скрининг беременных с помощью перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ), в других его выполняют только у беременных из групп риска (селективный скрининг). Безусловно, эффективнее обследовать всех беременных, однако такой подход сложнее организационно и требует больших затрат.

Алгоритм скрининга в нашей стране, утвержденный приказом МЗ Украины, предусматривает массовый скрининг с проведением часового ПТТГ с 50 г глюкозы всем беременным на сроке 24-28 нед (за исключением женщин с гестационным диабетом). Это исследование проводят в любое время дня, обязательно натощак. Беременной дают выпить раствор 5 г глюкозы в 200 мл воды и через час определяют уровень гликемии в плазме венозной крови.

Однако наличие подозрительных симптомов, факторов риска, а также обнаружение гипергликемии натощак ($\geq 5,83$ ммоль/л в венозной крови и ≥ 5 ммоль/л в цельной капиллярной) являются показаниями для немедленного проведения ПТТГ. Если его показатели у данной категории женщин повышенного риска в норме ($< 7,8$ ммоль/л), ПТТГ повторяют на сроке 24-28 нед.

Если уровень глюкозы крови при проведении одночасового ПТТГ $\geq 7,8$ ммоль/л, следует провести 3-часовой ПТТГ со 100 г глюкозы. Он проводится натощак утром (последний прием пищи не менее чем за 12 ч). В периферическую вену вставляется катетер, женщине дают выпить раствор 100 г глюкозы в 250 мл воды с добавлением лимонного сока, кровь для определения гликемии забирают натощак и через 1, 2 и 3 ч. Во время исследования женщина должна находиться в состоянии покоя и не принимать пищу (воду пить можно). Нормальные показатели глюкозы в плазме венозной крови у беременных при проведении 3-часового теста составляют: натощак $< 5,83$ ммоль/л; через час $< 10,55$ ммоль/л; через 2 ч $< 9,16$ ммоль/л; через 3 ч $< 8,05$ ммоль/л.

Факторами риска развития гестационного СД, указывающими на необходимость проведения ПТТГ после первого же обращения беременной женщины, являются:

- возраст беременной старше 25 лет;
- ожирение;
- семейный анамнез диабета;
- гестационный диабет в анамнезе;
- невынашивание беременности или мертворождение в анамнезе;
- рождение ребенка с массой тела более 4 кг и/или пороками развития;
- наличие артериальной гипертензии;
- многоводие.

Связь гипергликемии с повышением частоты неблагоприятных исходов беременности была обнаружена достаточно

давно и неоднократно подтверждена в эпидемиологических исследованиях. Однако недавно в исследовании HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) было установлено, что негативное влияние на течение и исход беременности оказывают даже показатели гликемии, которые несколько выше нормы, но ниже уровня, характерного для СД. В этом масштабном международном проспективном обсервационном исследовании принимали участие 25 505 беременных из девяти стран мира. Всем участницам проводили ПТТГ на 24-32-й неделе беременности. В дальнейший анализ включали только женщин, у которых уровни глюкозы крови натощак составляли $< 5,8$ ммоль/л и через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы < 11 ммоль/л, т.е. не соответствовали критериям диабета. Таких пациенток оказалось 23 316. Анализ исходов беременности в этой когорте женщин показал прямую линейную корреляцию между показателями гликемии (натощак, через 1 и 2 ч при проведении ПТТГ) и частотой первичных конечных точек исследования: увеличения массы тела новорожденного, повышения уровня С-пептида в пуповинной крови, первичного кесарева сечения и гипогликемии у новорожденных. Похожая связь была установлена и для вторичных конечных точек: преэклампсии, преждевременных родов, дистонии плечиков, повреждения родовых путей, гипербилирубинемии, необходимости проведения интенсивной терапии новорожденного. Следует еще раз подчеркнуть, что корреляция была линейной, т.е. не было какого-либо определенного порогового значения гликемии, после которого риск начинал резко возрастать. Он был повышен даже при очень незначительном увеличении гликемии.

На основании полученных в исследовании HAPO результатов Международная ассоциация групп изучения проблемы диабета у беременных (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) посчитала целесообразным предложить более жесткие критерии диагностики гестационного СД. Согласно рекомендациям IADPSG, для установления диагноза гестационного СД достаточно соответствия хотя бы одному из нижеперечисленных критериев:

- гликемия натощак $\geq 5,1$ ммоль/л;
- гликемия через час при проведении ПТТГ ≥ 10 ммоль/л;
- гликемия через 2 ч при проведении ПТТГ $\geq 8,5$ ммоль/л.

Согласно рекомендациям IADPSG, ПТТГ следует проводить на 24-28-й неделе гестации всем без исключения беременным. Кроме того, при наличии факторов риска обязательно определение глюкозы крови натощак или в любое время дня при первом обращении женщины по поводу беременности. При отсутствии факторов риска такое исследование желательное, но не обязательно. Если же на первом визите у беременной выявляют указанные ниже уровни гликемии, следует установить диагноз не гестационного, а манифестного СД:

- уровень глюкозы натощак > 7 ммоль/л;
- $HbA_{1c} > 6,5\%$;
- случайно выявленный уровень гликемии (т.е. в течение дня, не натощак) > 11 ммоль/л с обязательным подтверждением с помощью определения гликемии натощак или HbA_{1c} .

Такой подход, безусловно, повысит частоту выявления СД в популяции беременных, но и, скорее всего, позволит сократить риск связанных с ним нежелательных явлений при условии контроля гликемии. Так, например, С.А. Crowther и соавт. (2005) показали четырехкратное сокращение риска серьезных перинатальных осложнений в группе активного вмешательства при гестационном СД (диетотерапия, регулярный мониторинг гликемии и инсулинотерапия при необходимости; $n=490$) по сравнению с группой с обычным подходом к ведению заболевания ($n=510$). Частота составила 1 и 4% соответственно (ОР 0,33; 95% ДИ 0,14-0,75; $p=0,01$). Частота макросомии сократилась наполовину. Перинатальная смертность в группе традиционного подхода составила 1%, а в группе активного лечения не зафиксирована.

Уточняют установленный во время беременности диагноз гестационного СД через 45-60 дней после родов. Иногда гипергликемия сохраняется, и женщине ставят диагноз СД 2 типа. Остальным пациенткам настоятельно рекомендуется регулярный скрининг на СД 2 типа в последующем, так как они относятся к группе повышенного риска его развития. У многих женщин с гестационным СД в анамнезе СД 2 типа развивается спустя 5-15 лет.

Лечение. Всем беременным с гестационным СД рекомендован регулярный самоконтроль уровня гликемии с помощью глюкометра (несколько раз в день).

У большинства пациенток с гестационным СД удается достичь контроля гликемии с помощью немедикаментозных методов – диетотерапии и нормализации физической активности.

В основе диеты лежит уменьшение количества углеводов, особенно рафинированных (до 35-40% от общей энергетической ценности рациона), а также сокращение калорийности рациона у женщин с ожирением (приблизительно на 30%). Следует переориентировать женщину с продуктов, содержащих легкоусвояемые углеводы (сахар, мука высшего сорта и т.д.), на овощи, фрукты и крупы, также содержащие углеводы. Калорийность суточного рациона у женщин с нормальной массой тела должна составлять 30-35 ккал на 1 кг идеальной массы тела (2000-2400 ккал/сут), у пациенток с ожирением – 25 ккал/кг/сут, с дефицитом массы тела – 40 ккал/кг/сут.

Важное место в лечении гестационного СД занимают физические упражнения, которые повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и улучшают гликемический контроль.

Примерно у 10-20% беременных женщин с гестационным СД не удается контролировать уровень гликемии с помощью диеты и физических упражнений. Если показатель гликемии натощак все еще превышает 6,9 ммоль/л, показано назначение инсулинотерапии. Она является единственным из фармакологических методов лечения гестационного СД, убедительно доказавшим свою эффективность и безопасность в отношении течения беременности, а также риска врожденных аномалий плода. Пациентке должна быть подобрана индивидуальная схема инсулинотерапии исходя из клинической ситуации. Это могут быть как 3-4 инъекции в день инсулина короткого



Б.Н. Маньковский

действия, так и назначение базально-болюсного режима. В некоторых случаях можно рассмотреть возможность применения предварительно смешанных инсулинов. Начало инсулинотерапии проводится в условиях эндокринологического стационара.

Есть основания полагать, что достаточно безопасными для применения во время беременности могут быть такие пероральные сахароснижающие средства, как метформин, глибенкламид и акарбоза. Однако для широкого внедрения их в клиническую практику как средств для лечения гестационного СД доказательная база пока недостаточна. Метформин у женщин с гестационным СД уже используется в ряде клиник Европы и США, однако к его назначению следует подходить осторожно, так как существуют данные о незначительном повышении риска малых пороков развития, лактацидоза, мертворождения, гипогликемии у новорожденных. Нельзя применять во время беременности большинство производных сульфонилмочевины (в связи с высоким риском тяжелой гипогликемии у новорожденных) и тиазолидиндионы (обладают тератогенным эффектом).

Акушерские аспекты. Гестационный СД не является показанием для прерывания беременности.

При ведении беременных с гестационным СД необходима настороженность врача в отношении артериальной гипертензии, преэклампсии, многоводия, гипоксии плода, их своевременное и адекватное лечение. При выявлении указанных осложнений рекомендована госпитализация в отделение экстрагенитальной патологии беременных. Также показан регулярный контроль состояния плода и его размеров с помощью актографии (подсчет количества шевелений плода) и ультразвукового исследования.

Рекомендованный срок родоразрешения при отсутствии серьезных осложнений – 38-40 нед гестации (в зависимости от размеров плода), при наличии плохо контролируемой артериальной гипертензии, преэклампсии и других осложнений – от 37 нед (с оценкой степени зрелости легких плода). Родоразрешение проводится через естественные родовые пути, если нет акушерских показаний к кесареву сечению.

В подавляющем большинстве случаев беременная с гестационным СД может взять под контроль показатели гликемии и тем самым предупредить неблагоприятные последствия для себя и будущего ребенка. Со стороны врача необходимы настороженность в отношении этой патологии, грамотное консультирование и выбор тактики лечения, психологическая поддержка.

Подготовила Наталья Мищенко



О.В. Ромашенко, д.м.н., професор, ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Запальні захворювання геніталій у юних жінок як причина порушення репродуктивної функції у фертильному віці

Лібералізація статевих стосунків серед підлітків при низькому рівні сексуальної культури стала головною причиною «мовчазної епідемії» захворювань, які поширюються статевим шляхом, у популяції молоді з песимістичним прогнозом репродуктивних перспектив. Водночас ризики формування порушень репродуктивного здоров'я сім'ї, починаючи з юного віку, сьогодні потребують ретельного аналізу і вдосконалення підходів щодо їх усунення.

Уже традиційно прийнятим стало визначення «юні жінки» – так називають дівчат, які передчасно (до 18 років) розпочинають статеве життя. Саме вони становлять групу ризику виникнення запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ). Захворюваність на ЗЗОМТ зростає у разі частішої зміни статевих партнерів, ігнорування методів контрацепції та захисту від інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), а також проживання в регіоні з підвищеною поширеністю трансмісивних захворювань.

Вік жінки (чим менший вік, тим більший ризик), шлюбний статус, кількість статевих партнерів значною мірою визначають імовірність розвитку захворювань, що поширюються статевим шляхом. Часта зміна статевих партнерів збільшує ризик виникнення гострого сальпінгіту в 5 разів.

Під час детального вивчення соціальних передумов розвитку ЗЗОМТ встановлено, що у весняно-літній період зростає частота їх виникнення серед юних жінок. Це пояснюється тим, що саме в цей період підвищується активність спілкування молодих людей, частота випадкових статевих контактів з численними статевими партнерами. Відповідно, у сексуально активних підлітків ЗЗОМТ виявляють у 3-4 рази частіше, ніж серед пацієнок віком 25-29 років.

Саме юні жінки з раннім досвідом статевих стосунків становлять групу високого ризику формування трубного та перитонеального безпліддя, позаматкової вагітності, невиношування вагітності внаслідок перенесених ЗЗОМТ.

«Запальні захворювання органів малого таза» – термін, який використовують в усіх випадках, коли мають на увазі потрапляння інфекції у верхні відділи геніталій (ендометрит, сальпінгіт, оофорит, міометрит, параметрит, перитоніт). Останнім часом традиційно застосовують термін «сальпінгіт», враховуючи, що за умови розвитку ЗЗОМТ завжди ушкоджуються маткові труби і, як правило, з обох боків.

Вперше Palmer, Mintz та гістолог De Vries описали гістологічні аспекти запалення маткових труб з характерним патоморфозом за умови початку статевого життя і тим самим розвіяли міф про можливість виникнення запальних захворювань геніталій на спровокованому преморбідному тлі, при переохоложенні тощо.

Мікробним агентам чи, скоріше, їх різноманітним асоціаціям належить провідна роль у розвитку ЗЗОМТ.

Як свідчать результати спостережень, серед етіологічних факторів запальних захворювань геніталій, у тому числі у юних жінок, переважають хламідії, молікути, кишкова паличка, стрептококи, ентерококи, L-форми бактерій, які

зумовлюють виникнення значних анатомо-функціональних змін з боку маткових труб, парієтальної очеревини.

Спектр виявлених чинників залежить від того, через який проміжок часу від початку захворювання проводять дослідження. Так, *N. gonorrhoeae* виявляють у перші 24-48 год з моменту інфікування, і лише у 20% випадків – у монокультури, у 80% пацієнтів спостерігається поєднання *N. gonorrhoeae* з *C. trachomatis*, аеробами та анаеробами.

Під час обстеження 188 юних жінок віком до 18 років із гострим запаленням органів малого таза при вивченні виділень із цервікального каналу та рідини з дугласового простору у 7,9% випадків було визначено гонорейну природу захворювання.

N. gonorrhoeae та *C. trachomatis* – основні чинники, які спричиняють виникнення запального процесу з боку органів малого таза і супроводжуються значними анатомо-функціональними змінами з боку репродуктивних органів, виявляються у 25-40% випадків і не завжди своєчасно діагностуються.

C. trachomatis – внутрішньоклітинний патогенний мікроорганізм, що поширюється статевим шляхом. Частота хламідійного сальпінгіту в різних регіонах світу неоднозначна: у Швеції вона становить 26% серед сексуально активних підлітків, у Франції – 32%, у США – 34,3%.

Дійсну частоту хламідійної інфекції (спостерігається у 20-40% сексуально активних юних жінок) у США встановлено при мікробіологічному дослідженні біоптатів маткових труб, отриманих під час лапароскопії.

У юних жінок із запаленням тазових органів при мікробіологічному вивченні зшкрябків із цервікального каналу шийки матки хламідії виявляли у 39% випадків за відсутності ознак запального захворювання. Безпосередньо під час лапароскопії хламідії виявляли в біоптатах із тканин маткових труб у 20% юних жінок із гострим сальпінгітом.

Доведено, що лише у 50% випадків спостерігається збіг виявлених мікроорганізмів у цервікальному каналі та безпосередньо у вогнищі ушкодження (маткових трубах).

Роль мікоплазмової інфекції в розвитку запалення тазових органів у юних жінок потребує подальшого вивчення. Так, при дослідженні біоптатів маткових труб, отриманих під час хірургічного втручання у жінок віком 15-20 років із запаленням тазових органів, наявність мікоплазми було констатовано в 4-11%, а уреоплазми – у 2-8% випадків. Експериментальні дослідження, проведені на мавпах, показали, що мікоплазмам властивий високий тропізм до параметрію, значно більший, ніж до тканин маткових труб. Цим можна пояснити порівняно

низьку частоту виявлення зазначеного чинника безпосередньо у вогнищі ушкодження – у маткових трубах.

В етіологічній структурі ЗЗОМТ залишається високою частота аеробної інфекції, у тому числі викликаної негемолітичним стрептококом, *Escherichia coli*, стрептококом групи В, а також анаеробної інфекції.

Інфекція в гінекології набуває особливих характеристик, які певною мірою визначаються анатомічними та фізіологічними особливостями статевих шляхів. Як відомо, верхні відділи геніталій (матка, маткові труби) вкриті ніжним і вразливим епітелієм, що межує із септичною порожниною піхви, епітелій якої стійкий до інфекцій. Шийка матки – певний «кордон» між двома епітеліями (плоским та циліндричним).

Останнім часом з'явилося багато наукових робіт, що свідчать про чутливість локальної системи захисту піхви і слизової оболонки цервікального каналу відносно екзогенних мікроорганізмів («інтервентів»), які потрапляють до статевих шляхів. Епітеліальні клітини слизової піхви містять високомолекулярні структури, так звані толл-подібні рецептори (TLR), здатні розпізнавати специфічні мікроорганізми. Так, рецептор TLR2 в поєднанні з TLR1 або TLR6 розпізнають ліпопротеїни та пептидоглікані грампозитивних бактерій, а також молекулярні структури клітинної стінки дріжджів; рецептор TLR3 розпізнає дволанцюгову РНК вірусів; TLR4 – ліпополісахариди грамотригативних бактерій; TLR11 – уропатогени.

Зв'язування конкретного компонента оболонки мікроорганізмів і відповідного рецептора TLR ініціює активацію факторів транскрипції, які індують транскрипцію генів, що кодують продукцію прозапальних цитокінів і хемокінів.

Також важливим компонентом вродженого імунного локального захисту є лейкоцитарні секреторні інгібітори протеаз (СЛПІ). Інгібітору СЛПІ, який продукується епітеліальними клітинами слизової оболонки піхви та матки у жінок репродуктивного віку, властива бактерицидна дія щодо грампозитивних і грамотригативних бактерій. У численних дослідженнях зазначається, що СЛПІ чинять протекторну дію, спрямовану на попередження проникнення вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) до чутливих клітин-мішеней.

Епітеліальні клітини уrogenітального тракту здатні також продукувати пептиди поряд з притаманною їм властивістю деактивувати широкий спектр бактерій, грибів та вірусів. Для антимікробних пептидів, або дефензінів, характерний катіонний заряд, що зв'язується з аніонно зарядженими молекулами на поверхні мікроорганізмів, руйнуючи їх мембрану та



О.В. Ромашенко

спричиняючи їх лізис. Навіть нечутливі до антибіотиків мікроорганізми є вразливими до дії дефензінів. Було ідентифіковано 8 дефензінів і зазначено, що вони стають активними після досягнення статевої зрілості.

Отже, в шийці матки, цервікальному каналі виробляється слиз, багатий на протеази та бактерицидні ензими, який виконує роль захисного фільтра, насамперед стосовно мікробів, які потрапляють у верхні відділи геніталій безпосередньо із сперматозоїдами.

Ці бар'єри прохідні для деяких збудників, таких як хламідії та гонококи, що потрапляють у верхні відділи геніталій трансканалікулярно, а також через ендометрій, особливо активно у разі проведення інструментальних втручань у порожнині матки.

«Психопатологія інфекцій» залежить від багатьох факторів: мікробіологічних характеристик чинників запального захворювання, особливостей їх локального й генералізованого впливу, а також від співвідношень («індивідуального сценарію» розвитку запальної реакції), що складаються в кожному випадку безпосередньо між макроорганізмом та інфекційним агентом.

Як відомо, хламідіям і гарднерелам властива стимулююча дія на лімфоцитарні реакції, що спричиняє поступовий розвиток фібринозу, а також склеротичної деструкції в тканинах маткових труб. Гонококи, особливо в поєднанні з трихомонадами, стимулюють виникнення грубих піогенних процесів, насамперед стосовно вразливих тканин органів репродуктивної системи.

Для деяких бактерій (мікоплазм, гарднерел, банальних мікробів) співвідношення між організмом та інфекцією залежать від колонізації і кількості бактерій цього виду. Мікробіологічний антагонізм пояснює захисну роль флори піхви (паличок Дедерлейна). Синергізм мікроорганізмів дозволяє деяким інфекційним агентам потенціювати віруленність інших мікроорганізмів, яка з часом зростає (такими умовними стимуляторами можуть бути гарднерели та анаероби).

Нижче описано основні механізми інфікування придатків матки за умови потрапляння патогенних та умовно-патогенних чинників у верхні відділи геніталій, у тому числі у юних жінок.

Найбільш поширеним механізмом потрапляння мікробних чинників у верхні відділи геніталій є трансканалікулярний (через канал шийки матки по поверхні ендометрія на маткові труби та яєчники).

Схематично модель потрапляння інфекційного агента (агентів) у верхні відділи геніталій було представлено J. Wasserheit:

- захворювання починається з інфікування цервікального каналу (переважно *S. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* або асоціацією цих мікроорганізмів);

- спостерігається зростання диспропорції вмісту лактобацил та мікроорганізмів у вагіні, цервікальному каналі в бік кількісної переваги останніх;

- спостерігається тотальне витіснення природної флори вагіни, цервікального каналу та перевага паразитарної життєдіяльності мікроорганізмів з повним спектром ознак бактеріального вагінозу;

- фінал істинного цервікального патогенезу поширення інфекції характеризується зростанням кількості мікроорганізмів до такої якійної межі, коли істинний збудник здатний без перешкод потрапляти у верхні відділи геніталій: ендометрій, маткові труби, яєчники. Поетапно ушкоджуються всі відділи генітального тракту, а з часом і парієтальна очеревина.

Серед юних жінок переважає механізм трансканалікулярного ушкодження статевих органів. На думку L. Westrom et al., це пояснюється тим, що у сексуально активних дівчат-підлітків існує певний дефіцит місцевих факторів імунологічного захисту від інфекції та більш широка зона циліндричного епітелію шийки матки, що сприяє колонізації *S. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*.

При вивченні фрагментів маткових труб, отриманих під час лапароскопії у жінок віком 16-18 років із запаленням органів малого таза, бактеріальні культури були позитивними у 25% випадків, у тому числі виявлено *Chlamydia trachomatis* (12%), *Bacteroides* (5%), *Gardnerella vaginalis* (2%), *N. gonorrhoeae* (3%), *Ureaplasma urealyticum* (1%).

Попередньо проведені спостереження показали, що первинне ушкодження геніталій *S. trachomatis* у юному віці переважно перебігає латентно і супроводжується переходом збудника в персистуючу форму, може в такому стані перебувати роками, реактивуватися з часом за тих чи інших умов, супроводжуючись розвитком генералізованого запального захворювання зі спектром репродуктивних ускладнень.

Більшість бактерій і вірусів потрапляють у верхні відділи геніталій за допомогою сперматозоїдів, які виконують роль транспортного засобу.

Поширення бактерій та вірусів у верхні відділи геніталій можливе також за рахунок здатності сперматозоїдів розріджувати слизову пробку шийки матки, а також унаслідок імуносупресивного впливу сім'яної рідини, яка вміщує численну кількість мікроорганізмів. Зазвичай у сім'яній рідині спостерігається висока концентрація простагландину E₂, що є інгібітором інтерлейкіну-2. Крім того, сім'яна рідина певною мірою пригнічує продукцію гамма-інтерферону, основного індуктора активації макрофагів, а також стимулює синтез протизапального цитокіну IL-10 з притаманною йому пригнічувальною дією щодо клітинно-опосередкованого імунітету та, відповідно, супроводжується збільшенням ризику ушкодження геніталій чинниками, які передаються статевим шляхом.

Інший механізм потрапляння мікроорганізмів у верхні відділи геніталій зумовлений трихомонадами. Оскільки трихомонади належать до класу джугітків, вони здатні потрапляти як у маткові труби, так і в черевну порожнину. Вони майже не виділяються самостійно, а зустрічаються в різноманітних мікробних асоціаціях.

Крім перелічених шляхів потрапляння інфекції у верхні відділи геніталій, імовірно є артеріальне поширення інфекції через систему регіональних чи магістральних судин, а також при безпосередньому контакті органів черевної порожнини, ушкоджених запаленням, із придатками матки. У таких випадках запалення з боку органів малого таза формується вторинно.

У кожному випадку існує ймовірність поширення запального процесу унаслідок поєднання декількох механізмів, що і визначає специфіку клінічного розвитку захворювання.

Організм реагує серією захисних специфічних чи неспецифічних реакцій, а бактерії відповідають постійною адаптацією до них. Феномен «деградації» парієтальної очеревини та маткових труб, які при хронічному запаленні перетворюються в сактосальпінкси, — це і є відповідна реакція макроорганізму на втручання агресивного агента, у цьому випадку — бактерій, коли організм залишається сам на сам з чинником, який зумовлює розвиток запального процесу (феномен «vis-a-vis»).

Так, на тлі ураження хламідіями запалення органів малого таза здебільшого розвивається безсимптомно. У фундаментальних роботах доведено: якщо до культури *S. trachomatis* додати γ-інтерферон, бактерія, до складу якої входить триптофан, не може пройти стан від елементарного до ретикулярного тільця, закінчуючи свою репродукцію. Розвиток бактерій при цьому припиняється, однак вони персистують у клітинах у неактивному стані, підтримуючи антигенну реакцію, особливо участь фібрину у прогресуючому запальному процесі. Це і є приклад реакції, яка зумовлює формування більш серйозного патологічного стану, ніж інфікування самою бактерією. *S. trachomatis* знову відтворює свою життєдіяльність під впливом триптофану.

При ушкодженні геніталій піогенними бактеріями виникає запальний процес з маніфестними клінічними ознаками (гіпертермічна реакція, піогенне ушкодження тканин), що ефективно нівелюється за умови своєчасного призначення адекватної антибактеріальної терапії.

Досить часто несвоєчасна та неадекватна терапія щодо усунення клітинних реакцій, особливо при хронічному рецидивуючому перебігу запальних захворювань геніталій, неефективна. Така терапія сприяє персистенції антигена у стані латентного перебігу запального захворювання, а в деяких випадках, після зникнення антигена, — аутоSENSИБІЛІЗАЦІЇ.

Крім того, унаслідок агресивного впливу інфекційних чинників, навіть за умов мінімальної їх дії, спостерігається вазодилатація судин органів малого таза та очеревини.

Тазова очеревина — тонка сполучна тканина, утворена ретикулярними волокнами (деякі з них еластичні та колагенові), — є своєрідним індикатором ступеня запального процесу.

Прошарок капілярів тазової очеревини досить товстий і сприймається як «вікна» з поглибленнями всередині базальної мембрани. Гіперемія тазової очеревини є природною в період сексуальної зрілості, однак вона відсутня в пубертатному віці та після настання менопаузи. Рівновага між ексудацією та реабсорбцією інтерстиціальної рідини контролюється стероїдами. У разі порушення

такої рівноваги спостерігається накопичення інтраперитонеальної рідини. Це відбувається при затримці реабсорбції і за умови розвитку запального процесу, коли в інтраперитонеальній рідині накопичується фібрин. При цьому цитологічне дослідження перитонеальної рідини має діагностичну цінність і дозволяє з більшим ступенем достовірності визначити характер запальних змін: оцінюється щільність фібрину, якісні клітинні елементи (лімфоцити, плазмоцити, макрофаги, клітини мезотелію).

Виділяючи морфологічні характеристики ушкоджених запаленням маткових труб, слід зазначити, що при хронічному сальпінгіті спостерігається макроскопічне потовщення їх стінок; склеювання фімбрії та формування перитубарних сполук.

Було прийнято класифікацію хронічних сальпінгітів, у якій враховувалися морфологічні особливості ушкодження маткових труб і стадія запального процесу.

Так, при хронічних персистуючих сальпінгітах з епізодами загострення запального процесу, навіть за умов його латентного перебігу, з'являються перитубарні сполуки, що з часом оточують фімбрії, перешкоджаючи прохідності труби, і призводять до її повної обтурації.

Перитонеальна рідина, яка за таких умов з'являється та накопичується в дугласовому просторі (навіть у незначній кількості), містить полінуклеари, лімфоцити, плазмоцити, макрофаги і пластини клітин мезотелію. Це спостерігається навіть у разі латентного перебігу хронічного запального захворювання геніталій.

Хронічний стабілізований сальпінгіт характеризується деактивацією запального процесу під дією антибактеріальної терапії і супроводжується не тотальними, а локальними запальними змінами.

При хронічному склеро-атрофічному сальпінгіті спостерігається тотальний склероз строми труби за відсутності інфільтрату, і немає перспектив потенційного розвитку. При цьому стінка труби потовщена, містить прогалини склерозованих колагенових волокон, серед яких місцями згруповані лімфоцити та залишки розгалужених м'язових волокон. Фімбрії маткових труб за таких умов втягнуті всередину та склерозовані, інколи атрофічні, обгорнуті склеротичними міцними спайками. Перитонеальна рідина світла, з елементами запалення, містить лімфоцити та плазмоцити, незначну кількість гістоцитів, пластини клітин мезотелію.

Хронічні ЗЗОМТ у юних жінок в умовах сьогодення заслуговують на особливу увагу не лише через їх зростаючу частоту, а насамперед з огляду на спектр порушень репродуктивної функції.

Унаслідок перенесеного одного або декількох епізодів загострення сальпінгіту частота виникнення позаматкової вагітності в декілька разів вища серед юних жінок порівняно з пацієнтками репродуктивного віку.

Частота розвитку безпліддя як результату перенесеного епізоду гострого сальпінгіту становить 6-60% і залежить від виду інфекції, яка викликала запальний процес, віку пацієнтки (ступінь ризику репродуктивних порушень серед юних жінок вищий у декілька разів).

Багаторічний клінічний досвід американських колег свідчить, що безпліддя як результат одноразового епізоду захворювання геніталій виникає в 11,4% випадків, двох епізодів — у 23,1%, численних епізодів — у 54,3%.

Смертність при гострому сальпінгіті становить 0,29 випадку на 100 тис. жінок віком від 15 до 40 років.

Успіхи у профілактиці та лікуванні ЗЗОМТ залежать від чутливості та досконалості методів діагностики, які необхідно використовувати не менше 3-4 разів під час роботи з пацієнткою — при виявленні чинника та з метою визначення ступеня ефективності проведеного лікування. Поєднане застосування методів лабораторної діагностики урогенітальних інфекцій з клінічним обстеженням, у тому числі кольпоскопією, дозволить своєчасно, на ранніх етапах розвитку захворювання призначити адаптоване, етіологічно обгрунтоване лікування.

Необхідно враховувати асоційований характер ушкодження геніталій, коли хламідії (які зустрічаються найчастіше) виявляють у різноманітних мікробних угрупованнях, кожне з яких впливає на особливості перебігу та наслідки перенесеного запального процесу.

Лікування урогенітальних інфекцій, спричинених ІПСШ, пов'язане із значними труднощами. Це зумовлено тим, що представленим чинникам властивий не лише високий тропізм до епітеліальних клітин вогнищ ушкодження, а й персистенція в мембранозахищених зонах епітелію. Остання сприяє безпечному перебуванню чинника в умовах дії терапії, особливо якщо вона короткотривала і призводить до невдач у лікуванні. Це зумовлює необхідність використання не лише етіотропних, а й патогенетичних засобів, враховуючи перехід захворювання в латентну форму. За таких умов на особливу увагу заслуговує терапія, спрямована на реабілітацію репродуктивної функції, проведення якої інколи ігнорується.

Починаючи з другої половини минулого століття ВООЗ приділяє значну увагу проблемі лібералізації сексуальної поведінки дівчат-підлітків і визначенню шляхів збереження репродуктивного здоров'я майбутніх поколінь (доповідь «Здоров'я молоді — виклик спільноті» — Звіт технічної серії ВООЗ, № 731). Так, ВООЗ продовжує вдосконалювати відповідно до вимог сучасного суспільства Програму охорони здоров'я для юнацтва, головною стратегією якої визначено зміцнення знань молоді про здоров'я та проведення активних дій, спрямованих на його збереження.

Необхідно переглянути традиційні методичні підходи до вирішення проблеми збереження репродуктивного здоров'я майбутньої матері. З огляду на вищезазначені моменти слід наголосити, що своєчасно не діагностоване та не проліковане запалення органів малого таза, особливо без урахування всіх етіологічних та патогенетичних чинників, з часом призводить до непоправних змін і порушень репродуктивної функції жінки (безпліддя, позаматкової вагітності, інфікування плода під час пологів).

Таким чином, особливості ЗЗОМТ серед юних жінок сьогодення зумовлені не лише поліетіологічним характером ушкодження, а й клінічним перебігом та наслідками захворювання.

Розробка нових методологічних підходів до діагностики та лікування ЗЗОМТ серед юних жінок з урахуванням сучасних особливостей їх етіології та патогенезу сприятиме створенню системи заходів щодо збереження репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку.

Т.С. Головко, д.м.н., професор, завідувача відділенням лучевої діагностики Національного інституту рака, г. Київ

Мастодини в практиці онкомаммолога

Етіологія

В останні десятиліття відзначається неуклонний ріст як злоякісних, так і доброякісних захворювань молочних залоз (МЖ), в частині фіброзно-кістозної мастопатії, захворюваність якої становить 60-85%, а в групі жінок, страждаючих гінекологічної патологією, досягає 95%.

Більше ніж столітня історія вивчення причинно-наслідкової зв'язки розвитку дисгормональної дисплазії дозволила виділити ряд причин, провокуючих її виникнення. Сюди відносять стани тривалого психологічного стресу, зміни жіночої репродуктивної сфери, а також гормональний дисбаланс. Остання причина визнається більшістю дослідників.

К найбільш часто реєструєму гормональному порушенню відносять:

- особливості лютеїнової фази (надмір естрогенів, дефіцит прогестерону/зниження рівня естрогенів, надмір пролактину);
- збільшення динаміки викиду пролактину, пролактин А і пролактин В;
- дисбаланс гормонів щитовидної залози;
- порушений жировий обмін речовин.

Таким чином, актуальність неоднозначних і далеко не бесспорних питань патогенезу, діагностики і лікування мастопатії не викликає сумніву. Особливу важливість набуває той факт, що доброякісні захворювання і рак молочної залози (РМЖ) мають багато спільного в етіологічних факторах і патогенетичних механізмах, фактори ризику їх розвитку во мнозі ідентичні. При цьому деякі проліферативні форми мастопатії, супроводжувані гіперплазією епітелію, розглядаються як маркери підвищеного ризику виникнення РМЖ.

І тут слід відзначити, що біль в МЖ, виникаючий при мастопатіях, — це не тільки важливий симптом, але і найбільш часта причина звернення за консультацією до спеціалістів: гінекологів, онкологів, маммологів. Біль в МЖ, за даними провідних спеціалістів, хоча б раз в житті відзначали майже 70% жінок, а близько 11% — відчувають помірно або сильно виражену масталгію не менше 5 днів щомісячно. Необхідно пам'ятати, що в рідких випадках біль в МЖ може слугувати початковим симптомом розвитку РМЖ.

Класифікація і клінічні прояви

Згідно сучасної класифікації, розрізняють циклічну біль в МЖ (2/3 випадків) і нециклічну (1/3 випадків), яка буває і є істинно грудною болем, не пов'язаною безпосередньо з МЖ.

Циклічна біль в МЖ (масталгія) виникає до менопаузи; середній вік її появи — 34 роки. Це найбільш поширений тип болю, який пов'язаний з менструальним циклом, особливо з періодом овуляції. Продовжителістю — не менше тижня для кожного циклу. Інтенсивність болю — >4 балів згідно

результатам візуальної аналогової шкали. Така біль стихає після менструації (або менопаузи).

Циклічну біль в МЖ пов'язують з більш гострими проявами предменструального синдрому і підвищеною чутливістю МЖ. Доказом того, що циклічна масталгія може означати підвищену передиспозицію до виникнення РМЖ, мало. Однак цей ризик зростає з збільшенням тривалості циклічної масталгії. Крім того, у жінок, що страждають болем в МЖ, відзначають підвищену тривожність, схильність до депресії.

Стан МЖ оцінюють зазвичай з допомогою рентгеновської і ультразвукової маммографії (схема). В разі відхилень, виявлених при фізичному огляді, діагностика може також включати пункцію (при наявності пухлякового утворення) і дослідження рівня гормонів (естрогенів, прогестерону, гормонів щитовидної залози).

Необхідно пам'ятати, що при циклічній болю масталгія не завжди допомагає при постановці діагнозу. Ми можемо спостерігати неспецифічні зміни (фіброаденози), може відсутнювати зв'язок між специфічним видом при радіологічному обстеженні і місцем локалізації болю.

Нециклічна біль в МЖ не збігається з звичайним менструальним циклом, виникає як в пре-, так і в постклимактерическому періоді, нерідко являється одностороннім. Для цього виду болю характерно те, що вона локалізується переважно в субареолярному або верхньому зовнішньому квадранті, вузлові ущільнення при цьому менш помітні. Нециклічна біль в МЖ ділять на дві основні групи — істинно грудну біль і біль, не пов'язану безпосередньо з МЖ.

Істинно грудна біль виникає при вагітності, маститі, тромбоемболії поверхневих вен області МЖ — хвороба Мондора (зазвичай внаслідок травми). Істинно грудну біль можуть викликати макрокіста або скоплення невеликих болючих кіст, велика обвисла грудь і розтягнення зв'язок Купера, ектазія млечних протоків, жировий некроз внаслідок травми, запальний РМЖ (рис. 1).

Істинно грудна біль може виникати після хірургічного втручання по приводу мастектомії, реконструкції з допомогою імплантів, косметичної операції по приводу збільшення груді і при травмі МЖ (8-10%). На рисунках 2-3 представлені ехограми, зображення при МРТ і маммографії в ситуації пошкодження імплантів, для якої також характерна істинно грудна біль.

Тут слід підкреслити необхідність ретельного комплексного дослідження, в тому числі і лучевого, перед всіма видами хірургічного втручання. Халатність в цьому питанні недопустима і призводить до невідворотних наслідків.

При істинно грудній болю також виявляють кальцифікації, розширення протоків і перидуктального фіброзу, супутньої ектазії млечних протоків або перидуктальних маститів, кіст, доброякісних пухляків, жирового некрозу, абсцесів або локалізованих форм мастита, склерозуючого аденози і в рідких випадках — рака (рис. 4, 5).

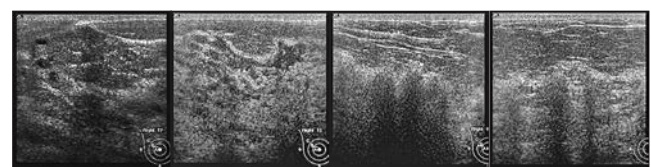
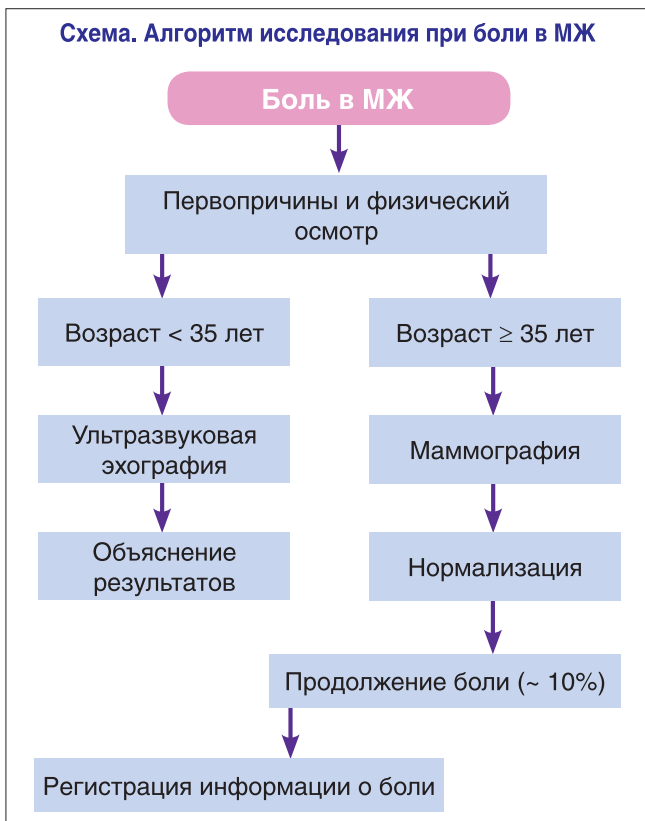


Рис. 1. Ехограми змін структури залозистої тканини при істинній болю в МЖ

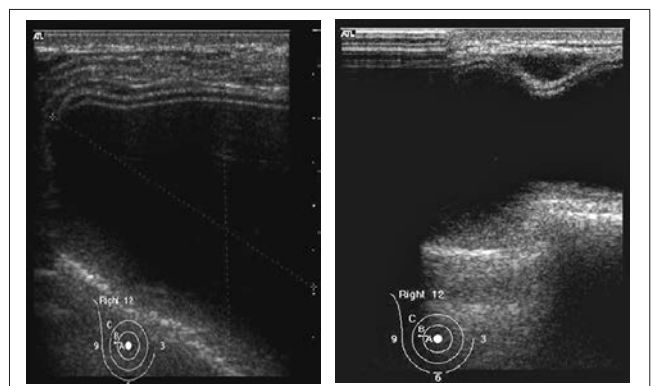


Рис. 2. Зміни ехоструктури МЖ на фоні хірургічних втручань (перерозподіл гелю після пластичної операції)



Т.С. Головко

Біль, не пов'язана з грудною залозою, може бути наслідком скелетно-м'язової болю, хондрита (синдром Титце), болю в бічовій грудній стінці, радікулярної болю при шийному артриті. Цей біль може також виникати при переломах ребер, фіброміалгії, травмах грудної стінки. Іноді цей вид болю носить і казуїстичний характер (рис. 6).

Біль, не пов'язана з МЖ, може виявляти захворювання жовчного міхура, ішемічну хворобу серця, жовчно-пищеводний рефлюкс, язву шлунка і дванадцятипалої кишки, перикардити, легочну емболію, а також опоясуючий лишай і серповидноклеточну анемію. Тут також слід пам'ятати про болючі синдроми, викликані вживанням ліків: гормонів (естрогени, діетиленstilбестрол, кломіфен, гормонозаміstitельна терапія і т.п.), антидепресантів, антипсихотиків і анксиолітиків (сертралин, венлафаксин, миртазапін, амтриптилін, доксерін, галоперидол), антигіпертензивних і серцевих препаратів (резерпін, спіронолактон, дігосин), ліків антимікробного дії (метронідазол, кетоконазол).

Во всіх випадках масталгія може викликати порушення нормальної активності як сексуальної (48% випадків), так і фізичної (37%) і соціальної (12%).

Діагностика

Лікар повинен провести ретельний збір анамнезу пацієнтки з масталгією: з'ясувати зв'язок з менструальним циклом, характер болю (локалізований або розповсюджений, односторонній або двосторонній). Необхідно визначити зв'язок з нею утворення, дослідити виділення з сосків або втягнуті соски, з'ясувати наявність вагітності, ситуацію годування

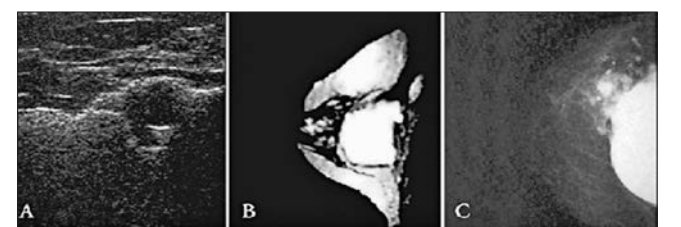


Рис. 3. Ехограма (А), МРТ (В), маммограма (С) при пошкодженні імплантів

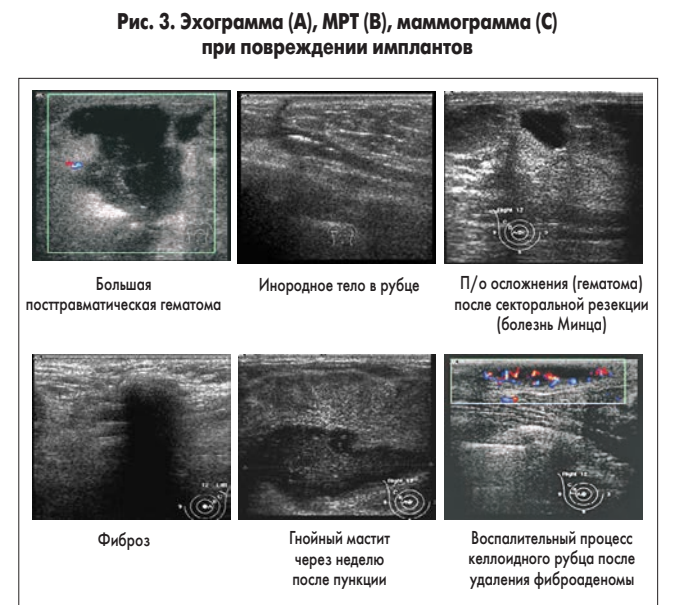


Рис. 4. Ехограми при істинній грудній болю

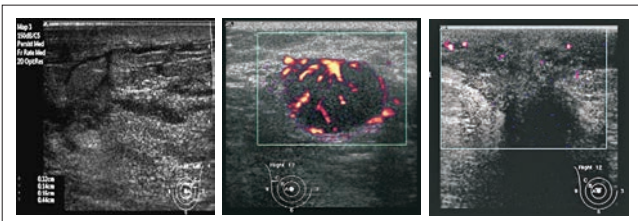


Рис. 5. Эхограммы отеочно-инфильтративной формы РМЖ с поражением лимфатического узла

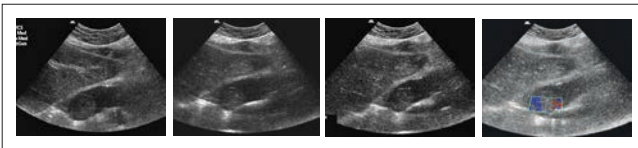


Рис. 6. Боль, не связанная с МЖ. Эхограммы шаровидного тромба в правом желудочке сердца. Находка при контрольном осмотре печени через 2 года после мастэктомии, а затем лечения лимфостаза левой руки

грудью, наличие предшествующих травм, оценить взаимосвязь с деятельностью или питанием, а также влияние наследственности.

При физическом осмотре необходимо проверить изменения кожи (симметричность и контур груди, расположение сосков, корочки или язвы на сосках, шрамы, стянутость кожи, образование углублений, отек или эритема, изменения цвета кожи), состояние подмышечных, надключичных и подключичных лимфатических узлов. Необходимо также обозначить и описать форму и размер груди, проверить выделения из сосков, определить локализованные очаги чувствительности и связать их с областью боли, на которую жалуется женщина, и иными полученными данными.

Маммографию мы рекомендуем проводить в случае отклонений, обнаруженных при физическом осмотре, женщинам старше 35 лет, которым ранее не делали маммографию и при очаговой боли. В других случаях мы рекомендуем провести исследование с помощью ультразвуковой эхографии. Здесь следует помнить, что риск РМЖ после негативных данных клинических и лучевых исследований МЖ очень низкий – менее 1%.

С болью в МЖ могут быть связаны и такие заболевания, как ареолярный абсцесс (пальпаторно – это болезненное образование на периферии ареолы), воспаление сосковых желез Монтгомери, острый абсцесс МЖ. При этом характерны локальная боль, чувствительность, эритема, «лимонная корка» и местное повышение температуры, связанные с узлом; возможны недомогание, лихорадка, озноб.

Боль в МЖ вызывают и такие достаточно редкие заболевания, как плазмоцитарный мастит, сифилис, туберкулез, рак соска (болезнь Педжета), различные формы грибковых заболеваний.

Связанной с болью в МЖ проблемой может быть жировой некроз – плотное образование неправильной формы, часто спаянное с окружающими тканями (характерны локальная боль, чувствительность, симптомы стянутости кожи, втянутость сосков), – который чаще всего возникает вследствие травмы. Необходимо помнить, что жировой некроз часто тяжело отличить от рака.

При боли в МЖ, вызванной эктазией млечных протоков, пациентки жалуются на ее жгучий характер, иногда зуд. Предыстория этой боли может включать один и более случаев воспаления, сопровождающегося повышенной чувствительностью, эритемой, лихорадкой, которые развивались и внезапно стихали в период от 7 до 10 дней. Характерны расширение субареолярных протоков, зуд и эритема вокруг соска, густые, клейкие выделения из соска черноватого или зеленого цвета, подмышечная лимфаденопатия (рис. 7, 8).

При связанных с болью в МЖ маститах возможна сильная односторонняя боль, особенно если воспаление возникает близко к поверхности кожи; обычно отмечается покраснение и повышение температуры кожи груди в районе воспаления, могут присутствовать «лимонная корка», появляться уплотнения, симптомы стянутости кожи и общие симптомы (лихорадка, недомогание, озноб, слабость).

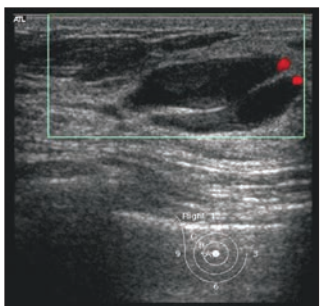


Рис. 7. Эхограмма расширенных млечных протоков при боли в МЖ



Рис. 8. Эхограмма млечных протоков с кистоподобным расширением по их ходу при боли в МЖ

Боль в МЖ может быть вызвана атеромами (в том числе инфицированными), воспалением сосковых желез Монтгомери (характерны маленький, хорошо очерченный узел, локализованная эритема, уплотнение), быстрорастущими кистами (характерны локализованная боль, хорошо пальпируемый узел) и внутрипротоковыми папилломами (характерны серозные или кровянистые выделения из соска).

Необходимо подчеркнуть, что у женщин в постклимактерическом периоде боль в МЖ вследствие доброкачественной опухоли встречается редко.

При дифференциальной диагностике боли в МЖ особое внимание необходимо уделять возрастному аспекту.

Так, у пациенток до 12 лет боль может быть вызвана костохондритом – синдромом Титце (характерна острая боль в грудной клетке, обостряющаяся при глубоком дыхании и давлении), употреблением нестероидных противовоспалительных препаратов, связанных с патологиями – ревматоидным артритом, псориазом, спондилитом. У этой же категории лиц боль в МЖ может быть вызвана началом полового развития (телархе).

У пациенток в возрастном диапазоне от 12 до 18 лет боль в МЖ также может быть вызвана костохондритом, началом полового созревания (характерны асимметричные МЖ, подростковая гипертрофия желез), гинекомастией, фиброаденомами, кистозно-фиброзной мастопатией.

В возрастном периоде от 18 до 45 лет боль в МЖ может быть вызвана физиологическими отклонениями от нормального состояния, может быть не связана с МЖ, может возникать при остром предменструальном синдроме, кистозно-фиброзной мастопатии, воспалениях, маститах, абсцессах, после травмы, при фиброаденомах и, наконец, при раке.

В возрасте 45–65 лет боль в МЖ чаще вызывается кистозно-фиброзной мастопатией, РМЖ, предменструальным синдромом, синдромом предменопаузы, расстройствами менструального цикла, ановуляторными циклами, гормонозаместительной терапией. Может также наблюдаться боль, не связанная с МЖ.

После 65 лет боль могут вызывать прежде всего РМЖ, инволютивные изменения основных (магистральных) млечных протоков, ишемические изменения, гормонозаместительная терапия, травмы и боль, не связанная с грудными железами.

Врач, к которому обратилась страдающая масталгией пациентка, должен первым делом исключить рак, затем исключить инфекцию и убедить в своей правоте пациентку. Следует быть настойчивым в общении с пациенткой и постараться избежать частых и ненужных исследований, если РМЖ не обнаружен.

Таким образом, боль в МЖ не должна становиться удобным диагнозом для проведения частых рентгенографий, томографий и иных исследований подобного рода. Необходимо терпеливо объяснять результаты своих исследований, не запугивая женщин. При сомнениях пациенток их нужно направить на дальнейшее обследование к специалистам по МЖ.

Фиброно-кистозная мастопатия

Рассмотрим наиболее часто встречающуюся проблему – фиброно-кистозную мастопатию и связанную с ней масталгию. Для боли этого вида характерны плотные, подвижные узлы (кисты), которые хорошо прощупываются, а также признаки и симптомы предменструального синдрома (набухание, головная боль, тошнота, спазматическая боль в животе).

Одним из механизмов кистозной мастопатии является дисбаланс соотношения гормонов в сторону снижения уровня прогестерона и относительного или абсолютного повышения – эстрогенов в тканях МЖ. Это способствует пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонентов МЖ, что при наличии персистирующей секреции в альвеолах приводит к обструкции протоков и с течением времени – к формированию кистозных полостей, что часто коррелирует с возрастом пациентки (от 30 лет).

С первыми признаками мастопатии сталкивается почти каждая женщина. Это напряжение и слегка болезненные ощущения в груди (масталгия) перед менструацией, что связано с задержкой жидкости, обусловленной гормоном прогестероном, количество которого возрастает именно в этот период. Если грудь периодически тянет и ноет, нужно проконсультироваться со специалистом. При дальнейшем развитии мастопатии боль становится более интенсивной, а мелкие уплотнения начинают увеличиваться в размерах. Эту форму мастопатии специалисты именуют диффузной. И если вовремя обратить внимание на ноющую грудь и сопутствующие симптомы, то лечение не займет много времени и не потребует больших усилий.

Лечение

Поскольку лучевая диагностика предполагает компрессию исследуемой железы, мы считаем целесообразным преимущественное использование перед обследованием Прожестожеля (прогестерон натуральный микронизированный в форме геля для наружного применения) в качестве препарата, вызывающего уменьшение отека, напряжения и боли (рис. 9). Пациентки при этом чувствуют себя более комфортно, исследование получается более качественным и информативным. Здесь следует подчеркнуть необходимость тщательного комплексного исследования, в том числе лучевого, перед всеми видами хирургического вмешательства.



Рис. 9. Преимущества назначения Прожестожеля при осмотре и диагностике МЖ

Чтобы повысить качество проводимых диагностических исследований, мы рекомендуем назначать именно Прожестожель, так как кожные аппликации прогестерона ограничивают влияние эстрогенов на ткань МЖ, снижая проницаемость капилляров, и предупреждают тем самым развитие отека МЖ. Эстрогены вызывают пролиферацию протоков альвеолярного эпителия, тогда как прогестерон противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности. Кроме того, прогестерон стимулирует продукцию 17-гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые окисляют эстрадиол в эстрон и эстрона сульфат – менее активные метаболиты эстрогенов. Назначение прогестерона местно в виде геля позволяет восполнить дефицит его непосредственно в тканях МЖ и приводит к деградации мелких кист за счет улучшения дренажной функции (рис. 10). Одним из основных преимуществ Прожестожеля является способность купировать масталгию за счет снижения отека тканей МЖ уже в первые сутки терапии.

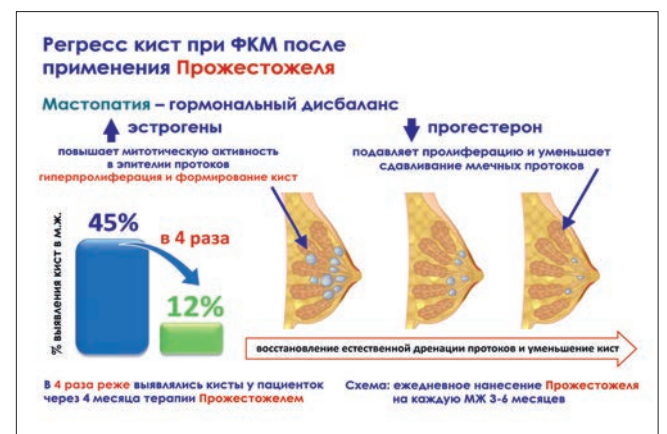


Рис. 10. Действие прогестерона на ткани МЖ

С одной стороны, мы видим быстрый клинический эффект уже в течение первых дней терапии в виде субъективных ощущений женщины, которые значительно повышают качество жизни (уменьшение или полное исчезновение болезненности, чувства тяжести и дискомфорта в области МЖ). С другой стороны, снижение болевого синдрома позволяет маммологу более тщательно произвести осмотр МЖ, врачу-рентгенологу качественно провести маммографию, что бывает трудно при выраженном болевом синдроме.

Большое преимущество Прожестожеля в том, что он действует непосредственно в ткани МЖ и не оказывает системного влияния.

Заключение

И последний момент, на котором нам бы хотелось сделать особый акцент, – это улучшение медицинской визуализации состояния МЖ (данных ультразвуковой и рентгеновской маммографии). Последнее достигается уменьшением отечности ткани МЖ и, таким образом, повышается разрешающая способность лучевых методов и соответственно – их диагностическая эффективность: чувствительность, специфичность и точность.

Растительные препараты в практике акушера-гинеколога

5-8 марта во Флоренции прошел 16-й Всемирный конгресс гинекологов-эндокринологов. В рамках этого конгресса компанией «Бионорика СЕ» был проведен симпозиум, посвященный применению растительных препаратов в лечении гинекологических заболеваний. Предлагаем читателям ознакомиться с докладами ведущих специалистов, касающимися проблем менопаузы и гиперпролактинемии (ГПЛ).

Доктор медицинских наук Вольфганг Вутке (Центр исследований эндокринологии, гормонов и ожирения, г. Геттинген, Германия) рассмотрел вопрос эффективности и безопасности цимицифуги рацемозы (ЦР) — растения, применяющегося в лечении симптомов патологического климакса.



— В последнее десятилетие отношение к заместительной гормональной терапии (ЗГТ) остается неоднозначным. Это связано с публикацией результатов ряда крупных клинических исследований (HERS, WHI, Million Women Study), в которых оценивались факторы риска развития рака молочной железы (РГЖ), эндометрия и возникновения сердечно-сосудистых событий на фоне приема женских стероидов. Сдержанность в назначении ЗГТ, связанная с онко-настороженностью и риском развития сосудистых тромбозов, стала причиной поиска альтернативных способов коррекции климактерических расстройств у женщин перименопаузального возраста.

В рамках этого поиска решались проблемы негативного эстрогенного воздействия на матку, грудную железу (ГЖ) и свертывающую систему крови. В то же время новые средства должны были уменьшать климактерические жалобы и защищать от остеопороза.

Среди альтернативных средств ЗГТ наибольшее распространение в клинической практике получили препараты на основе ЦР, имеющие на сегодняшний день значительную доказательную базу. Ряд исследований были проведены по инициативе и при активной поддержке компании «Бионорика СЕ». Для их выполнения применялся специальный экстракт корневища клопогона BNO 1055, стандартизованный по содержанию ключевых биологически активных веществ лекарственного растения, который используется при производстве препарата Климадинон.

При этом важно учитывать, что в клинической практике применяется североамериканский вид ЦР, в настоящее время произрастающий на европейских полях. В состав многих препаратов, представленных на рынке пищевых добавок, входит азиатский клопогон (*Cimicifuga foetida*), не прошедший клинические испытания и содержащий совершенно разные композиции по сравнению с американской ЦР.

Сырье для «Бионорики» культивируется на контролируемых плантациях в виде специального подвита ЦР, отличающегося повышенным содержанием биологически активных веществ, в связи с чем данные лекарственные средства одобрены ВГАМ (аналог FDA) как фармацевтические, кроме того, они положительно охарактеризованы в клинических исследованиях (как не обладающие нежелательными эстрогенными эффектами, уменьшающие приливы, положительно воздействующие на состояние костной ткани).

Влияние ЦР на ГЖ изучено в рамках биологических экспериментов на клетках. Эстрогенвосприимчивые (MCF-7) человеческие раковые клетки ГЖ после воздействия BNO 1055 были исследованы *in vitro* с использованием маркера пролиферации. Результаты экспериментов продемонстрировали не только отсутствие негативного влияния на ГЖ подопытных животных, но и подавление прогрессирования существующих раковых клеток в ГЖ.

Далее было изучено воздействие эстрогенов на ряд параметров матки, включая вес, и также не было обнаружено какого-либо влияния.

В то же время препарат на основе BNO 1055 (Климадинон®) продемонстрировал эффективность в предотвращении

приливов и предупреждения развития остеопороза у крыс после удаления яичников.

Оценка приливов осуществлялась путем измерения температуры кожи крысы через неделю после удаления яичников, контроль состояния костной ткани — с помощью количественной компьютерной томографии и компьютерной программы количественной гистоморфометрии.

В наших исследованиях также сравнивалось влияние эстрадиола (E2) и ЦР на организм подопытных животных. Установлено, что специальному экстракту BNO 1055 свойственна практически сопоставимая с E2 эффективность в предупреждении остеопороза.

В клинических рандомизированных исследованиях, проведенных в женской популяции с высокой скоростью обновления костной ткани, ЦР BNO 1055 способствовала снижению активности остеокластов, резорбирующих костную ткань, и повышению активности остеобразующих остеобластов.

Отдельным аспектом коррекции гормонального дисбаланса в перименопаузальном периоде является проблема гепатотоксичности. Анализ опубликованных 69 случаев гипотетической гепатотоксичности ЦР показал, что только в одном из них наблюдалась возможная причинная связь с приемом клопогона кистевидного у пациентки с исходным ожирением печени неизвестной этиологии. Результаты других больных были искажены по причине комбинирования ЦР с другими растительными экстрактами, применения неизвестных препаратов.

Заслуженный профессор отделения гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины Университета г. Берн (Швейцария) Мартин Биркхойзер представил доклад «Цимицифуга рацемоза — весомая альтернатива менопаузальной гормональной терапии».



— Лечебные свойства ЦР стали известны более двухсот лет назад. Массовое применение клопогона кистевидного для облегчения менструальных болей и симптомов менопаузы в мире началось с 70-х годов прошлого века. Однако купирование таких основных климактерических проявлений, как приливы, раздражительность, перепады настроения, плохой сон, существенно зависит от качества используемого сырья, о чем свидетельствуют данные ряда крупных научных исследований.

Так, M.J. Leach, V. Moore в Кокрановском обзоре (2012) указывают на отсутствие достаточной доказательной базы в поддержку применения БАДов на основе азиатской ЦР для лечения симптомов менопаузы.

О неэффективности азиатской цимицифуги в отношении вазомоторных симптомов также свидетельствуют результаты других исследований, проведенных в последние пять лет: Loprinzi и соавт. (Menopause, 2008); S. Davis и соавт. (Expert Opin. Pharmacother, 2010); Borrelli и соавт. (Maturitas, 2010); E. Laakman и соавт. (Menopause, 2012).

Негативные отзывы, касающиеся эффективности ЦР, не были оставлены без обоснованного ответа клиницистов и ученых, успешно применявших препараты уже американской ЦР для купирования симптомов патологического климакса. По их мнению, такие выводы обусловлены рядом принципиальных ошибок:

— использованием ложных видов цимицифуги (в состав многих американских БАД входит неактивный азиатский вид цимицифуги);

— применением субоптимального экстракта (огромное разнообразие в соединениях, полученных из определенных экстрактов);

— использованием негативно охарактеризованных составов (некоторые американские

препараты содержат разные растительные составы);

— применением недопустимо высоких доз в клинической практике (в ряде американских исследований использовали недопустимо высокие дозы от нестандартизированных источников).

На сегодня доказательная база эффективности американской ЦР представлена внушительным перечнем рандомизированных исследований, среди которых можно выделить наиболее крупные: «Альтернативные и дополнительные методы лечения менопаузы» (F. Borrelli, E. Ernst, 2010); «Фитотерапия как альтернатива заместительной гормональной терапии» (M. Dolores, J. Molla, 2011); «Эффективная и клинически значимая негормональная терапия приливов» (T. Guttuso, 2012).

Также были проведены исследования, в которых сравнивали эффективность ЦР, конъюгированного эстрогена и тиболона. Их результаты свидетельствуют об уменьшении климактерических симптомов на фоне лечения во всех группах исследований.

В контексте обсуждения проблемы эффективности ЦР в лечении симптомов климакса следует отметить, что клопогон кистевидный не содержит фитоэстрогенов и принадлежит к группе растительных препаратов, а не фитоэстрогенов. Эта особенность предопределяет и особый механизм действия ЦР на приливы. На сегодня исследования в этой сфере сосредоточены на изучении возможности взаимодействия с различными нейротрансмиттерными системами, в большей или меньшей степени связанными с изменениями температуры тела (D2-дофаминергические, 5-HT1A-серотонинергические и μ -опиоидные рецепторы).

Несмотря на то что в настоящее время не все механизмы действия ЦР определены, накопленные знания по данной проблематике позволяют исключить взаимодействие молекулы действующего вещества с эстрогенными α - и β -рецепторами, рецепторами прогестерона и андрогена.

Особый интерес вызывают исследования, в которых изучались механизмы защиты кости на фоне приема ЦР. Имеющиеся на сегодня данные позволяют сформировать их представление на уровне гипотезы, согласно которой ЦР модулирует костное ремоделирование. Компоненты ЦР продемонстрировали влияние на остеокластогенез путем ингибирования цитокинов (RANKL, TNF), стимулирующего выработку остеопротегерина. Существует мнение, что эти механизмы могут способствовать улучшению баланса ремоделирования костной ткани у пациентов с дефицитом эстрогенов.

В Испании M.D.J. Molla и соавт. (2009) провели исследование, посвященное изучению влияния терапии ЦР на качество жизни у женщин в постменопаузе. В нем приняли участие 122 здоровые женщины в возрасте от 45 до 59 лет с постменопаузальными симптомами, имеющие повышенный индекс массы тела. Характеристики каждой пациентки были оценены по шкале Сервантеса HR-QoL до и после лечения ЦР (20 мг, 2 раза в сутки в течение 3 мес). Согласно результатам исследования на фоне терапии ЦР отмечалось улучшение глобального качества жизни (оценка по таким параметрам, как менопауза и общее состояние здоровья; психическое здоровье; сексуальность; отношения с партнером).

Значительная часть исследований была посвящена вопросам безопасности ЦР. В открытом многонациональном многоцентровом проспективном исследовании Raus и соавт. (2006) изучали влияние 40 мг растительного препарата на основе ЦР BNO 1055 (Климадинон®) на состояние ткани ГЖ у 400 пациенток в постменопаузе. Авторы исследования указывают на отсутствие влияния ЦР на маммографическую плотность ГЖ при продолжительности лечения до 52 недель.

R.L. Ruhlén и соавт. (2007), A.L. Hirschberg и соавт. (2007), P. Stute и соавт. (2007), изучая связь применения ЦР с канцерогенезом ГЖ в исследованиях здоровой ткани *in vivo*, установили, что экстракт ЦР с цитологической точки зрения не оказывал никаких эстрогенных эффектов на белок, индуцированный экспрессией pS2 эстрадиола или Ki-67 экспрессией (маркер пролиферации клеток). Кроме того, было отмечено ингибирование местного синтеза эстрогенов в тканях ГЖ пациенток до и после наступления менопаузы.

Обнадеживающие результаты были получены T.R. Rebbeck и соавт. (2007) в ходе ретроспективного анализа по типу «случай-контроль» с использованием добавок из цимицифуги пациентками с РГЖ (n=949). Применение цимицифуги не стимулировало прогрессирование РГЖ (скорректированное соотношение шансов 0,39; 95% доверительный интервал 0,22–0,70).

На основании полученных результатов было положено начало использования экстракта ЦР у женщин с РГЖ. Исходя из того, что ЦР не обладает эстрогенным действием, было предложено назначать препараты на ее основе пациенткам с РГЖ и вазомоторными симптомами, которые принимали и не принимали тамоксифен. Однако по итогам трех исследований не были получены убедительные доказательства относительно эффективности лечения (B.A. Pockaj и соавт., 2004; B.A. Pockaj и соавт., 2006; K.M. Newton и соавт., 2006).

Таким образом, препараты на основе ЦР не представляют собой риск для больных РГЖ, а в ряде клинических анализов подтверждено, что такая терапия может даже положительно влиять на эволюцию заболевания. Сама же ЦР в составе любого препарата демонстрирует хорошие показатели безопасности. Однако, по мнению некоторых экспертов, необходимо выполнение рандомизированных клинических анализов с целью подтверждения экспериментальных данных, что позволит сделать определенные выводы, в том числе не только относительно аспектов эволюции болезни, но и моментов, касающихся взаимодействия с используемыми в рутинной практике терапевтическими мерами.

Выводы:

— стандартизированные экстракты корневища ЦР содержат соединения, обладающие антиэстрогенными, а не эстрогенными свойствами;

— накоплено обширная доказательная база относительно эффективности и безопасности изопропанольного экстракта *Cimicifuga racemosa* (iCR) и специального экстракта (BNO 1055) в составе Климадинона в лечении физиологических климактерических жалоб. Оба экстракта являются эффективными и безопасными и соответствуют требованиям, изложенным в последней монографии по использованию *Cimicifuga racemosa* Комитета по растительным препаратам (НМРС);

— соответствующие препараты ЦР зарегистрированы в качестве растительных, положительно влияют на вазомоторные симптомы (возможно, посредством неэстрогенной модуляции, нейротрансмиттеров и опиоидной системы), костное ремоделирование (существенно, но слабее, чем E2);

— ЦР не является фитоэстрогеном и не обладает эстрогенными свойствами (влияние на эпителий влагалища, эндометрия и ГЖ), имеет хорошие показатели безопасности, в том числе не оказывает негативного влияния на состояние здоровья пациенток, перенесших РГЖ;

— стандартизированные препараты ЦР (такие, как CR BNO 1055) — безопасная и эффективная альтернатива менопаузальной гормональной терапии.

Старший научный сотрудник отделения эндокринологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» Ольга Алексеевна Ефименко представила доклад «Латентная гиперпролактинемия и репродуктивное здоровье».

— Спорадическая ГПЛ в лютеиновой фазе цикла — распространенное явление, которое часто регистрируют у здоровых женщин.



Одной из главных причин такого повышения уровня пролактина (ПРЛ) является стресс. В последнее время ученые уделяют особое внимание хроническому стрессу как фактору, способному приводить к стойким нарушениям гормонального гомеостаза, что реализуется через ГПЛ и приводит к развитию заболеваний репродуктивной сферы. ГПЛ вызывает менструальные и генеративные нарушения более чем в 25-30% случаев и является главной причиной развития многих доброкачественных заболеваний матки и ГЖ.

Таким образом, стресс в современной жизни является «каплей, разрушающей здоровье не интенсивностью, а частотой падения».

Современная женщина находится в состоянии хронической активации системы стресс-ответ, что связано с урбанизацией, работой в условиях дефицита времени, высокой конкуренции и подавления эмоций, гиподинамией, недостатком сна, плохим питанием, лавинообразным развитием новых технологий, загрязнением окружающей среды.

Тем не менее было бы неправильным считать стресс «абсолютным злом» – важно понимать, что с физиологической точки зрения ГПЛ, вызванная стрессом, является защитным ответом репродуктивной женской системы, направленным на угнетение фертильности. ГПЛ ингибирует синтез и высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона из гипоталамуса, снижает чувствительность гипоталамуса к эстрогену, а также рецепторов гипофиза к ГнРГ, ингибируя синтез гонадотропин-стероидов, уменьшает чувствительность яичников к экзогенным гонадотропинам, снижает секрецию прогестерона желтым телом, вызывая ранний лютеолиз.

Одной из наиболее частых причин ГПЛ органического характера являются микропролактиномы. В разные возрастные периоды жизни женщины, от менархе до менопаузы, ГПЛ органического генеза является причиной преждевременного телархе, задержки начала первого менструального цикла, олигоменореи (нерегулярных менструаций) в подростковом возрасте, предменструального синдрома, мастопатии, нарушения менструального цикла, бесплодия в репродуктивном возрасте, климактерического синдрома в периоде перименопаузы.

Среди последних достижений в области изучения физиологии ПРЛ следует выделить открытие кисспейронов, имеющих рецепторы ПРЛ. Исследования на животных показали, что высокие уровни ПРЛ обуславливают уменьшение секреции кисспептина и приводят к гипогонадотропному состоянию.

Кроме того, кис-1-нейроны дугообразного ядра гипоталамуса активируют α -рецепторы для эстрогена и тормозятся эстрадиолом, циркулирующим с кровью. В отсутствие эстрадиола кис-1-нейроны высокоактивны, что обуславливает усиленную секрецию гонадолиберина/гонадотропинов. При повышении концентрации эстрадиола уменьшается активность кис-1-нейронов, что приводит к снижению секреции гонадолиберина и гонадотропинов.

К повышению уровня ПРЛ наиболее чувствительна ГЖ, что клинически проявляется масталгией и мастодинией, которые по отношению к менструальному циклу бывают двух видов: циклические (преимущественно дисгормональные) и нециклические (преимущественно воспалительной этиологии). Нециклическая боль в одной ГЖ требует обследования (УЗИ или маммографии) и срочной консультации маммолога.

Нециклическая масталгия редко связана с РГЖ (особенно при отсутствии уплотнений) и не требует проведения биопсии. Циклическая масталгия связана с менструальным циклом, часто билатеральна, обычно гормонозависимая, сочетается с дисгормональными заболеваниями ГЖ (ДЗГЖ), рассматривается как фактор риска развития РГЖ, при этом применение комбинированных оральных контрацептивов может увеличивать болевые ощущения.

При определении тактики ведения пациенток с ДЗГЖ необходимо подчеркнуть чрезвычайно важную роль согласованного взаимодействия

врачей разных специальностей и указать, что именно гинеколог совместно с онкологом формируют представление о патогенезе ДЗГЖ у конкретной пациентки и выбирают схему терапии. Следует отметить, что согласно современным принципам считается неприемлемым простое наблюдение пациенток с ДЗГЖ с периодическим УЗИ и маммографическим контролем. В обязательном порядке должны проводиться курсы комплексной патогенетической терапии, направленные на стабилизацию гормонального и иммунного гомеостаза. Ввиду особой роли в патогенезе развития ДЗГЖ повышения уровня ПРЛ, носящего латентный характер, которое обычно наблюдается в ночное время или одновременно, основные усилия врача должны быть направлены на нормализацию его секреции.

В нашей клинике с этой целью широко применяются средства растительного происхождения, обладающие селективным

рецептормодулирующим действием. Одним из наиболее часто используемых нами фитопрепаратов для лечения масталгии, мастодинии и ДЗГЖ является Мастодинон, в состав которого входит специальный экстракт *Agnus castus* – BNO 1095, стандартизированный по содержанию циклических BNO – дитерпенов, обладающих допаминергической активностью.

Возможность применения лекарственных средств негормонального действия особенно актуальна для украинских женщин с ДЗГЖ, учитывая традиционно настороженное отношение к гормональным препаратам. Эффективность Мастодинона доказана в ряде исследований (W. Wuttke, 2010, Т. Татарчук, 2012). Чрезвычайно важные данные с точки зрения перспектив клинического использования препарата при лечении пациенток с ДЗГЖ получены в результате экспериментальных исследований, в которых показано положительное влияние *Agnus castus* на

процессы пролиферации и дифференцировки эпителия ГЖ (W. Wuttke, 2010).

Препарат Мастодинон, обладающий допаминергическим действием и мягко снижающий уровень ПРЛ, способствует обратному развитию патологических процессов в ГЖ и уменьшению выраженности болевого синдрома. Кроме того, компоненты Мастодинона обеспечивают как эстрогенрецептормодулирующий эффект, так и коррекцию содержания половых стероидов и гонадотропных гормонов.

Таким образом, Мастодинон благодаря мягкому допаминергическому действию и доказанному положительному влиянию на ткани ГЖ является препаратом первого выбора для улучшения функционирования репродуктивной системы путем нормализации уровня ПРЛ в сыворотке крови.

Подготовила **Наталья Карпенко**





Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®




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

Розкриваючи силу рослин

Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагрудання і болючість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. 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.

Мастодинон®. Краплі оральні. Р.п. № UA/6239/01/01 від 28.04.12. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.п. № UA/6239/02/01 від 26.07.13. **Виробник:** Біонорика (Німеччина).
ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

ТРАНЕКСАМ

транексамова кислота

Профілактика та лікування кровотечі

Коли важливий результат

Photo © Dr. Martin Oeggerli/Visuals Unlimited/Corbis/FotoChannels



Ця інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Назва лікарського засобу: ТРАНЕКСАМ. Характеристика лікарського засобу: таблетки, вкриті оболонкою; розчин для ін'єкцій. Лікувальні властивості: інгібітор фібрinolізу. Код АТС: B02A A02. Побічна дія: при застосуванні препарату може виникати алергічні реакції (висип, свербіж, кропив'янка), диспепсичні явища, (анорексія, нудота, блювання, печія, діарея), запаморочення, слабкість, сонливість, тахікардія, біль у грудній клітині. Артеріальна гіпотензія (при швидкому внутрішньовенному введенні), порушення кольорового зору, нечіткість зору, тромбоз або тромбоемболія (ризик розвитку мінімальний). Лікарський засіб має протипоказання.

Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Зберігати в місцях, що недоступні дітям.

Виробник: *таблетки* ЗАТ «Мир-Фарм», р. п. № UA/7884/01/01, видане МОЗ України.

STADA
C I S

Транексамовая кислота в лечении аномальных маточных кровотечений

На сегодняшний день аномальные маточные кровотечения (АМК) не представляют собой прямой угрозы для жизни женщины. Однако данная патология является одной из самых сложных проблем современной гинекологии. Достаточно вспомнить тот факт, что совсем недавно в Великобритании пациенткам репродуктивного возраста с маточным кровотечением, не связанным с патологией матки, проводили экстирпацию матки, трактуя такое состояние как рефрактерную меноррагию.

«Аномальные маточные кровотечения» — это новый термин, который пришел на смену термину «дисфункциональные маточные кровотечения» и был принят на XIX Всемирном конгрессе акушерства и гинекологии FIGO (г. Кейптаун, 2009). Под ним подразумевают маточное кровотечение, не отвечающее параметрам нормальной менструации женщины репродуктивного возраста.

На XX Всемирном конгрессе FIGO, прошедшем в Риме, все причины АМК были разделены на две большие группы:

1. PALM (связанные с патологией матки);
2. COEIN (не связанные с патологией матки).

Названия представляют собой аббревиатуру основных возможных причин маточных кровотечений:

- P — polyp (полип) — вырост в полости матки;
- A — adenomyosis (аденомиоз) — эндометриоз матки;
- L — leiomyoma (леиомиома) — опухоль мышечного слоя матки миома, которая может расти как внутри полости матки, так и снаружи;
- M — malignancy (малигнизация) — перерождение опухоли в рак матки;
- C — coagulopathy (коагулопатия) — нарушение свертывания крови;
- O — ovulatory dysfunction (овуляторная дисфункция) — все нарушения процесса созревания яйцеклетки, такие, например, как ановуляция (несозревание яйцеклетки);
- E — endometrial (эндометриальное) — воспаление внутреннего слоя матки (эндометрит);
- I — iatrogenic (ятрогенное) — связанное с приемом любых лекарственных препаратов;
- N — not yet classified — еще не классифицировано.

Компоненты группы PALM относятся к отдельным (структурным) объективным причинам, которые могут быть оценены с помощью методов визуализации и/или гистопатологии, тогда как группа категории COEIN включает причины, не поддающиеся объективизации (не структурные).

Таким образом, АМК наблюдаются у пациенток с органическими изменениями матки (25%) и у женщин с функциональными расстройствами в системе гипоталамус-гипофиз-яичники.

Проблема АМК занимает одно из лидирующих мест в современной гинекологической клинике. Согласно статистике до 65% женщин репродуктивного возраста обращаются за медицинской помощью по поводу чрезмерных менструальных кровотечений, а каждая десятая из всех гинекологических консультаций связана именно с метроррагиями (Н. Fernandez, 2007). По данным мировой литературы, сегодня метроррагией страдают от 12 до 30% представительниц всей женской популяции [1-4]. Согласно статистическим данным министерства здравоохранения США в этой стране выполняется 650 тыс. гистерэктомий на общую сумму 1,5 млрд долларов, каждая вторая из которых — по показаниям АМК.

Однако наибольшую важность в практической деятельности, как в лечении, так и в профилактике рецидивов, представляют кровотечения, связанные с дисфункцией яичников. Практическое значение представляет разделение АМК на овуляторные и ановуляторные.

Наибольшая частота маточных кровотечений отмечена в ближайшие 5-10 лет после наступления менархе и за 5-10 лет до предстоящей менопаузы.

В патогенезе АМК существенное значение имеет уменьшение уровня прогестерона. Его роль связана со стабилизацией клеточных мембран. Под воздействием прогестерона на внутриклеточных мембранах удерживаются ферменты лизиса, содержащиеся в предменструальном секреторном эндометрии, стимулируется органоспецифическая транскрипция и экспрессия тканевого фактора. Последний, в свою очередь, не только участвует в процессах децидуализации и ангиогенеза

в эндометрии, но также стимулирует и коагуляцию во время месячных.

Известно, что, помимо гормональной дисфункции, причиной маточных кровотечений являются также локальные эндометриальные факторы — эндокринные, гемостазиологические, сосудистые, иммунные. Какими бы ни были патогенетические механизмы АМК, их конечным этапом является нарушение регулярного тотального отторжения функционального слоя эндометрия как вследствие системных (гормональная дисфункция), так и местных механизмов. Существенную роль в развитии кровотечения играет эндометриальный гемостаз, который представляет собой сбалансированный процесс между агрегацией тромбоцитов, вазоконстрикцией, формированием тромбоцитарного тромба, образованием фибрина — с одной стороны, и фибринолизом, вазодилатацией и регенерацией ткани — с другой.

Основными целями терапии АМК являются:

1. Остановка кровотечения — гемостаз.
2. Профилактика рецидивов:
 - восстановление нормальной работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы;
 - возобновление овуляции;
 - восполнение дефицита половых стероидных гормонов.

На сегодня гемостаз осуществляется как посредством консервативных мероприятий, так и оперативным путем.

Медикаментозный гемостаз целесообразно проводить преимущественно женщинам раннего и активного репродуктивного возраста, которые не относятся к группе риска по развитию гиперпролиферативных процессов эндометрия, а также пациенткам, у которых гистероскопия или диагностическое выскабливание проводилось не более трех месяцев назад и при этом не были выявлены патологические изменения в эндометрии.

Среди медикаментозных методов гемостаза для лечения АМК с доказанной эффективностью следует отметить антифибринолитические препараты, к которым относится препарат транексамовой кислоты Транексам компании STADA. Применение Транексама особенно популярно в детской гинекологии, где стараются избегать гормональных методов гемостаза.

Первое рандомизированное контролируемое исследование, изучающее возможности лечения АМК средствами, влияющими на свертывание крови, было проведено в 1995 г. J. Preston и соавт. Были обследованы 46 женщин, у которых менструальные кровотечения протекали тяжело (что было объективно подтверждено с помощью щелочногематинового метода), а цикл был регулярным. 21 пациентка получала прогестаген (норэтистерон) по 5 мг 2 раза в день с 19-го по 26-й день в течение двух циклов; 25 женщин — транексамовую кислоту (по 1 г 4 раза в день с 1-го по 4-й день цикла в течение двух циклов). Результаты испытаний указали на неэффективность норэтистерона. У пациенток, получавших транексамовую кислоту, потеря крови снизилась на 45% — со 175 мл (средний объем) до 97 мл.

Авторы делают вывод, что антифибринолитический препарат транексамовая кислота является безопасным и эффективным средством при лечении меноррагии. Опасение осложнений в виде тромбозов во время терапии транексамовой кислотой необоснованно: в Скандинавии с конца 60-х годов 238 тыс. женщин прошли такое лечение; за период свыше 19 лет не было отмечено повышения частоты тромбозных осложнений по сравнению с обычным уровнем среди женщин того же возраста.

Следующее испытание было проведено J. Vonnag и соавт. в 1996 г. В данном исследовании сравнивались эффективность и приемлемость этамзилата, мефенамовой кислоты и транексамовой кислоты при лечении меноррагии.

Терапия проводилась с 1-го дня менструации на протяжении пяти дней в течение трех последовательных менструальных периодов. Участницы были разделены на три группы. I группа включала 27 пациенток, которые ежедневно принимали этамзилат 500 мг в шесть приемов, II группу составили 23 женщины, которые почасово принимали мефенамовую кислоту в восемь приемов по 500 мг, III группа (26 пациенток) принимала транексамовую кислоту по 1 г шестикратно ежедневно.

Во время исследования изучались менструальные кровопотери в трех контрольных менструальных периодах и трех менструальных периодах во время лечения; продолжительность кровотечения; потеря крови; возникновение дисменореи и нежелательные события. Результаты проведенного испытания показали, что этамзилат не снижает среднюю менструальную кровопотерю, тогда как мефенамовая кислота уменьшает кровопотерю на 20% (средняя кровопотеря 186 мл до лечения, 148 мл во время терапии), а транексамовая кислота — на 54% (средняя кровопотеря 164 мл до лечения, 75 мл во время терапии). Авторы исследования приходят к выводам, что применение транексамовой кислоты во время менструации является безопасным и высокоэффективным средством для лечения чрезмерного кровотечения, а пациенткам с дисфункциональными маточными кровотечениями следует предлагать применение транексамовой кислоты до принятия решения о хирургической остановке кровотечения.

Nita K. Pa и соавт. (2012) провели исследование, целью которого было сравнить эффекты транексамовой кислоты и этамзилата на качество жизни у женщин с меноррагией (n=50). Все участницы были разделены на две группы: в I группе (n=25) была назначена транексамовая кислота, во II (n=25) — этамзилат.

Пациентки I группы ежедневно получали транексамовую кислоту в дозе 500 мг шесть раз. Исследуемые II группы принимали этамзилат в дозе 500 мг в том же режиме.

Обе группы имели сравнимые исходные условия и демографические характеристики.

Результаты исследования показали, что как транексамовая кислота, так и этамзилат улучшили качество жизни у женщин с меноррагией.

Тем не менее после трех циклов лечения общий средний балл согласно специальному опроснику, изучающему качество жизни, был выше в группе транексамовой кислоты по сравнению с группой этамзилата (21 мс 17), что дало основание утверждать о большей ее эффективности в улучшении качества жизни у пациенток с меноррагией.

Coulter A. и соавт. провели обзор испытаний лекарственных препаратов и практики назначений по терапии меноррагии в условиях лечебных учреждений первичного звена. В перечень изучаемых препаратов вошли также этамзилат (500 мг) и транексамовая кислота (1 г, 12 г и 24 г). Анализировались результаты исследований у женщин, страдающих меноррагией.

В обзор были включены только рандомизированные испытания. Использовались следующие типы дизайна исследований: перекрестные, двойные слепые, плацебо-контролируемые и испытания с использованием двух плацебо. Половина испытаний не контролировалась плацебо.

Электронный поиск осуществлялся в электронных базах данных Medline и Embase. Проведен поиск терминов: «меноррагия», «кровопотеря при менструации» и «дисфункциональное маточное кровотечение».

Результаты обзора показали, что процентные снижения объема кровопотери при применении транексамовой кислоты составили 46,7 (95% ДИ 45,0-46,7), мефенамовой кислоты 29,0 (95% ДИ 27,9-30,2), диклофенака 26,9 (95% ДИ 23,2-30,6), напроксена 26,4 (95% ДИ 24,6-28,3), ибупрофена 16,2 (95% ДИ 13,6-18,7), этамзилата 13,1 (95% ДИ 10,9-5,3), норэтистерона -3,6 (95% ДИ от -6,1 до -1,1).

Литература

1. De Ligniers B. Endometrial effect of progesterone versus progestins. The Menopause at the Millennium / B. de Ligniers. London — New York — 2000. — 720 p.
2. Thompson J.R. Analysis of menstrual bleeding dairy data. Hormone replacement therapy and the endometrium / J.R. Thompson — Farook Al-Azzawi, USA. — 2001. — 172 p.
3. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Маточные кровотечения: этиология, патогенез, морфологическая диагностика / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец // С-Пб.: Грааль. — 2000. — 250 с.
4. Побединский Н.М. Стероидные рецепторы нормального эндометрия / Н.М. Побединский, О.И. Балтуцкая, А.И. Омеляненко // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 3. — С. 5-8.

Подготовила **Наталья Карпенко**



Современные подходы к профилактике преждевременных родов, неонатальной заболеваемости и смертности при урогенитальных инфекциях во время беременности

Среди инфекционных заболеваний женских половых органов доля вульвовагинитов составляет 24-36%.

Ряд таких предрасполагающих факторов, как длительная, нерациональная антибиотикотерапия, применение кортикостероидов, цитостатиков, использование пероральных контрацептивов, наличие тяжелых инфекционных заболеваний, эндокринных нарушений, а также иммунодефицитных состояний, приводят к росту частоты случаев вульвовагинального кандидоза. Распространенность вульвовагинальных кандидозов возрастает также в период беременности. Нарушение физиологического баланса микрофлоры женских половых органов и превалирование патогенных микроорганизмов, которое лежит в основе данной патологии, может увеличивать риск прерывания беременности или преждевременных родов. В период с 1980 по 1996 г. было проведено исследование среди более 38 тыс. матерей, посвященное роли противогрибкового препарата клотримазол в профилактике преждевременных родов. В ходе исследования использовались данные Венгерской программы по надзору за врожденными аномалиями (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, HCCSCA).

Клотримазол — первое производное имидазола, с помощью которого удалось добиться прогресса в лечении грибковых заболеваний. В Венгрии клотримазол для местного применения является одним из наиболее часто используемых препаратов во время беременности, поскольку в этот период возрастает заболеваемость вульвовагинальным кандидозом. В ходе анализа данных HCCSCA за период 1980-1992 гг. не было зафиксировано тератогенного действия при местном применении клотримазола. В действительности после терапии клотримазолом во время беременности отмечалось снижение риска развития крипторхизма у новорожденных. При этом повышенный риск крипторхизма наблюдался у новорожденных мальчиков с низкой массой тела при рождении и/или более коротким гестационным возрастом. На основании вышеуказанных данных авторы исследования сформулировали гипотезу, которую можно выразить в трех положениях:

1. Преждевременные роды могут быть связаны с кандидозом.
2. Терапия клотримазолом может предотвратить преждевременные роды.
3. Такая взаимосвязь может объяснять снижение риска крипторхизма, ассоциированного с преждевременными родами после лечения клотримазолом.

Эта гипотеза соответствовала результатам анализа показателей контрольной группы (без врожденных дефектов) программы HCCSCA. Тем не менее появилась необходимость выяснить механизм нового аспекта терапии клотримазолом. Расширенные данные программы HCCSCA за период 1980-1996 гг. говорили о целесообразности более подробного анализа потенциальных искажающих факторов и оценки возможного взаимодействия клотримазола с другими препаратами, в частности с метронидазолом.

Для программы HCCSCA были отобраны клинические случаи морфологических врожденных дефектов из Венгерского реестра врожденных аномалий. В качестве контрольной группы для каждого клинического случая использовались данные близнецов без врожденных дефектов из Национального реестра новорожденных Центральной статистической службы. Контрольная группа была отобрана в соответствии с полом, сроком рождения ребенка и местом проживания родителей пациентов с врожденными дефектами. В исследовании представлены данные одного новорожденного от многоплодной беременности. Поскольку врожденные дефекты могут приводить к раннему более выраженному изменению гестационного возраста и/или массы тела при рождении, чем клотримазол, в ходе исследования оценивалась исключительно контрольная группа новорожденных. Информация о воздействии препарата и сопутствующих факторах получена из трех источников:

1. Родители новорожденных из контрольной группы получили опросники с инструкциями, а также списки препаратов и заболеваний. С помощью опросников была собрана

информация о возможных искажающих факторах (прием других препаратов, осложнения беременности, заболевания матери во время беременности на соответствующих сроках). С целью стандартизации ответов матерей попросили использовать списки препаратов и заболеваний как памятку во время заполнения опросника. Среднее время возврата опросника составило 5,2 мес после окончания беременности, при ограничении в 3-12 мес. Процент ответов от матерей с правильными адресами проживания составил 82,6%.

2. Матерей также попросили выслать журнал пренатального ухода (включая сведения о препаратах, назначенных акушерками), выписку из истории родов (в том числе масса тела при рождении и гестационный возраст), а также все остальные медицинские записи, касающиеся беременности. Журналы пренатального ухода были получены от 93,8% респондентов контрольной группы.

3. В рамках валидационного исследования участковые медсестры посетили и опросили 200 семей, которые не принимали участия в основном опросе (0,5% от контрольной группы).

Оценка роли препарата в профилактике преждевременных родов проведена следующими подходами:

- три различных источника информации: проспективные данные из медицинской документации, ретроспективные сведения из опросников и согласующиеся показатели из медицинской документации и опросников;
- метод лечения: монотерапия клотримазолом или комбинированное лечение;
- лекарственная форма препарата: вагинальные таблетки (Канестен 100 мг) или крем (содержащий 200 мг клотримазола в 20 г крема);
- дозировка препарата;
- продолжительность терапии клотримазолом;
- гестационный возраст новорожденного рассчитывался с первого дня последнего менструального цикла, в то время как начало лечения клотримазолом оценивалось в соответствии с месяцем беременности;
- причина назначения клотримазола (например, вульвовагинальный кандидоз);
- осложнения во время беременности;
- сопутствующие факторы: возраст матери, порядок рождения, социально-экономический статус и семейное положение родителей, заболевания матери, прием других медицинских препаратов, низкая масса тела при рождении с учетом распространенности преждевременных родов;
- масса тела при рождении, гестационный возраст, а также распространенность низкой массы тела (<2500 г) и преждевременных родов (<37 нед или <259 дней) как первичные конечные точки.

Из 38 151 матерей 3077 (8,1%) получали терапию клотримазолом. За период исследования в Венгрии в общей сложности состоялись 2 млн 146 тыс. 574 родов. Таким образом, репрезентативная выборка исследования составила 1,8% от общего количества родов

в Венгрии. В большинстве случаев использовалась комбинация вагинальных таблеток и крема, поэтому эти два терапевтических подхода оценивались совместно. Большинству пациенток назначались вагинальные таблетки 200 мг на ночь в течение 3 дней или 100 мг на ночь в течение 6 дней, а также крем клотримазол 2 раза в день при раздражении вульвы. Средняя продолжительность терапии составила 4 дня. Данные о применении клотримазола основаны на медицинских записях 55,9% беременных женщин. Из 3077 женщин, получавших лечение, у 527 применяли монотерапию без дополнительных препаратов. Одновременное использование таких поддерживающих средств, как витамины, кальций и железо, не учитывалось.

Средний возраст и порядок рождения были несколько ниже у женщин, получавших терапию, так как доля женщин, рожавших впервые, и женщин в возрасте 20-29 лет была выше в данной группе. Авторы исследования отметили, что среди пациенток, у которых применяли лечение, количество женщин, работающих по профессии и занимающих менеджерские должности, было выше.

Среди острых заболеваний в исследуемой группе наблюдался только повышенный уровень острых инфекционных заболеваний мочевыводящих путей и половых органов. Вульвовагинальные кандидозы и вульвовагиниты были схожими в обеих группах. Аутоимунные заболевания встречались редко, в то время как случаев иммунодефицита зафиксировано не было.

Симптомы угрозы прерывания беременности и преждевременных родов по данным журналов пренатальной помощи или выписок из историй родов чаще встречались в группе, получавшей терапию (20,4 vs 16,6%).

Другие противогрибковые препараты или кортикостероиды редко использовались в обеих группах. В группе, получавшей лечение, чаще использовались антибиотики. Большинство других препаратов применялись для терапии угрозы прерывания беременности и преждевременных родов.

В обеих группах отмечалось некоторое преобладание новорожденных мужского пола. Такой результат характерен для программы HCCSCA, в связи с более высокой распространенностью врожденных дефектов среди мальчиков. Значительных отличий в количестве близнецов в обеих группах не отмечалось. Средняя масса тела детей, рожденных от матерей, получавших терапию клотримазолом во время беременности, существенно увеличилась (на 49 г). Средний гестационный возраст детей исследуемой группы также достоверно повысился (на 0,2 нед).

Чаще всего клотримазол использовался на пятом (16,0%), третьем (15,0%) и четвертом (15,0%) месяце беременности, а реже

всего — на первом (2,6%), втором (6,9%) и последнем (5,9%).

В группе, пациенткам которой назначали клотримазол при вульвовагинальном кандидозе, отмечалось более выраженное увеличение гестационного возраста (на 0,6 нед), что привело к снижению числа преждевременных родов на 64%. Аналогичная, но менее очевидная тенденция (34%) имела место в группе, где применяли клотримазол при неуточненных генитальных инфекциях.

В заключение был проведен анализ влияния комбинаций различных препаратов на гестационный возраст и вес новорожденных. Для сравнения влияния терапевтических подходов как образец использовалась группа женщин без урогенитальных инфекций, которые не получали противомикробной терапии. Наиболее высокие показатели гестационного возраста и веса при рождении наблюдались после монотерапии клотримазолом, наиболее низкие — после использования метронидазола и других противомикробных препаратов без клотримазола. Такой результат также подтверждался значительным снижением распространенности преждевременных родов. Так, количество преждевременных родов снизилось на 30% среди женщин, которым назначали монотерапию клотримазолом, по сравнению с пациентками без урогенитальных инфекций, которые не получали противомикробные препараты.

Результаты настоящего исследования подтвердили предыдущие данные о снижении количества преждевременных родов после местной терапии вульвовагинальных инфекций с использованием клотримазола во время беременности.

Программа HCCSCA продемонстрировала следующие преимущества:

- крупный массив данных национального масштаба, в том числе 3077 детей без врожденных дефектов, которые родились от матерей, получавших лечение клотримазолом во время беременности;
- однородность популяции в расовом отношении;
- терапия клотримазолом была зафиксирована в медицинской документации 56% женщин;
- наличие доступа к данным о сопутствующих факторах;
- данные о гестационном возрасте и массе тела новорожденных получены из медицинской документации.

Скрининг ЗППП, проводимый перед зачатием среди женщин, которые планировали беременность, показал высокую распространенность (около 40%) вагинозов и вагинитов. В роли возбудителей наиболее часто выступали грибы рода *Candida*, в основном *C. albicans* (19,8%), хламидии (16,6%) и *Trichomonas vaginalis* (15,5%). При этом у многих женщин наблюдались смешанные инфекции. Такая распространенность *Candida* соответствовала результатам предыдущих исследований, так как бессимптомная грибковая колонизация среди небеременных женщин составляет в среднем 10-25% (Mendling W.V., 1995). Во время беременности распространенность грибковой колонизации возрастает примерно до 30% при отсутствии значительного роста видимых проявлений грибковых инфекций. Однако в связи с гиподиагностикой (лабораторная диагностика проводилась только у некоторой части женщин), доля зафиксированных вульвовагинальных кандидозов в настоящем исследовании оказалась ниже, чем ожидалось. Таким образом, 61,4% женщин получили терапию клотримазолом в связи с урогенитальными заболеваниями/инфекциями

без упоминання кандидоза в медичинській документації.

Грибкові уrogenитальні інфекції у жінок, як правило, викликаються грибами роду *Candida*. Спреди факультативних патогенів, які призводять до розвитку кандидозів, найбільш важливу роль грають *C. albicans* (около 80%) і *C. glabrata* (около 10%).

На пути грибкових мікроорганізмів стоїть три захисних бар'єра, які перешкоджають інфікуванню. Епітелій влагалища грає роль механічного бар'єра. Вагінальна мікрофлора протидіє колонізації патогенними мікроорганізмами. Клітинний і гуморальний імунітет також грають роль захисного бар'єра, незважаючи на те, що колонізація епітелію грибами роду *Candida* викликає поверхню інфекцію без суттєвої інвазії антигенів. Використання протизачаточних препаратів, антибіотиків, імунідефіцитних станів і цукровий діабет збільшують ймовірність розвитку вульвовагінальних кандидозів, що враховувалося в час дослідження.

Основним механізмом дії клотримазолу проти грибкових мікроорганізмів є інгібування ферментативної конверсії ланостеріну в ергостерин, важливий компонент клітинної стінки гриба. Дефект клітинної стінки призводить до втрати низькомолекулярних компонентів клітини. Клотримазол високо ефективний проти грибкових мікроорганізмів, але слабо абсорбується слизовими оболонками і шкірою (около 3-10% діючої речовини абсорбується після інтравагінального введення). Крім того, клотримазол швидко метаболізується в печінці і виводиться з організму з калом і сечею, в зв'язі з чим концентрація речовини в сироватці крові, як правило, нижче межі виявлення. Відповідно до загальноприйнятого висновку, грибкова інфекція в відміння від бактеріальної не піднімається вище цервікального каналу і, відповідно, не призводить до вторинних патологій (амніоніт, внутрішньоматочні інфекції плода) і розвитку спонтанних преждевременних родов. Тем не менше в деяких клінічних випадках *Candida* були виявлені в матці.

Серед вагітних жінок має місце висока поширеність бактеріальних вагінозів (Kurki T. et al., 1992). Інфекція розвивається при витесненні нормальної вагінальної флори патогенною *Gardnerella vaginalis*, анаэробами і *Mycoplasma hominis* (Rosenstein I.J. et al., 1996). Патогенні мікроорганізми призводять до запальної реакції оболонок плода, що викликає хориоамніоніт, який в свою чергу запускає каскад подій, кульмінацією яких стають преждевременні роди (Hillier S.L. et al., 1995). Велика частина мікроорганізмів, що населяють амніотичну рідину і плаценту, потрапляє туди з влагалища. Ці мікробні агенти можуть індукувати преждевременне излитие околоплодных вод і/або преждевременні роди.

В ряду досліджень було продемонстровано благотворний вплив деяких протимікробних препаратів на запобігання преждевременних родов, особливо в тому випадку, якщо причиною є преждевременні разрывы мембран (Owen J. et al., 1993; McGregor J.A. et al., 1995; Mercer V.M. et al., 1997; McDonald H.M. et al., 1997). Відповідно, позитивний вплив клотримазолу на профілактику преждевременних родов може пояснюватися терапією супутніх бактеріальних інфекцій іншими препаратами. Однак в поточному дослідженні монотерапія клотримазолом призводила до зменшення поширеності

В зв'язі з існуванням достовірних доказів підвищення ризику преждевременних родов при аномальній колонізації жіночих статевих органів автори даного дослідження сформулювали нову гіпотезу превентивного ефекту клотримазолу, яка ґрунтується на тому, що цей препарат сприяє відновленню нормальної мікрофлори. В той же час крім протигрибкового дії клотримазол має антибактеріальні і антипротозойні ефекти.

преждевременних родов, хоча в даній групі пацієнтів частіше фіксувалися симптоми преждевременних родов. Таким чином, призначення клотримазолу профілактичний ефект викликають інші препарати, не підтвердилося.

Спектр дії клотримазолу розширюється на грампозитивні кокки (*Streptococcus* і *Staphylococcus*), грамотрицателі бактерії (*Proteus*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Pseudomonas*) і анаэробні бактерії (*Prevotella*, *Gardnerella vaginalis*). Крім того, клотримазол інгібує *Trichomonas vaginalis*, не викликаючи при цьому дії на нормальну мікрофлору (лактобацили).

По висновку дослідників, профілактичний ефект клотримазолу важлив з практичної точки зору, так як преждевременні роди є частим причиною неонатальної захворюваності і смертності. В час дослідження в Угорщині

наблюдалася висока частота преждевременних родов (9,3%). Якщо припустити, що около 20% вагітних жінок були піддані вульвовагінальному кандидозу, а у пацієнток, які не отримували лікування, ризик преждевременних родов зріс до 64%, терапія клотримазолом призводила до зменшення загальної поширеності преждевременних родов на 13% при очевидному позитивному впливі на рівень неонатальної захворюваності і смертності.

Висновки:

1. Результати аналізу даних НСССА підтверджують значимі можливості клотримазолу в профілактиці преждевременних родов (34-64%), які можуть пояснюватися відновленням нормальної мікрофлори жіночих статевих органів і протимікробним дією препарату.

2. Клотримазол не викликає тератогенного дії.

3. Терапевтичні підходи, засновані на використанні клотримазолу при вульвовагінальних інфекціях в час вагітності, здатні суттєво зменшити ризик пороків розвитку плода і знизити рівень неонатальної захворюваності і смертності.

Прим. ред.

Клотримазол вперше синтезований в 1967 г. компанією «Байер», яка є одним з першовідкривачів в області розробки протигрибкових препаратів. В час даного дослідження використовувався клотримазол виробництва компанії «Байер» – Канестен. На сьогоднішній день Канестен представлений на фармацевтичному ринку 90 країн світу в 36 різних формах випуску.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Ігор Кравченко**



ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен®

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ⁽¹⁾ КАНДИДОЗУ У ВАГІТНИХ

- Використовується для санації родових шляхів⁽²⁾
- Рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров'я⁽³⁾
- Більш ніж 40 років клінічного досвіду у всьому світі⁽⁴⁾

(1) 2011 European (EUST/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, Authors: Jackie Sherrard, Gilbert Donders, David White Lead editor: Jørgen Skov Jensen
(2) Інструкція до медичного застосування препарату Канестен, затверджена наказом МОЗУ №254 від 29.03.2013.
(3) World Health Organization, Guidelines for the management for the sexually transmitted infections, www.who.int/niv/pub/sti/pub6/en/Accessed 9 April 2013
(4) Phyllis R. Sawyer, R.N. Brogden, R.M. Pinder, T.M. Speight and C.S. Avery «Clotrimazole: A Review of its Antifungal Activity and Therapeutic Efficacy», Drugs 9: 424-447 (1975)

Інформація, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Віра в страхову медицину

Слово «віра» у звичній лексиці має виключно позитивне значення і неодмінно ототожнюється з чимось світлим, добрим і, звичайно, духовним. Однак під поняттям «віра» також розуміється сприйняття людиною чого-небудь (тверджень, свідчень, фактів тощо) без попередньої перевірки на основі тільки внутрішнього, суб'єктивного переконання, що не потребує більше ніяких доказів. Віра у людському суспільстві існує у вигляді тих чи інших віровчень (релігій, світоглядів, ідеологій, концепцій). З точки зору теорій, які ототожнюють буття та істину, віра – це один із способів бачення буття, а отже, й істини. Водночас віра у багатьох випадках протиставляється знанню, яке базується на всебічному вивченні та поясненні проявів буття.

Про одне із таких медичних «віровчень» під назвою «страхова медицина» як способу бачення медичного буття, а отже, й істини йтиметься у черговому дописі рубрики «Популярна вірусологія». Слід відзначити, що йдеться про універсальне медичне віровчення, в яке вірять і медичне середовище, і пацієнти ось уже 23 роки. Як і будь-яка віра, віра в страхову медицину базується на дивах. Такими дивами є чарівні зцілення хворих за рахунок коштів страхових компаній, які щедро платять ескулапам за їх зусилля, одночасно задовольняючи інтереси всіх учасників процесу: власників лікарень, лікарів, пацієнтів, уряду та страховиків.

Віра в страхову медицину є одним із поширених «вірусів» свідомості українського суспільства. Примітно, що відсутність практичних результатів від спроб запровадити будь-яку модель страхової медицини та інформація щодо діяльності страхових компаній в усіх без виключення сферах нашого життя (страхування транспортних засобів, страхування пасажирів від нещасних випадків на транспорті тощо) ніяк не позначаються на відношенні до цієї форми фінансового забезпечення медичної допомоги.

Нова медична релігія з'явилася в Україні у 1991 р. з початком різкого зменшення фінансування медичної сфери. З одного боку, її поява зумовлена нездатністю медичного істеблішменту пояснити такі бюджетні явища, як недостатність фінансування (вдвічі нижче від мінімально необхідного – 3% від внутрішнього валового продукту (ВВП) або 12% від зведеного бюджету країни, тоді як рекомендовано 6% від ВВП або 20-25% від зведеного бюджету), з іншого – зумовлена необхідністю та патерналізмом населення.

Протягом більше ніж 20 (!) років «плідної» промоції цієї диво-форми організації сфери надання медичної допомоги напрацьований довгий перелік основних та асоційованих зі страхуванням «плейотропних» ефектів, кількість яких не поступається багатьом «розкрученим» фармацевтичним брендам. Так, за даними апологетів страхової медицини, її впровадження нарешті дасть можливість користуватися перевагами ринкової економіки в медичній сфері; залучити інвестиції; підвищити заробітну плату медичним працівникам; забезпечити доступ до медичної допомоги всіх верств населення; об'єднати бюджетні і позабюджетні кошти; визначити обсяги державних гарантій медичної допомоги; посилити соціально-економічну та юридичну відповідальність установ охорони здоров'я за результати їхньої діяльності; забезпечити незалежний ефективніший контроль за діяльністю медичних закладів, якістю та ефективністю медичної допомоги і т. ін.

Розмова про страхування в медичній сфері, зокрема про її фінансове забезпечення, має починатися з відповіді на дуже просте за формулюванням, але дуже принципове за змістом питання:

«Заробляти на хворобах – добре чи погано?». У цьому місці доречно зазначити, що всі складні економічні, господарські, організаційні та інші проблеми часто є не вирішеними питаннями філософії.

Схвальна відповідь суспільством на це запитання створила модель надання медичної допомоги на засадах ринку. У цій моделі всі учасники мають суб'єктивність (економічну, юридичну), є рівноправними у стосунках, а їх діяльність спрямована на отримання прибутку. Якість надання медичної допомоги у такій моделі вирішується за допомогою конкуренції; медична допомога розуміється як медична послуга, ціни на яку формуються за законами ринку. Природа посередників, якими є страхові компанії, походить зі взаємної згоди сторін.

Важливо розуміти, що діяльність класичної страхової компанії спрямована на отримання прибутку, а ринок є середовищем, яке не передбачає існування на ньому непотрібних і неієздатних структур, – страхові компанії не існують заради себе, а контролюють узяті зобов'язання надавачів медичних послуг (як щодо медичної, так і щодо фінансової частини), одночасно відображаючи інтереси пацієнтів та уряду.

Яскравим прикладом подібної побудови стосунків у сфері надання медичної допомоги є США. Ця система має свої переваги та недоліки.

У тому випадку, коли суспільство вважає неетичним заробляти кошти на людському стражданні, модель надання медичної допомоги будується на засадах служіння. У таких країнах лікарі не конкурують за пацієнтів, як і пожежники за пожежі або правоохоронці за правопорушників. Питання якості медичної допомоги забезпечуються за допомогою державного апарату у вигляді централізованої урядової структури, яка контролює виконання покладених, а не добровільно (це важливо розуміти) взятих на себе медичних зобов'язань і тому нерідко має репресивний характер діяльності.

Яскравим прикладом такої моделі був СРСР. Очевидно, що описану модель у чистому вигляді можна спостерігати у таких країнах, як Куба або Північна Корея. Вона також має свої переваги та недоліки.

Розуміння ситуації через представлені узагальнення є важливим, але одночасно досить схематичним, невичерпним і таким, що не дає відповіді на дуже багато важливих запитань. На практиці існують проміжні та змішані форми організації медичної допомоги, що пов'язано з постійними спробами уникнути недоліків обох полярних моделей. Ці форми, власне, і становлять найбільшу проблему для України, оскільки є основою для копіювання і невичерпною базою для безкінечного деталізованого вивчення.

Для того щоб зрозуміти причини невдач запровадження медичного страхування в Україні, необхідно зрозуміти його природу, детально розглянувши



дуже важливі суспільно-політичні процеси, які відбувалися на континенті, де виникло таке явище, як страхування.

Природа страхування на прикладі Англії

Девід Грін у книзі «Повернення в громадянське суспільство» розповідає про історію товариств взаємодопомоги у Великій Британії. Ця історія починається наприкінці XVIII ст. і закінчується в 1911 р. Товариства проіснували до закінчення Другої світової війни, але їх витіснення зі сфери соціальних послуг почалося саме в 1911 р.

Товариства взаємодопомоги – це добровільні (!) об'єднання з метою надання допомоги у зв'язку з хворобою, підтримки сім'ям у разі смерті годувальника та ін. Це не страхові компанії, тобто – не прибуткові організації. Як і держава, вони мали справу з витратами своїх членів, не отримуючи доходу.

Товариства взаємодопомоги були основним механізмом «соціального захисту» у Великій Британії, породженим самоорганізацією громадянського суспільства. Вони надавали допомогу у разі хвороби своїм колегам і членам їх сімей, фінансову і практичну допомогу вдовам і сиротам.

До 1801 р. в Англії діяло приблизно 7200 товариств, до складу яких входили 648 тис. осіб (при населенні країни 9 млн). Через 2 роки тільки в Англії та Уельсі діяло вже 9672 товариства з 704 350 членами (дані доповіді в рамках підготовки «Закону про бідних»). Протягом XIX ст. чисельність товариств взаємодопомоги постійно збільшувалася.

Спочатку товариства працювали за простою схемою – всі члени сплачували однакові внески, за допомогою яких здійснювалися виплати тим, хто звернувся за допомогою. У кінці року залишок у касі порівнювався між членами об'єднання.

Розвиток товариств заклав практичні основи страхової справи. Багато товариств, почавши свою діяльність групою людей одного віку, згодом з'ясували, що їх внески не покривають витрат на лікування, які з віком збільшуються. Виникли спеціальні системи розрахунку майбутніх внесків, які тепер використовуються в страхуванні. Частина товариств дотримувалася принципу щорічного поділу залишків, це було хорошою гарантією від симуляції хвороб, інша частина намагалася знайти способи «з користю» використовувати ці кошти.

Важливо, що всі члени товариства дуже чітко усвідомлювали, звідки беруться кошти на «безкоштовне» обслуговування,

тому випадкам симуляції чи шахрайства не було місця. Члени товариств були знайомі особисто і розуміли, що використовують кошти один одного.

Держава, запровадивши систему соціального страхування, не створила нічого нового, вона скористалася зразками, розробленими товариствами взаємодопомоги.

Проте держава змінила самі основи цієї діяльності. Замість добровільних некомерційних товариств взаємодопомоги вона створила примусову систему. Важливо розуміти, що ця система дотується державою незалежно від того, чи діє через неприбуткові квазідержавні фонди чи через комерційні страхові компанії, діяльність яких спрямована на отримання прибутку (Нідерланди, Швейцарія). Це повністю змінило мотивацію її учасників.

Слід відзначити, що процесам націоналізації чинився опір. Великий магістр Манчестерського ордена підмайстрів, виступаючи на щорічному з'їзді у 1909 р., говорив: «Держава може змусити людину брати участь у системі страхування, але такий примус не зробить його ані обережним, ані бережливим, ані добрим громадянином».

Проте негативна реакція товариств взаємодопомоги не зупинила уряд. Закон про національну систему соціального страхування був прийнятий у 1911 р. Зазіханнями уряду негайно скористалися групи тиску – перш за все Британська медична асоціація, профспілки медиків і страховики (!), об'єднані в лобістську структуру з промовистою назвою «Синдикат». Ці групи були незадоволені конкуренцією з боку товариств взаємодопомоги, лікарі – «контролем непрофесіоналів» над своєю діяльністю. Суспільства того часу слідували нормам загального права, одна з яких свідчить, що ніхто не може бути суддею у своїй справі. Тож конфлікти з лікарями суспільства вирішували шляхом третейського суду. Організації лікарів вважали, що тільки вони самі повинні залагоджувати суперечки.

Однак неправильно було б вважати, що причиною занепаду товариств взаємодопомоги був конфлікт у площинах: «пацієнт – лікар» чи «товариство взаємодопомоги – страхова компанія». Націоналізація інституцій громадянського суспільства відбулася внаслідок гуманізації стосунків, яка проявилася в намаганні держави як форми організації суспільного життя та інституції, покликаної задовольнити загальний суспільний інтерес, забезпечити маргінальні та малоуспішні верстви населення мінімальним рівнем медичної допомоги, що, власне, є абсолютною нормальним. Проте важливо розуміти,

що інститут взаємодопомоги був створений прогресивною частиною суспільства, здатною до самоорганізації. В основі самоорганізації велике значення має не лише усвідомлення власного інтересу, що є також важливим, а й довіра, котра в свою чергу виходить із ціннісних орієнтирів людини, головною серед яких є чесність.

Завершальний етап націоналізації товариств взаємодопомоги відбувся у повоєнній Європі і мав наслідком створення звичних нам систем охорони здоров'я – держава взяла на себе зобов'язання повністю або частково компенсувати витрати на медичні послуги, вартість яких була створена не в кабінетах чиновників, а ринком.

Також важливо розуміти, що незважаючи на всі процеси націоналізації та одержавлення медичної сфери, лікарі в Європі залишаються суб'єктами ринку. Однак було б несправедливим не відмітити, що з метою обмеження фінансових потреб медиків держава активно втручається у ціноутворення на ринку медичних послуг, що зумовлено його специфікою, – ціна на послугу встановлюється не лише класичним співвідношенням попиту та пропозиції, але й «експлуатацією» безвиході та неознаності пацієнта. Політика державного регулювання спрямована на зменшення сум відшкодувань та зниження рівня інфляції в медичній сфері. Проте націоналізація товариств взаємодопомоги мала суттєві економічні наслідки. Прийняття урядами таких важливих зобов'язань, як соціальне страхування, призвело до інфляційної політики. Так, за даними експерта Інституту Катона (США) Майкла Теннера, інфляційні процеси властиві не лише американській медицині, а практично всім європейським країнам. Наприклад, у Німеччині витрати на охорону здоров'я до 2020 р. мають усі шанси досягти 30% від ВВП, якщо ситуацію не вдасться змінити.

Таким чином, приблизно з середини ХХ ст. держава стала обов'язковим учасником процесу надання медичної допомоги, проявляючи свою суб'єктивність через концентрацію бюджетних коштів та ведення власної медичної політики. Компенсацію витрат на медичне обслуговування держава здійснює через посередників: або через квазідержавні інститути, якими є фонди (фонд загальнообов'язкового державного соціального медичного страхування – ЗДСМС), або через страхові компанії, діяльність яких спрямована на отримання прибутку. Посередники виконують консультативно-контролюючу функцію, одночасно намагаючись захистити інтереси як пацієнтів, так і розпорядників фінансових ресурсів.

Страхування в Росії

Не залишалась осторонь розвитку процесів медичного страхування і Російська імперія, інтерес до якої пов'язаний з входженням до її складу України.

Запровадження положень медичного страхування в Росії відбувалося в рамках розвитку соціального законодавства. У Російській імперії система медичного страхування населення була наслідком проведення реформ щодо захисту працівників вугільних підприємств, що розпочалися в 1861 р., коли при гірничих заводах були створені допоміжні каси, завданнями яких були видача додаткових коштів у разі непрацездатності та виплата пенсій робітникам і членам їх сімей.

За наказом самодержця (починаючи з 1866 р.), набуває розвитку система захисту соціальних прав працівників заводів, яка включала положення про медичне страхування населення. Так,

у 1903 р. прийнято Закон «Про винагороди громадян, які постраждали внаслідок нещасного випадку, робітників і службовців, а рівно членів їх сімей на підприємствах фабрично-заводської, гірничої та гірничозаводської промисловості». Цей нормативний акт передбачав відповідальність роботодавця за неналежні умови праці та встановлював виплати робітнику і членам його сім'ї у разі виникнення нещасного випадку на виробництві. Система страхування базувалася на цьому нормативному акті до 1912 р., коли було прийнято окремий Закон «Про страхування робітників від нещасних випадків», який розширив права працівників, закріпивши обов'язок кожного, хто працює за наймом, застрахуватися від нещасних випадків, тобто відбулося розширення прав через закріплення обов'язків.

Дві культури страхування

Принципово різна природа розвитку медичного забезпечення стала причиною принципово різної культури ставлення громадянина до громадських коштів. Людина, вихована у російсько-радянській традиції, сприймає їх (у нашому випадку кошти фонду страховика) не як власні, а такі, що надійшли від суб'єкта експлуатації. І не важливо, чи ним вважається держава чи приватний власник підприємства, – поведінка громадянина підсвідомо спрямовуватиметься на максимальне «освоєння» ресурсів шляхом імітації страхових випадків. Ситуація ускладнюється тим, що за останні два десятиріччя в Україні вихована нова якість страховиків, які вважають фінансові ресурси своїми власними, а громадян – особами, які «за замовчуванням» призначені наповнювати бюджет компанії або фонду.

Взаємна повага і довіра страховика і страхувальника можливі лише завдяки наявності державного примусу. Надзвичайно важливим показником такої «взаємовигідної» співпраці є ключовий індикатор якості роботи страхових компаній – рівень виплат. За еталон цього показника не випадково беруть середнє значення рівня виплат для Великої Британії (67%) як країни з високорозвиненим страховим ринком та стандартами. Обсяг страхових виплат характеризує ступінь виконання страховими компаніями своїх зобов'язань перед клієнтами, а також умови страхування, зокрема методіку визначення збитку.

Яскравим прикладом вітчизняної моделі страхування може бути особисте страхування від нещасних випадків на транспорті, де у 2011 р. чисті страхові премії становили 139,9 млн грн, а чисті страхові виплати – лише 4,2 млн грн (рівень виплат – 3%).

Медичне страхування характеризується найвищим рівнем чистих страхових виплат, але в Україні воно має інші межі – рівень виплат може коливатися від 40 до 101%.

Що стосується добровільного цивільно-правового страхування, то в нашій країні воно є неможливим у принципі, оскільки пересічний громадянин не розуміє, що страхування не є інвестицією або капіталовкладенням, а є жертвою на користь особи, яка постраждала (захворіла). Нерозуміння цієї простої істини зумовлює поведінку застрахованої особи, спрямовану на бодай часткове повернення «інвестованих» коштів шляхом імітації страхового випадку, що юридично є кримінальною дією і називається шахрайством. Слід відзначити, що шахрайство в Україні – це візитна картка будь-якого

страхування. Джерелом цивільно-правового страхування є інсайтери страхового ринку, які «відмивають» кошти через неіснуючі страхові випадки.

ЗДСМС

У контексті обговорюваної проблеми окремо необхідно зупинитися на довгоочікуваному ЗДСМС. Тільки за останні 10 років в Україні було підготовлено більше 10 законопроектів щодо обов'язкового медичного страхування. Головною причиною недостатньої підтримки їх у парламенті, незважаючи на різні думки експертів, є відсутність джерела фінансування. З інформаційно-просвітницькою метою в цьому аспекті можна повідомити, що країна має чи не найвище в світі податкове навантаження на фонд оплати праці, яке «гармонійно» поєднується з високим рівнем тінізації економіки. Принагідно слід зауважити, що за період бурхливих дискусій навколо ЗДСМС це навантаження буквально за кілька останніх років збільшилося з 41 до 51%. Не дивлячись на це, апологети страхової медицини вперто намагаються підвищити це навантаження як мінімум ще на 5%, що дасть можливість збільшити консолідований медичний бюджет приблизно на 50%, $\frac{3}{4}$ якого становлять витрати на заробітну плату.

Для прикладу можна навести розрахунки фінансово-економічного обґрунтування до одного із проектів Закону України «Про загальнообов'язкове державне соціальне медичне страхування», поданого до Верховної Ради України 18.12.2007 р. Л. Григорович та співавт., у якому зазначено, що 5% додаткового навантаження на фонд заробітної плати забезпечать надходження у розмірі 13,6 млрд грн (консолідований бюджет на охорону здоров'я у 2007 р. становив 30 млрд грн).

Зростання асигнувань приблизно на 14 млрд грн (майже на 50%) давало можливість збільшити забезпечення стаціонарного хворого з 5,7 грн (3 грн – на харчування, 2,7 грн – на медикаменти) до 21,86 грн. Підвищення заробітної плати медичним працівникам навіть теоретично не передбачалося.

Для повного розуміння ситуації варто нагадати, що в структурі податкового навантаження на фонд оплати праці 35,2% (33,2% платить роботодавець, 2% – сам працівник) становить податкова ставка нарахування обов'язкового збору на заробітну плату, яка є головним джерелом поповнення вже створеної аналогічної квазідержавної структури – Пенсійного фонду України. Будучи чи не найбільш у світі, цей податок не виконує свого основного завдання щодо забезпечення надходження до Пенсійного фонду, дефіцит якого щороку сягає більше 20 млрд грн і компенсується з бюджету країни.

У цій ситуації важливо розуміти, що запровадження ЗДСМС відбувається в рамках імітації діяльності з усвідомленням його безперспективності абсолютно всіма фахівцями, задіяними у цьому процесі. Проте виникає обґрунтована підозра щодо розуміння цим вузьким колом осіб того факту, що бюджетна медицина – це різновид страхової медицини, її, так би мовити, соціалістичний варіант.

Цей недолік є наслідком нерозуміння того, що будь-яка модель організації медичної допомоги будується на солідарному принципі: бідний лікується за рахунок багатого, а хворий – за рахунок здорового. Бюджетна медицина, успадкована Україною від СРСР, є нічим іншим як способом реалізації принципу солідаризму. Цей принцип є обов'язковим в організації моделі охорони здоров'я, і його структурне відображення (бюджетна медицина, комерційні страхові компанії, квазідержавні

фонди, лікарняні каси тощо) залежить від багатьох видимих і прихованих ціннісних орієнтирів суспільства.

Головною проблемою української медицини є не форма реалізації принципу солідаризму, а його спотворення – багатий лікується за рахунок бідного, умовно хворі – за рахунок справді хворих та ін. Це вихолощення дуже чітко прослідковується при спробах організації страхової моделі в так званих пілотних регіонах, де фактично особи, які володіють дефіцитним соціальним ресурсом (владними повноваженнями, соціальним становищем, зв'язками, фінансами), намагаються організувати своє лікування та/або збагачення за рахунок бідних та хворих. У їхніх «страхових» компаніях кількість застрахованих осіб дорівнює кількості страхових випадків, а страховий випадок супроводжується не страховою виплатою, а страховим внеском.

Висновки

Цілком очевидно, що недостатність ресурсів є і залишатиметься головною причиною пошуку джерел фінансового забезпечення. У зв'язку з нездатністю називати речі своїми іменами пошук коштів для задовільного функціонування системи охорони здоров'я в Україні відбуватиметься під різними гаслами, головним з яких залишатиметься дієвість страхової медицини. Принциповим є зміна якості розуміння проблем, які так чи інакше пов'язані з фінансуванням медичної сфери.

Передусім необхідно зрозуміти, що страхування як явище є продуктом ринку і свободи. Незважаючи на процеси націоналізації, які відбулися в першій половині ХХ ст., страхування й нині залишається тісно пов'язаним з ринком, тому серйозно говорити про нього в Україні можна буде після появи ринку медичних послуг. Спроби створити ринок і конкуренцію в державній бюджетній сфері в умовах державної монополії без вирішення питання власності можна залишити без коментарів.

Дуже важливо усвідомити, що страхування є продуктом культури добрих і порядних громадян і потребує повної довіри, чесності, прозорості та не існує в країнах з тіньовою економікою та корумпованою судовою системою. Держава, в принципі, не здатна створити страхування, це можуть зробити виключно громадяни і виключно добровільно. Те, що існує в Україні під ширмою страхування (Фонд соціального страхування від тимчасової втрати працездатності і т. ін.), і те, що створювалося в Росії з 1861 р., фактично не є страхуванням, а державним соціальним забезпеченням, яке є своєрідною компенсацією роботодавця (держави) за «експлуатацію людини людиною».

Не менш важливо враховувати, що всі спроби покращення організації та фінансового забезпечення сфери надання медичної допомоги відбуваються на корупційному ґрунті, тому апіорі реалізовуватимуться як корупційні схеми, а всі зусилля, які докладаються у цьому напрямі, слід розцінювати як розширення корупційної бази.

Україна на відміну від Західної Європи протягом останніх 150 років мала державно-адміністративну форму організації системи надання медичної допомоги із суворим державним контролем, що суттєво впливатиме на її подальший розвиток. Нині у фінансуванні сфери надання медичної допомоги на порядку денному стоять дві головні проблеми, які вирішуються в рамках змісту, а не форми: це повернення до принципу солідаризму та забезпечення мінімально необхідного надходження ресурсів.

Підготував **Анатолій Якименко**



Превентивная терапия при операциях в гинекологии

Во избежание возможных осложнений и в связи с отсутствием условий для выполнения повсеместных специальных бактериологических, иммунологических и молекулярных исследований на флору в практике врача акушера-гинеколога должно широко использоваться превентивная терапия. На сегодняшний день доказано, что отсутствие патологического агента в нижних отделах мочеполовой системы женщины, подтвержденное бактериологическими методами исследования, не исключает наличия такового в верхних отделах репродуктивного тракта женщин.

Хотя экстирпация и надвлагалищная ампутация матки относятся к условно чистым операциям, они сопровождаются развитием ятрогенной инфекции в 6-23% случаев. Значительно выше частота микробной контаминации и послеоперационных осложнений в группах риска (при наличии таких факторов, как опухоли, пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, вагинальные инфекции). Рациональное периоперационное применение антибиотиков в оперативной гинекологии значительно уменьшает риск послеоперационных инфекционных осложнений, в том числе раневой инфекции, абсцессов в малом тазу и лихорадки. Однако во многих гинекологических отделениях сформировались и укоренились неверные представления, не соответствующие современному взгляду на решение проблемы антибиотикопрофилактики. Сегодня под антибиотикопрофилактикой подразумевают не профилактический курс антибиотиков после операции, а периоперационное их назначение, т.е. одно-, двух-, трехразовое применение препаратов до операции, во время ее проведения и сразу после нее.

Нами было показано, что решающими для развития послеоперационной инфекции являются первые 3 ч от момента попадания бактерий в рану. Применение антибиотиков по истечении этого времени является запоздалым. Не оправдано профилактическое введение антибиотиков задолго до операции, поскольку они не обеспечивают полную предоперационную деконтаминацию, а риск появления антибиотикорезистентных микроорганизмов существенно возрастает. Следует учитывать, что проведение курса антибактериальной терапии в течение месяца до операции требует назначения более сильного антибактериального препарата интраоперационно (например, данный фактор иногда является определяющим при выборе цефалоспоринов третьего поколения вместо цефалоспоринов второго поколения). При осуществлении антибиотикопрофилактики важно достигать необходимых концентраций антибиотика в тканях до момента их возможной микробной контаминации и поддерживать этот уровень в течение всей операции и нескольких часов после оперативного вмешательства. Назначение антибиотика более чем за 2-3 ч до операции или спустя 3 ч после нее сопряжено с большим риском развития инфекции (3,8 и 3,3% соответственно), чем его периоперационное введение. При неэффективности антибиотикопрофилактики, наличии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) после операции проводят адекватную антибиотикотерапию в течение 5-7 дней.

При выборе антибактериального препарата для профилактики следует учитывать его эффективность в отношении потенциальных экзогенных и эндогенных возбудителей бактериальных осложнений, его переносимость. Основным методом введения лекарственных средств является внутривенный.

Фармакокинетика антибактериального препарата определяет длительность создания эффективной концентрации его в крови. Препараты с коротким периодом полувыведения необходимо назначать повторно каждые 2-3 ч в течение оперативного вмешательства. При более длительных операциях такие лекарственные средства не применяют. Серьезным фактором, определяющим эффективность антибиотикопрофилактики, является время назначения препарата.

Бактерицидная концентрация антибактериального препарата в тканях операционной раны должна сохраняться в течение всей длительности операции, вплоть до момента наложения швов. Проводимая антибиотикопрофилактика должна предупреждать развитие двух типов инфекционных осложнений: во-первых, раневую инфекцию, в основном обусловленную возбудителем грамположительной флоры кожных покровов (преимущественно золотистый и эпидермальный стафилококки, которые являются причиной воспаления подкожной клетчатки у 70-90% больных); во-вторых, инфекцию с локализацией бактериального воспаления в других органах и тканях, непосредственно связанных и не связанных с местом оперативного вмешательства (вызываемую обычно грамотрицательными бактериями и анаэробными микроорганизмами). В настоящее время послеоперационные осложнения обусловлены полимикробным спектром возбудителей с преобладанием условно-патогенной флоры, определяемой и в полости гениталий здоровых женщин.

Анаэробные микроорганизмы определяются в 65-100% случаев при гнойных заболеваниях органов малого таза у женщин. При этом анаэробы (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Prevotella bivia*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Fusobacterium*, *Clostridium*; факультативные бактерии: коагулазо-негативный стафилококк, *Escherichia coli*, *Streptococcus* группы В, *Streptococcus* негемолитический и фекальный) встречаются в ассоциациях с *Gardnerella vaginalis*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*. При развитии эндометритов, сальпингитов, tuboовариальных абсцессов, пиоваров и других заболеваний тазовых органов разновидность ассоциаций и ассоциантов заметно варьирует.

Доминирующую роль в развитии гнойно-деструктивных процессов в настоящее время играют неспорообразующие (неклостридиальные) анаэробы — *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* и др., в то время как удельный вес грамположительных спорообразующих палочек рода *Clostridium* не превышает 5%.

Требования, предъявляемые к оптимальному антибиотику для профилактики, следующие:

- активность в отношении основных возбудителей послеоперационных осложнений, препарат должен хорошо проникать в ткани — зоны риска инфицирования и плохо связываться с белками плазмы;
- период полувыведения антибиотика после однократного введения должен быть достаточным для поддержания бактерицидной концентрации в крови и тканях на протяжении всей операции;
- антибиотик должен быть малотоксичным;
- препарат не должен взаимодействовать со средствами, использованными при анестезии, особенно с миорелаксантами;
- он не должен вызывать быстрого развития резистентности патогенных микроорганизмов, препарат должен быть оптимальным с позиции «стоимость/эффективность».

Нет сомнений, что при выборе препарата для лечения ВЗОМТ класс фторхинолонов остается по-прежнему актуальным. Фторхинолоны характеризуются широким антимикробным спектром действия с преимущественной антибактериальной активностью,

бактерицидным типом действия, фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность, хорошее проникновение в органы, ткани, биологические жидкости и в клетки макроорганизма.

Антибиотики этой группы обладают широким антимикробным спектром, высокой активностью против основных возбудителей, встречающихся в акушерско-гинекологической практике: грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, микобактерий, микоплазмы, хламидий, риккетсий, боррелий. Они оказывают системное действие при генерализованных инфекциях. Их оптимальная фармакокинетика обеспечивает не только высокие бактерицидные, но и необходимые терапевтические концентрации препаратов в органах и различных средах организма.

Отмечается хорошее проникновение фторхинолонов в ткани желудочно-кишечного тракта, мочеполовых и дыхательных путей, почки, синовиальную жидкость, где концентрации составляют более 150% по отношению к сывороточным. Показатель проникновения фторхинолонов в мокроту, кожу, мышцы, матку, воспалительную жидкость и слюну составляет 50-70%, а в спинномозговую жидкость, жир и ткани глаза — менее 50%. Современные фторхинолоны хорошо проникают в различные клетки людей (полиморфно-ядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги), где их концентрации в 2-12 раз превышают внеклеточные концентрации.

Хорошее проникновение фторхинолонов в клетки макроорганизма имеет важное значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией микробов. Важным фактором в лечении ряда инфекционных болезней, передаваемых половым путем, является действие фторхинолонов на микроорганизмы, устойчивые к препаратам других классов, высокая активность в отношении микроорганизмов с внутриклеточной локализацией, длительный постантибиотический эффект. Хорошие фармакокинетические свойства фторхинолонов (быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта, длительное пребывание в организме, значительное проникновение в органы, ткани и клетки, элиминация почечным и внепочечным путем, большой объем распределения, низкое связывание с сывороточными белками) обеспечивают высокую эффективность этих препаратов и при применении внутрь.

Важной особенностью фторхинолонов является медленное развитие устойчивости по сравнению с другими классами антибиотиков. Фторхинолоны часто активны в отношении штаммов, устойчивых к другим классам антимикробных препаратов, в том числе и к традиционно применяющимся в урогинекологической практике.

Фторхинолоны характеризуются способностью действовать на ферменты, ответственные за изменение пространственной конфигурации бактериальной ДНК, — ДНК-гиразу (топоизомераза-2) и топоизомеразу-4. Ингибирование этих ферментов нарушает процессы роста и деления бактериальной клетки, что приводит к ее гибели. Основное направление в совершенствовании фторхинолоновых препаратов — разработка соединений с большим сродством к топоизомеразам, так как главным механизмом устойчивости микроорганизмов к фторхинолонам является

изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах и аминокислотных замен в молекулах ферментов микробов. В нашей практике фторхинолоны использовались в течение более 10 лет, при этом был получен высокий клинический эффект, удалось добиться высокого процента эрадикации возбудителей ВЗОМТ.

В силу того что практически ни один антибиотик не активен против всех возбудителей ВЗОМТ, выбор антибактериальных препаратов при этих заболеваниях сегодня основан на комбинированном применении антибиотиков с целью обеспечения перекрытия спектра всех основных, в том числе устойчивых, возбудителей. Учитывая частоту встречаемости инфекции, вызванной анаэробными микроорганизмами и полимикробной флорой, нами рекомендуется использовать комплексную терапию с применением современных антибиотиков широкого спектра действия и орнидазола, например, в качестве превентивной терапии при плановых инвазивных гинекологических вмешательствах и операциях.

Орнидазол (производное имидазола) является эффективным компонентом комплексной антипростагландинной и антианаэробной противовоспалительной терапии. Он играет важную дополнительную роль в лечении воспалительных заболеваний половых органов (ВЗПО) и ВЗОМТ, всегда, по сути, подозрительных в отношении трихомонад и анаэробов, поскольку методы их диагностики часто неадекватны. В настоящее время общепризнано, что терапия должна быть прямо направлена против аэробного и анаэробного компонентов полимикробной флоры, которую чаще всего выделяют у женщин с ВЗПО. Механизм действия орнидазола связан с нарушением структуры ДНК чувствительных к препарату микроорганизмов. Орнидазол эффективен в отношении анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides* и *Clostridium* spp., *Fusobacterium*, и анаэробных кокков, а также *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*).

Наиболее правильно в качестве превентивной терапии перед достаточно объемными операциями на органах малого таза применять орнидазол в дозе 0,5 г внутривенно капельно за 2-3 ч до начала операции в последовательном сочетании с антибиотиком широкого спектра действия. Это связано с тем, что фторхинолон используется отдельно от инфузии орнидазола во избежание нежелательных побочных эффектов. При тяжелых случаях ВЗОМТ, обширных хирургических вмешательствах на органах малого таза, отягощенном инфекционном анамнезе орнидазол целесообразно вводить внутривенно капельно каждые 12 ч по 0,5 г в течение 3-5 дней после операции. Обычно разовая доза орнидазола для взрослых и детей старше 12 лет составляет 500 мг, скорость в/в непрерывного (струйного) или капельного введения 5 мл/мин. Интервал между введениями 12 ч. Максимальная суточная доза не более 2 г.

Такой подход позволяет более чем в два раза снизить количество воспалительных и резидуальных осложнений после абортов, введений и извлечений ВМС, крио- и диатермокоагуляций эктопий шейки матки, диагностических выскабливаний, гистеросальпингографий, гидротубаций, реканализации маточных труб, эмболизации миомы матки и особенно полостных операций, выполняемых лапаротомическим, лапароскопическим или трансвагинальным доступом.

Список литературы находится в редакции.

Медицинский совет, № 7, 2012 г.

ЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИБИОТИКИ — ЭТО ИСКУССТВО



ЮРИЯ-ФАРМ

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

UA/13224/01/01 від 02.09.2013



Назоферон — надійний та безпечний засіб для профілактики і лікування грипу та ГРВІ у вагітних

В Україні щорічно на ГРВІ хворіють 10-14 млн осіб, що становить 25-30% усього населення (близько 75-90% інфекційної захворюваності у країні). Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я відзначають, що ця найпоширеніша в людській популяції група захворювань в останні роки має постійну тенденцію до збільшення. Станом на 01.04.2010 р. в Україні за даними МОЗ від ускладнень грипу померли 1128 осіб, 85 з яких вагітні жінки.

Існує близько 200 вірусів, які можуть стати причиною розвитку гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Найпоширенішими серед них є РНК-віруси — риновіруси, ековіруси, віруси Коксакі та вірус грипу. Відновлення підвищеної уваги до ГРВІ з'являється в соціумі після чергової пандемії грипу, перебіг якого має найважчі наслідки. Найбільшу загрозу ГРВІ становлять для вагітних жінок.

Частота захворювань ГРВІ серед вагітних — приблизно 3-8%. Найвищі рівні застуди відмічаються в осінньо-зимовий період (з жовтня по лютий), коли частота гострих респіраторних захворювань досягає 10% випадків на місяць. У грудні спостерігається пік захворюваності застудами — близько 18%, у разі виникнення епідемії грипу захворюваність може досягати вищих рівнів.

Вагітні жінки більш чутливі і сприйнятливі до інфекційних захворювань. Це пояснюється негативним впливом вірусної інфекції на опірність організму вагітної, що порушує функції ендокринної та імунної системи і сприяє активації латентних захворювань, у тому числі вірусно-бактеріального походження. Віруси, які проникли через плаценту, можуть викликати внутрішньоутробне інфікування, передчасне переривання вагітності, вади розвитку і загибель плоду. Крім того, вірусна інфекція сприяє підвищенню крововтрати під час пологів. У плаценті жінок, які перенесли грип, знаходять тромбоз інтервільозного простору, вогнищеві крововиливи в базальну пластинку і пуповину, які, порушуючи плацентарний кровообіг, негативно впливають на плід і новонародженого. За даними М.М. Шехтмана (2005), ГРВІ виникають у різні періоди вагітності в 356 випадках на 1000 пацієнток жіночої консультації.

Однією з причин важких ускладнень ГРВІ і смертельних випадків серед вагітних жінок є фізіологічний стан імунної системи організму. Загальна імуносупресія при вагітності пов'язана з деякими гормонами (хоріонічним гонадотропіном, прогестероном), метаболізмом, синтезом альфа-фетопротейну та іншими факторами (Mor G., 2010).

Імуносупресія при вагітності проявляється слабкою реакцією на туберкуліновий тест, тривалим загоєнням ран, зниженням бактерицидної активності плазми крові і багатьма іншими ознаками (Noonan F.P., 1979). Вагітність не викликає суттєвих змін у системі гуморального імунітету, що робить його дуже важливим для захисту від інфекцій у цей період (Jamieson D.J., 2009). Ще одна причина важкого перебігу грипу та інших респіраторних інфекцій при вагітності пов'язана з високою потребою організму матері та плода в кисні.

У 2009 р. Д.А. Тарбаєва та співавт. провели ретроспективний аналіз 135 історій пологів жінок, які перенесли ГРВІ у II триместрі (з 13-го по 28-й тиждень гестації). Вони встановили, що основними ускладненнями вагітності після ГРВІ є субкомпенсована плацентарна недостатність (49,6%), яка формує основу для розвитку ускладнень, таких як загроза переривання вагітності (14%), гіпоксія плода (49,6%). Проникнення через плацентарний бар'єр викликає тяжкі порушення з боку плода (вади розвитку, хронічне інфікування, інтоксикація та ін.). Збудники вірусних та інфекційних захворювань сприяють невиношуванню вагітності, збільшенню крововтрати в пологах. Збудники ГРВІ також активізують іншу інфекцію в організмі, що знаходиться в латентному стані, сприяють розвитку запальних захворювань внутрішніх статевих органів.

У дітей, народжених від жінок з ГРВІ в анамнезі, достовірно частіше відзначаються порушення адаптації в ранньому неонатальному періоді (57%).

У період епідемій вагітні жінки відносяться до найбільш пріоритетних груп ризику з тієї причини, що у вагітних перебіг захворювання ГРВІ частіше відбувається у важкій формі, а вибір засобів лікування вкрай обмежений. Синдром вагітних жінок при ГРВІ слід кваліфікувати як розвиток інфекційного процесу на тлі гострої

імуносупресії, коли фізіологічна імуносупресія, пов'язана з вагітністю, є фоном, на який накладається вплив вірусів на імунну систему.

Вибір лікарських засобів для лікування грипу та ГРВІ у вагітних є обмеженим, особливо мало дозволених препаратів, які володіють противірусною дією.

Етіотропна терапія ГРВІ включає відносно незначну кількість високоспецифічних противірусних препаратів, які отримали міжнародне визнання. Вони поділяються на три групи:

- блокатори М2-каналів вірусу грипу А (амантадин, римантадин);
- інгібітори функції нейрамінідази вірусу грипу типів А і В (озелтамівір, занамівір);
- інші препарати.

Однак відомо, що блокатори М2-каналів проходять через плаценту. Описано аномалії розвитку серцево-судинної системи (тетрада Фалло та ін.) у новонароджених, матері яких використовували під час вагітності амантадин. Виявлено ембріотоксичний ефект у експериментальних тварин, які отримували римантадин. Також не рекомендується застосування препаратів цієї групи при годуванні груддю, тому при вагітності вони протипоказані.

Протипоказані вагітним та жінкам у період лактації й інгібітори нейрамінідази, оскільки на сьогоднішні дані щодо застосування цих засобів при вагітності недостатньо, щоб оцінити їх тератогенну чи фетотоксичну дію.

Крім того, заборонені до застосування у вагітних імуномодулюючі препарати, такі як поліоксидоній, бендазол та метилурацил.

Небезпечною під час вагітності є й ацетилсаліцилова кислота (АСК), яка застосовується при ГРВІ як симптоматичний засіб. За даними досліджень американських учених встановлено, що прийом АСК на 80% підвищує ризик викиднів. Під впливом цього препарату збільшуються хромосомні аберації в лімфатичних клітинах (Насонова В.А., 1980), що вказує на можливість мутагенної дії саліцилатів. Препарат також гальмує біосинтез простагландинів Е і F_{2a}, які стимулюють скорочення міометрія та є пусковим механізмом пологів, що може стати причиною переносування вагітності та затяжних пологів. АСК зменшує здатність тромбоцитів до адгезії і агрегації, блокує функціональну активність вітаміну К, необхідного для активації протромбіну, проконвертину, IX і X факторів згортання крові, а також для підтримки нормальної структури судинної стінки, і може збільшити крововтрату при пологах. Ці небажані ефекти слід враховувати у I триместрі і наприкінці вагітності.

А. Jeckson і співавт. у 1948 р. описали в експерименті органотоксичну дію АСК на плід. Результати, отримані J. Saxon (1975), також свідчать, що саліцилати мають тератогенний ефект. Окрім тератогенного впливу, АСК викликає розвиток фетопатій у новонароджених. Унаслідок пригнічення агрегації тромбоцитів та функціональної активності вітаміну К у плода можуть виникати небезпечні для життя кровотечі, крововиливи у різні органи.

Одним з перспективних напрямів у лікуванні ГРВІ є застосування препаратів рекомбінантного α -інтерферону з метою терапії та профілактики грипу та ГРВІ у вагітних і матерів, що годують дітей груддю.

α -Інтерферони виявляють найбільшу ефективність у профілактиці ГРВІ. Вони виробляються В-лімфоцитами, нульовими лімфоцитами, макрофагами і підвищують ефективність розпізнання антигенів, посилюють фагоцитоз, цитолітичні функції, елімінацію збудників і антигенів.

Механізм дії α -інтерферонів відбувається через пригнічення синтезу макромолекул, що беруть участь у реплікації компонентів вірусу та утворенні повного віріона; підвищення цитотоксичного ефекту Т-кілерів та ефективності НК клітин, макрофагів, впливаючи на гуморальні чинники імунітету. Також вони ініціюють



синтез ферментів, що запобігають реплікації РНК вірусу, синтезу білків вірусу, активують ендонуклеазу, що розщеплює РНК вірусу і зумовлює його деградацію.

За даними літератури, більше ніж у 20% здорової популяції населення вироблення інтерферону є зниженим, що вимагає застосування інтерферонів як замісної терапії для профілактики й лікування сезонних епідемій ГРВІ.

Перевага застосування препарату α -інтерферон перед вакцинацією полягає в тому, що інтерферони є засобом екстреного застосування і їхня дія не залежить від штаму вірусів.

У клінічній практиці застосовують препарати рекомбінантного інтерферону, що не мають недоліку людського лейкоцитарного інтерферону — можливості передачі вірусних інфекцій (гепатиту, імунодефіциту людини), алергізації.

В Україні для лікування та профілактики ГРВІ у вагітних жінок успішно використовують препарат рекомбінантного інтерферону альфа-2b Назоферон.

Назоферон — це противірусний, імуномодулюючий та антибактеріальний засіб. Виготовляється українською компанією «Фармак» у вигляді назальних крапель та спрею. Дія Назоферону починається вже за 5-10 хвилин після застосування. За рахунок інтраназального використання Назоферон можна застосовувати без додаткових засобів та умов, що дає змогу використовувати препарат завжди вчасно та навіть одразу в аптеці після придбання, що значно пришвидшує початок лікування. Назоферон має противірусну дію, пригнічує процеси транскрипції, трансляції і реплікації, формує захисний бар'єр шляхом розвитку природної резистентності неінфікованих клітин організму до дії вірусів. Назоферон здатен утилізувати уражені вірусами клітини, тим самим припиняє вивільнення з них нових вірусних часток. Також Назоферон захищає здорові клітини від зараження їх вірусами, активуючи спеціальні системи захисту клітини. За допомогою указаних властивостей Назоферон сприяє припиненню розповсюдження вірусу організмом, локалізує процес та діє безпосередньо у вхідних воротах інфекції.

Безпека препарату Назоферон дозволяє рекомендувати його жінкам, які годують груддю, а також в акушерській практиці вагітним, оскільки особливо важливо попередити захворювання в ранньому періоді вагітності, коли плоду можуть загрозувати вади розвитку внаслідок інтоксикації організму матері. α -Інтерферон — це природний компонент імунної системи, тому є безпечним для організму.

Таким чином, Назоферон має такі властивості:

- він є безпечним противірусним препаратом для лікування і профілактики сезонних вірусних інфекцій для вагітних;
- діє на причину розвитку грипу та ГРВІ і попереджає приєднання бактеріальної інфекції;
- активує імунітет, підвищує захисні сили організму;
- при появі перших симптомів дає змогу уникнути подальшого розвитку захворювання в 80% випадків;
- інтраназальна форма введення забезпечує дію препарату Назоферон у місці первинного інфікування;
- діє вже через 5-10 хв після застосування.

Підготувала **Наталія Карпенко**



назоферон

інтерферон альфа-2b рекомбінантний

Вагітним для лікування і профілактики грипу та ГРВІ¹



Противірусний¹

Імуномодулюючий¹

Антибактеріальний¹

1

Швидкість ефекту:

дія починається вже за 5-10 хвилин після застосування²

2

Безпечність:

дозволений вагітним у 1, 2 та 3-му триместрі, а також жінкам, які годують¹

3

Зручність використання:

не потребує додаткових умов та засобів для застосування¹

Назальні краплі та спрей¹

1. Інструкція про застосування медичного імунобіологічного препарату Назоферон. 2. Кривоустов С.П. Інтраназальне використання рекомбінантного інтерферону альфа в педіатрії // Здоров'я України, 2010, №1.



Інформаційний матеріал, призначений для розміщення у спеціалізованих виданнях для лікарів та для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики

Назва: НАЗОФЕРОН®. Загальна характеристика: міжнародна непатентована назва: interferon alfa-2b. НАЗОФЕРОН® являє собою інтерферон альфа-2b рекомбінантний людини. Якісний та кількісний склад. Діюча речовина: інтерферон альфа-2b рекомбінантний людини не менше 100000 МО/мл; Допоміжні речовини: триметамол, триметамолу гідрохлорид, гіпромелоза, динатрію едетат, лізину гідро хлорид, метилпарагідроксибензоат, вода для ін'єкцій. Імунобіологічні властивості. НАЗОФЕРОН® - противірусний, антимікробний, протизапальний, імуномодельючий, антипроліферативний засіб. Побічна дія. У поодиноких випадках – висипання на шкірі.

Реєстраційне посвідчення: Назоферон краплі – №657/11-300200000 від 25.01.13; Назоферон спрей – №862/11-300200000 від 25.01.13.

Лабораторная диагностика

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

О.В. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

Прогнозирование преэклампсии: современные лабораторные возможности

Преэклампсия (ПЭ) является одним из тяжелых осложнений беременности и одной из ведущих причин преждевременных родов, материнской и перинатальной смертности. Сегодня разработана комплексная программа первого триместра, основанная на комбинации материнских факторов риска, УЗИ-данных о маточных артериях, среднем уровне артериального давления (АД) и уровнях двух биохимических маркеров: плазменного протеина А, ассоциированного с беременностью (РАРР-А), и плацентарного фактора роста (PLGF). Данный комплекс позволяет выявить 95% случаев раннего развития ПЭ при 10% ложноположительных результатов (ЛПР). В статье представлена информация о современных лабораторных возможностях прогноза риска развития ПЭ.

Повышение АД является на сегодняшний день широко распространенным явлением и актуальной темой в самых различных областях медицины. Особенно существенное клиническое значение артериальная гипертензия (АГ) приобретает во время беременности в связи с высокой частотой ее появления при данном состоянии. Известно, что гипертензивные состояния осложняют течение 9–25% всех беременностей. В этом случае повышение АД может рассматриваться и как самостоятельное заболевание, и как осложнение беременности, однако независимо от этого АГ является фактором риска как материнской, так и перинатальной заболеваемости и смертности. По данным ВОЗ, гипертензивный синдром – это вторая после эмболии причина материнской смертности, составляющая до 20–30% случаев в структуре материнской смертности. Кроме того, АГ увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты, может быть причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии, массивных коагулопатических кровотечений в результате отслойки плаценты. Именно поэтому одной из актуальных тем современного акушерства остаются вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения гипертензивных состояний во время беременности.

В зависимости от сроков появления выделяют хроническую АГ, которая характеризуется повышением АД до беременности или в первые 20 нед гестации, и гипертензию беременных, которая развивается после 20 нед. В зависимости от клиники и патогенетических механизмов выделяют гестационную гипертензию, которая характеризуется повышением АД без протеинурии и преэклампсию/эклампсию, которые характеризуются повышением АД, протеинурией и мультиорганным поражением с соответствующей клиникой. Преэклампсия – патологический синдром, который развивается во время беременности и осложняет течение 3–5% (по некоторым данным до 8%) всех беременностей, в 0,5% развивается тяжелая ПЭ. Является одной из основных причин преждевременных родов, материнской и перинатальной смертности, серьезных осложнений у беременной и ребенка. Кроме того, наличие ПЭ во время беременности увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза, что требует соответствующего наблюдения и своевременного лечения после беременности.

Этиопатогенез

Причины развития ПЭ до конца не определены, высказывается много теорий, однако одним из основных патогенетических условий развития данного синдрома является системная дисфункция эндотелия, приводящая к полиорганной недостаточности и соответствующим клиническим проявлениям. Отмечающееся увеличение частоты развития этого осложнения на современном этапе связано с увеличением частоты таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, АГ.

Клиника

Развивается ПЭ после 20 нед беременности (в редких случаях может быть более раннее начало или развитие после родоразрешения в сроки до 6 нед). Клинические проявления: АГ и протеинурия, головная боль и нарушения со стороны зрения, быстрое увеличение веса и отеки. В случае прогрессирования патологического процесса могут присоединиться судороги, развиваться HELLP-синдром (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets). ПЭ может способствовать развитию таких грозных осложнений, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, нарушение мозгового кровообращения, инсульт. Осложнения со стороны плода выражаются в задержке внутриутробного развития, развитии дистресс-синдрома, развитии поражения головного мозга, которое впоследствии проявляется клиникой церебрального паралича, эпилепсии, нарушений зрения (вплоть до слепоты), слуха (вплоть до глухоты).

ПЭ и эклампсия, как правило, развиваются на фоне уже имеющейся хронической АГ, отягощая, по разным данным, от одной до трех четвертей всех случаев хронической гипертензии. Диагностика этих состояний в таком случае будет затруднена повышенным давлением и отчасти имеющимся поражением органов-мишеней у лиц с гипертонической болезнью. Наиболее значимыми симптомами присоединения ПЭ к хронической АГ можно считать существенное нарастание величины протеинурии, резкое увеличение уровня АГ или внезапно возникшие затруднения с его контролем. Резко возникшие признаки почечной недостаточности или других органов и систем являются не только симптомами ПЭ, но и признаками неблагоприятного прогноза.

Лечение

К сожалению, лечение данного осложнения беременности не эффективно, и в случае прогрессирования процесса оправдано только срочное родоразрешение. Поэтому решение вопроса о снижении случаев развития ПЭ заключается в профилактике ее развития.

Программы прогноза риска развития ранней преэклампсии

Одной из основных задач современного акушерства является выявление беременности высокого риска как можно раньше. Своевременное определение развития ранней ПЭ (до 34 недель) позволяет предупредить такие осложнения, как преждевременные роды, перинатальная смертность, низкий вес при рождении, высокий уровень патологии у ребенка. Это позволит предпринять все необходимые меры по улучшению состояния плаценты и соответственно снижению распространенности заболевания. Основы профилактики ПЭ были заложены еще в 1979 г. Standon и Isherwood, которые заметили, что у беременных, принимающих

аспирин, ПЭ развивалась значительно реже, чем у не принимающих его. Это послужило основанием для дальнейших исследований, которые показали эффективность приема аспирина для профилактики ПЭ с 16 нед беременности. В последние годы данные исследований говорят о необходимости более раннего назначения (с 12 нед гестации) препарата для повышения эффективности профилактики.

Все это привело к необходимости поиска и выбора наиболее достоверных факторов прогноза в первом триместре беременности. На сегодня традиционным методом оценки риска является формирование среди беременных группы высокого риска на основании наличия факторов риска. В приказе МЗ Украины № 417 от 15.07.2011 (приложение 21) выделены следующие факторы риска: гипертонические эпизоды в предыдущих беременностях, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром, СКВ и другие), сахарный диабет, хроническая АГ, повышение индекса массы тела, ПЭ при беременности у матери беременной. В данных случаях для профилактики развития ПЭ регламентируется назначение аспирина (75 мг) с 16 нед беременности. Кроме перечисленных факторов риска, исследователи отмечают повышенные риски при наличии многоплодной беременности, заболеваний почек, принадлежности к афроамериканской и азиатской расе, если были использованы методы ЭКО. Однако необходимо учитывать, что, используя традиционные методы скрининга для определения риска развития ПЭ, основанные на оценке лишь данных анамнеза и клинических факторов риска, можно только в 30–36% случаев эффективно прогнозировать риск развития ПЭ. Поэтому в последние десятилетия проводились многочисленные исследования, продолжающиеся и сегодня, по поиску наиболее чувствительных и достоверных маркеров прогноза развития и наличия ПЭ, которые должны быть простыми, быстрыми, доступными с ранних сроков беременности, неинвазивными и достоверными.

Большое количество различных биохимических маркеров были исследованы для прогноза ПЭ (более 70). Однако только два из них – плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (РАРР-А) и плацентарный фактор роста (PLGF) – оказались наиболее чувствительными и достоверными, они эффективно увеличивают чувствительность имеющегося комплекса прогностических факторов: с 59% при использовании материнских факторов и доплеровского определения индекса пульсации маточных артерий до 93% при 5% ЛПР в случае совместного использования данных материнских факторов, уровня АД, УЗИ и уровней показателей биохимических маркеров.

Плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (РАРР-А) – это металлопротеиназа, которая синтезируется синцитиотрофобластом плаценты и обеспечивает митогенную функцию инсулиноподобного фактора роста (ИФР) благодаря расщеплению комплексов, в которых ИФР соединен со связывающими его белками, которые ограничивают его функциональную активность. В условиях низких уровней РАРР-А, ИФР не может обеспечить адекватный рост и развитие плаценты.