



Гінекологія

Акушерство

Репродуктологія

№ 4 (28)
грудень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 89326



Член-корреспондент
НАМН України

Татьяна Татарчук

**Еволюция лечебно-
диагностической тактики
при синдроме вагинальных
выделений**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медицинских наук,
профессор

Юлия Давыдова

**Заболевания крови
и беременность: роль
и основные задачи
акушера-гинеколога**

Читайте на сторінці **5**



Кандидат медицинских наук

Алиса Лиманская

**Геморрой и беременность:
вопросы и ответы**

Читайте на сторінці **14**



Доктор медицинских наук,
профессор

Ирина Князькова

**Ожирение у женщин
в период менопаузы**

Читайте на сторінці **37**



Доктор медицины,
доктор наук

Дайэн Фаррар

**Гипергликемия
во время беременности:
распространенность,
последствия и проблемы
в лечении**

Читайте на сторінці **22**

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

Утрожестан[®]

Один прогестерон на всю вагітність

**Препарат вибору* для успішної імплантації
та збереження вагітності протягом усього
періоду¹⁻⁸**

**Одна лікарська форма – два шляхи
введення: капсули для вагінального та
перорального застосування 100 та 200 мг**



* Для жінок групи ризику.

1. Utrogestan[®] CCDS Monograph. 2. Інструкція про медичне застосування лікарського засобу Утрожестан[®] PC UA/2651 /01 /01 и UA/2651/01/02 от 23.09.2013. 3. Fatemi 2007. 4. Palagiano A. et al. Ann NY Acad Sci 2004; 1034: 200-210. 5. Haas DM and Ramsey PS Cochrane Database Syst Rev. 2008, issue 2. Art. №CD 003511. 6. Di Renzo GC et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med 2011. 7. Профилактика невынашивания и ПР в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках XVI Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека, Берлин, 18-25 марта 2015 года. 8. FIGO Committee report. Best practice in maternal-fetal medicine. International journal of Gynecology and Obstetrics 128 (2015), 80-82.

УТРОЖЕСТАН[®]
Оригінальний мікронізований прогестерон
**Один прогестерон
на всю вагітність**



Свобода від інфекцій[#]



1 2 3⁺ курс лікування
бактеріального вагінозу

[#] - в рамках інструкції для медичного застосування препарату Далацин вагінальні супозиторії
⁺ - супозиторії Далацину мають інший вигляд

ДАЛАЦИН[®]
оригінальний кліндаміцин

ДАЛАЦИН (кліндаміцин) супозиторії піхові по 100 мг у одному супозиторії; по 3 супозиторії у ламінованій фользі (стрипі) з 1 аплікатором у картонній коробці. Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання до застосування. Лікування бактеріального вагінозу. Спосіб застосування та дози. 1 супозиторій інтравагінально, перед сном, протягом 3 днів після. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини, ліносаміцину або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Далацин також протипоказаний пацієнтам, які мають у анамнезі коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. Побічні ефекти. Грибкові інфекції та інфекції, спричинені кандидами, головний біль, біль у животі, діарея, нудота, блювання, свербіж (не в місці застосування), висипання, біль у боці, піелонефрит, дизурія, вульвовагінальний кандидоз, вульвовагінальний біль, вульвовагінальні порушення, вагінальні інфекції, вагінальні виділення, порушення менструального циклу, біль у місці застосування, свербіж (у місці застосування), місцевий набряк, біль, лихоманка, псевдомембранозний коліт (явище, характерне для всього класу антибактеріальних засобів). Особливості застосування. Перед або одразу після початку застосування препарату Далацин може виникнути необхідність у проведенні лабораторного аналізу на наявність інших збудників інфекцій, включаючи *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* та гонококи. Застосування препарату Далацин може призвести до надмірного росту нечутливих до препарату мікроорганізмів, зокрема дріжджів. Під час або після застосування антимікробних засобів можуть виникати симптоми, що вказують на псевдомембранозний коліт. Вплив препарату Далацин на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами відсутній або є незначним. Рекомендється з обережністю призначати Далацин пацієнтам із запальними захворюваннями кишечника, такими як хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт. Застосування впродовж 1 триместру вагітності не рекомендується, оскільки відсутні відповідні

добрі контрольовані дослідження щодо застосування препарату вагітним жінкам протягом цього періоду. За даними клінічних досліджень застосування препарату Далацин у лікарській формі для вагінального застосування жінкам протягом II триместру вагітності та системне застосування кліндаміцину фосфату впродовж II та III триместрів не призводило до розвитку вроджених аномалій. Далацин можна застосовувати у II та III триместрах вагітності тільки у разі явної необхідності. У період вагітності рекомендується вводити вагінальні супозиторії без використання аплікатора. Невідомо, чи проникає Далацин у грудне молоко після вагінального застосування. Необхідно розглянути можливість припинити годування груддю або перервати/утриматися від терапії препаратом Далацин, враховуючи перевагу грудного вигодовування для дитини та користь лікування для матері. Безпека та ефективність застосування препарату Далацин у формі вагінальних супозиторіїв у дітей, пацієнтів віком від 65 років, пацієнтів з порушенням функції нирок не встановлені. Як і при будь-яких вагінальних інфекціях, статеві контакти в період застосування препарату Далацин у формі вагінальних супозиторіїв не рекомендовані. Основа вагінальних супозиторіїв може послаблювати міцність латексних презервативів та протизаплідних діафрагм. Не рекомендується застосовувати такі засоби впродовж 72 годин після лікування препаратом, оскільки їх протизаплідна ефективність та захисні властивості від захворювань, що передаються статевим шляхом, можуть бути знижені. У період застосування препарату Далацин у формі вагінальних супозиторіїв не рекомендується використання інших виробів, призначених для інтравагінального введення (такі як тампони, засоби для спринцювання). Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Інформація про сумісне застосування з іншими препаратами для інтравагінального введення відсутня. Не рекомендується використовувати презервативи з латексу впродовж лікування препаратом Далацин у формі вагінальних супозиторіїв. При системному застосуванні кліндаміцину фосфат має властивості нейром'язового блокатора, що може посилити дію

інших нейром'язових блокаторів. Тому його слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають такі засоби (див. розд. Інст. для заст. «Передозування» та «Фармакокінетика»). Фармакологічні властивості: Кліндаміцин В лінозамідний антибіотик, що пригнічує синтез білків бактерій, діючи на бактеріальні рибосоми. Кліндаміцин може діяти бактерицидно або бактеріостатично, що залежить від чутливості мікроорганізму та концентрації антибіотика. Умови відпуску: За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/11124/01/01 від 25.09.15 г. Наказ МОЗ України № 468 від 27.07.2015 р.; зі змінами, що внесені Наказом МОЗ України № 203 від 02.03.2017 р.

За додатковою інформацією звертайтеся у:
Представництво "Пфайзер Експорт Бі.Ві." в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амурська, 12.
Тел. (044) 391-60-50.

WUKDAL0217056



T. Haahr, H.O. Elbaek, R.J. Laursen, B. Alsbjerg, J.S. Jensen, P. Humaidan, Дания

Лечение нарушений микробиома влагалища перед использованием метода переноса замороженных эмбрионов

Краткий обзор длительной терапевтической эффективности оральных форм клиндамицина

Аномальный вагинальный микробиом (АВМ) или бактериальный вагиноз (БВ) могут крайне негативно сказаться на репродуктивных результатах в клинике экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Тем не менее перед тем как перейти к рандомизированным контролируемым исследованиям, целью которых будет изучение основных причин неудачи ЭКО и влияния патогенной микрофлоры на его результат, в первую очередь необходимо определить наиболее рациональную тактику лечения АВМ. На сегодняшний день применение большинства антибактериальных средств, в частности метронидазола, характеризуется слабым эффектом или полным отсутствием такового в отношении биопленок, образуемых патогенной микрофлорой, в том числе и при АВМ. Исходя из этого, особого внимания для дальнейших исследований заслуживает клиндамицин. В данной статье впервые будет рассмотрена длительная терапевтическая эффективность антибиотикотерапии клиндамицином при АВМ в клинике ЭКО с целью оценки влияния лечения на репродуктивные результаты.

На протяжении последних двух-трех десятилетий подходы к диагностике БВ основывались на критериях Амсея (рН >4,5, патологические вагинальные выделения, неприятный запах, наличие бактериальных клеток возбудителя в вагинальных мазках) либо на различных методах оценки результатов анализа вагинальных мазков, окрашенных по Граму, к которым относятся шкала Nugent и критерии Ison-Hay (Amsel et al., 1983; Nugent et al., 1991; Ison and Hay, 2002). На сегодняшний день молекулярные техники лабораторного анализа, направленные на выявление специфических возбудителей, таких как *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, являются более точными и информативными методами диагностики в сравнении с методикой окрашивания по Граму. К преимуществам метода молекулярного анализа также следует отнести высокую специфичность, меньшие затраты времени на проведение и, что немаловажно, возможность конкретной постановки диагноза «да/нет» (Menard et al., 2010; Dancu et al., 2013). Тем не менее количественный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР, кПЦР) или методы секвенирования не так часто используются в клинической практике ЭКО, поскольку отсутствует единое мнение о применении данных методик при АВМ в сравнении с БВ. К тому же, с одной стороны, влияние АВМ на результат ЭКО еще недостаточно изучено, с другой — БВ хоть и считается фактором риска прерывания беременности и преждевременных родов, но доказать клинический эффект лечения БВ в отношении снижения риска акушерских осложнений не представляется возможным (Hay et al., 1994; Ralph et al., 1999; Donders et al., 2000; Haahr et al., 2016). Как следствие, скрининг БВ проводится редко, а его лечение является только симптоматическим, поэтому частота выявляемости данной патологии составляет всего 20% от числа всех случаев заболевания (Koumans et al., 2007). Учитывая то, что нарушения при БВ и АВМ во многом схожи, можно прийти к выводу, что стандартные схемы лечения (метронидазол и клиндамицин) первого также могут быть наиболее рациональным решением в лечении второго. Тем не менее не стоит забывать о низкой терапевтической эффективности метронидазола в отношении ликвидации основных возбудителей БВ, особенно в случае наличия биопленок, что неоднократно было доказано в исследованиях *in vivo* и *in vitro* (Nagaraja, 2008; Swidsinski et al., 2008). Таким образом, для изучения влияния лечения АВМ на исход ЭКО в рандомизированных клинических исследованиях вполне очевидным является выбор клиндамицина. Кроме того, как нам известно, на сегодняшний день не существует достоверных опубликованных данных о каком-либо влиянии длительного терапевтического эффекта антибиотикотерапии клиндамицином на репродуктивные результаты в клинике ЭКО у пациенток с диагностированным АВМ.

Клинический случай

В данном клиническом случае мы рассмотрим пример первого применения методики переноса замороженных эмбрионов у пары с двумя предшествующими неудачами свежих циклов ЭКО. Пациентка, 39 лет, имеет ребенка от предыдущего партнера от естественного зачатия, рожденного вследствие неосложненной беременности. В анамнезе пациентки с нынешним партнером зарегистрированы случаи самопроизвольного аборта (не подтвержден данными ультразвукового исследования), несостоявшегося выкидыша и самопроизвольного аборта на поздних сроках гестации (22-я неделя; трисомия 16-й пары хромосом). Все случаи потери беременности произошли после естественного зачатия. Индекс массы тела — 21 кг/м², не курит, злоупотребление алкоголем отрицает. Ранее пациентке был поставлен диагноз «микседема», заболевание успешно контролируется курсом лечения левотриаксоном в дозе 100 мкг/сут на протяжении

всего исследования. У мужа нормальное качество семени, хромосомных отклонений у пары по результатам скринингового обследования выявлено не было.

При обследовании рН влагалища составил 4, по оценке результатов влагалищного мазка по шкале Nugent влагалищная флора — без нарушений. Тем не менее при кПЦР-анализе было подтверждено наличие числа бактерий *G. vaginalis* выше порога нормы, наличие инфицирования штаммом *A. vaginae* отмечено не было. Пациентке назначено лечение пероральными формами клиндамицина в дозе 300 мг 2 р/сутки на протяжении 7 дней. К тому же она была проинструктирована самостоятельно производить забор мазков из влагалища при помощи самосборных вувовоагинальных тампонов. Следующий мазок в клинике был взят в день переноса эмбрионов для оценки эффективности краткосрочного курса лечения через 8 дней после последнего приема клиндамицина. Анализ длительного терапевтического эффекта был осуществлен через 4 мес. За все время лечения и вплоть до последующей консультации в клинике пациентка не сообщала о каких-либо нежелательных побочных явлениях.

В итоге нами была отмечена высокая терапевтическая эффективность пероральных форм клиндамицина как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе, которая проявлялась в быстрой эрадикации возбудителя *G. vaginalis* и отсутствии признаков реинфекции. По данным молекулярного лабораторного анализа, инвазия штаммом *Candida* spp. на протяжении всего периода исследования отмечена не была. Во время исследования мы обратили особое внимание на то, что антибактериальная терапия клиндамицином не оказывала какого-либо значимого негативного влияния на штамм лактобацилл — *Lactobacillus crispatus*.

Наряду с антибактериальной терапией пациентка также проходила курс гормональной терапии (аппликации пластыря, содержащего экзогенный эстроген, в дозе 100 мкг в 1-й день стимуляции овуляции, с последующим увеличением дозы до 400 мкг) для стимуляции роста эндометрия перед проведением переноса замороженных эмбрионов. Был осуществлен перенос blastocysts 4BV от второй стимуляции, однако по данным анализа уровня хорионического гормона человека (ХГЧ) наступление беременности на 14-й день после переноса эмбриона так и не было зарегистрировано. Предположительно, основной причиной неудачи ЭКО была анеуплоидия, поскольку, как известно, у женщин в возрасте около 40 лет euploidy составляют менее 40% от числа всех эмбрионов (Frasasiak et al., 2014). В итоге третья стимуляция овуляции с целью минимизировать пул ооцитов проводилась уже с применением короткого протокола с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона, в результате которой было извлечено 7 ооцитов и получена одна blastocysta 6BV для криоконсервации. В день стимуляции был выполнен повторный анализ на наличие *G. vaginalis*, который оказался отрицательным. К сожалению, повторная попытка переноса замороженного эмбриона уже с 6BV blastocystой также не увенчалась успехом, а ХГЧ-тест также был отрицательным на 14-й день после применения данной методики ЭКО. Несмотря на хорошие показатели эффективности антибактериальной терапии, мы все же придерживаемся мнения, что наиболее вероятной причиной репродуктивной неудачи являлась анеуплоидия.

Обзор данных литературы и обсуждение результатов исследования

Выбор нами клиндамицина в качестве основного исследуемого антибактериального средства при АВМ основывается на данных множества клинических исследований. Как было показано в недавних клинических рекомендациях по лечению БВ во время беременности (Haahr et al., 2016), эффективная антибактериальная терапия БВ

с применением клиндамицина играет огромную роль в благоприятном исходе беременности.

Выбор таблетированной формы данного антибактериального средства был обусловлен тем, что пероральное применение, в отличие от внутривагинального, характеризуется более высокой системной концентрацией антибактериального агента в крови пациенток. И, что особенно важно, пероральные формы клиндамицина позволяют обеспечить более высокую концентрацию и в эндометрии, на поверхности которого, как правило, отмечается образование биопленок штаммом *G. vaginalis* (Levinson et al., 2005; Swidsinski et al., 2013).

В то же время применение клиндамицина имеет и определенные недостатки, к которым относится высокая антибактериальная восприимчивость *Lactobacillus* spp., в сравнении с метронидазолом. Минимальная антимикробная концентрация клиндамицина, при которой происходит угнетение около 90% штамма микроорганизмов (MIC₉₀) для *L. crispatus*, составляет <4 мкг/мл (Melkumyan et al., 2015; Petrina et al., 2016). Учитывая это, неожиданностью для нас стало отсутствие каких-либо негативных эффектов в отношении жизнедеятельности штамма *L. crispatus* во время исследования. Одним из объяснений этого наблюдения может быть более высокий, чем обычно, MIC конкретного штамма *L. crispatus* у нашей пациентки. Тем не менее данное предположение противоречит существенному росту штамма *Lactobacillus jensenii*, отмеченному на последних этапах исследования, что может указывать только на вероятность формирования субингибирующих концентраций клиндамицина в различных вагинальных зонах, так как наличие высоких MIC у двух разных штаммов микроорганизмов является не только маловероятным, но и практически невозможным.

Учитывая низкий рН влагалища у пациентки на момент проведения исследования, можно также предположить, что в данных условиях антимикробная активность клиндамицина в отношении *L. crispatus* была попросту снижена. Так, к примеру, как было продемонстрировано в исследовании Lemaire и соавт., снижение показателя рН — с 7,4 до 5,5 — приводит к увеличению MIC клиндамицина в отношении *S. aureus* в целых 4 раза.

Следует также учитывать, что рН эндометрия составляет в среднем 7 независимо от того, какой именно штамм доминирует в микробиоме влагалища (Moreno et al., 2016). Соответственно, существует вероятность, что пероральные формы клиндамицина характеризуются антибактериальной активностью, достаточной для ликвидации биопленки и возбудителя (*G. vaginalis*) в полости матки, но не влияющей на жизнедеятельность штаммов лактобацилл. Что же касается выживаемости *Lactobacillus* spp. на фоне антибактериальной терапии клиндамицином при более высоких показателях рН, свойственных для БВ, изучение данного вопроса требует проведения дальнейших исследований.

В отношении дальнейших перспектив применения пероральных форм клиндамицина еще предстоит выяснить, какую именно выгоду пациентки с бесплодием могут получить от применения методов коррекции вагинального микробиома до проведения методик переноса замороженных эмбрионов. Однако следует помнить, что наличие у пациенток АВМ достоверно ассоциировано с плохим прогнозом репродуктивных результатов в клинике ЭКО (Haahr et al., 2016).

Выводы

В данном исследовании нами было доказано, что антибактериальная терапия с применением пероральных форм клиндамицина характеризуется высоким профилем терапевтической эффективности в отношении вагинальной инфекции *G. vaginalis* в клинике ЭКО как в краткосрочной, так и в длительной перспективе, и не оказывает угнетающего воздействия на нормальную микрофлору влагалища, представленную *Lactobacillus* spp. Это открытие может иметь важные положительные последствия для выбора оптимальных схем применения клиндамицина при АВМ у женщин, планирующих ЭКО.

Список литературы находится в редакции.

Haahr T., Elbaek H.O., Laursen R.J., Alsbjerg B., Jensen J.S., Humaidan P. Treatment of Abnormal Vaginal Microbiota before Frozen Embryo Transfer: Case-Report and Minireview to Discuss the Longitudinal Treatment Efficacy of Oral Clindamycin. Front. Physiol., 19 June 2017

Перевел с англ. **Антон Вовчек**



ЗУПИНЯЄ КРОВОТЕЧУ, РЯТУЄ ЖИТТЯ!



1 терапевтична доза
ГРАМ
в одній ампулі



- В 26 разів активніша від амінокапронової кислоти та в 10 разів потужніша за етамзілат!*
- Високий профіль безпеки**
- До 60% зменшує смертність від кровотечі внаслідок травм і хірургічних втручань без збільшення ризику тромбозів***

*порівняно з амінокапроновою кислотою (Levy JH: Antifibrinolytics: e-Aminocaproic acid, Tranexamic Acid and Aprotinin. The Internet Journal of Anesthesiology 1997; Vol1 N2:<http://www.ispub.com/journals/IJA/Vol1N2/antifibr.htm>) **порівняно з амінокапроновою кислотою та аprotініном (E. Ortmann et al. / Br. J. Anaesth. (2013); M.A. Halanski et al. / Spine Deformity 2 (2014) 191-197)

***Anaesthesia. 2015 Jan;70 Suppl 1:50-3, e18. doi: 10.1111/anae.12910

Склад: діюча речовина: транексамова кислота; 1 мл розчину містить транексамової кислоти 100 мг; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або ледь жовтувата рідина.

Фармакотерапевтична група. Антигеморрагічні засоби, антифібринолітичні амінокислоти. Інгібітори фібрinolізу

Код АТХ B02A A02.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібрinolізіну (плазміногену) та його перетворення на фібрinolізин (плазміні). Має місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібрinolізу (патологія тромбоцитів, менорагія). Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування можливе тільки у разі нагальної необхідності. Спосіб застосування і дози. Сангеру вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю введення 1 мл/хв. При місцевому фібрinolізі рекомендується введення препарату в дозі 200-500 мг внутрішньовенно повільно 2-3 рази на добу. При генералізованому фібрinolізі вводять у разовій дозі 15 мг/кг маси тіла внутрішньовенно повільно кожні 6-8 годин. При простатектомії вводять під час операції 1 г, потім по 1 г кожні 6 годин протягом 3 днів, після чого переходять на прийом таблетованої форми транексамової кислоти до зникнення макрогематурії. Передозування. Симптоми: запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія та судоми. Судоми, як правило, частіше розвиваються при збільшенні дози. Лікування: симптоматична терапія. Показаний форсований діурез. Необхідно підтримувати водно-сольовий баланс. Побічні реакції. З боку шкіри і підшкірної клітковини: алергічний дерматит. З боку травного тракту: діарея, блювота, нудота. З боку нервової системи: судоми. З боку органів зору: порушення зору, включаючи порушення сприйняття кольору. З боку судин: слабкість, артеріальна гіпотензія з можливістю втратою свідомості, артеріальна або венозна емболія. З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи анафілаксію. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати за температури не вище 25 °C. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 5 мл або по 10 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 10 мл у флаконі. По 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 10 мл у флаконі. По 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 18030, м. Черкаси, вул. Вербовецького, 108. Тел. (044) 261-01-01. Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції по застосуванню.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для професійної діяльності лікарів та провізорів. PC № UA / 14282/01/01 від 12.03.2015 р. до 12.03.2020 р.



Заболевания крови и беременность: роль и основные задачи акушера-гинеколога

28-29 сентября в г. Киеве при поддержке Национального института рака состоялась I Международная конференция «Тромбоз и гемостаз в онкологии». За два дня работы конференции всем участникам была предоставлена возможность ознакомиться с наиболее актуальными вопросами современной онкологии и гематологии, узнать о новых разработках и открытиях. Они могли не только поприсутствовать на презентации докладов специалистов международного уровня, гостей из ближнего и дальнего зарубежья, а также отечественных экспертов, но и поучаствовать в оживленных дискуссиях по самым важным темам, которые освещались в рамках этого масштабного события.

Заболевания системы крови при наличии онкопатологии уже сами по себе являются очень серьезной проблемой, однако насколько опасным может быть данное сочетание во время беременности, какую угрозу оно представляет здоровью и жизни матери и ребенка и какая терапевтическая тактика будет оптимальной в данном случае?

Чтобы получить ответ на эти и многие другие вопросы, предлагаем нашим читателям ознакомиться с докладом руководителя отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Юлии Владимировны Давыдовой.

За последние 8 лет в Украине резко увеличилось количество случаев заболеваний системы крови (гемобластозы, миелопролиферативный синдром – МПС, тромбоцитопения, анемия, венозная тромбоэмболия, антифосфолипидный синдром – АФС) у беременных онкологического профиля. Следует отметить, что каждое из данных нарушений ассоциировано с высоким риском потери беременности и только усугубляется такими распространенными в клинике экстрагенитальной патологии проблемами, как относительная гиперкоагуляция, сложность определения метода лечения предшествующих состояний, а также риск для плода, связанный с проведением полихимиотерапии (ПХТ).

В соответствии с основными темами, рассмотренными на конгрессе Международного общества тромбозов и гемостаза, состоявшемся в Берлине (ISTH, 2017), наиболее актуальными вопросами и первоочередными задачами, требующими решения, являются: ведение беременности и родов у женщин с врожденными нарушениями свертывающей системы крови; антикоагулянтная терапия во время беременности и родов, а также в послеродовом периоде; дефицит антитромбина во время беременности; тромбоцитопения во время беременности (иммунная тромбоцитопеническая пурпура – ИТП, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – ТТП, вторичная тромбоцитопения); ведение коагулопатий при массивных акушерских кровотечениях; ведение женщин

репродуктивного возраста, принимающих прямые антикоагулянты.

Заболевания крови у беременных представляют собой масштабную проблему не только в Украине, но и во всем мире. В нашей стране существует ряд определенных обстоятельств, так или иначе усугубляющих проблему ведения пациенток с данным видом патологии. Так, несмотря на то что для такого распространенного патологического состояния, как железодефицитная анемия (ЖДА), существует национальный протокол, указаны варианты лечения, все же отмечается инертность принятия решений об обследовании, лечении и контроле его эффективности. Не следует забывать и о редко встречающихся, но не менее серьезных состояниях (ИТП, ТТП, гемобластозы, лимфомы, МПС), в отношении которых список проблем гораздо длиннее: нет ни национального протокола, ни практических рекомендаций (есть только публикация «Практикум по экстрагенитальной патологии» для ведения пациенток с тромбоцитопенией при беременности); отсутствуют регистры и возможность длительного наблюдения; не разработан единый подход к стратегии и тактике лечения; возможность проводить дорогостоящую химиотерапию имеют только областные онкологические диспансеры; единственная в системе НАМН Украины мультидисциплинарная команда, занимающаяся оказанием квалифицированной медицинской помощи беременным пациенткам группы

риска, работает в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (в связи с чем там наблюдается большой наплыв пациенток с данными видами нарушений).

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) обусловлен рядом факторов, которые можно условно разделить на три категории: связанные с пациентом (в частности, беременность), с онкологическим процессом (повышенная вязкость крови, непредсказуемость пролиферативного процесса) или с лечением (ПХТ, нейтропения, тромбоцитопения, анемии хронических заболеваний – АХЗ, ЖДА). Кроме того, следует учитывать еще один дополнительный фактор риска тромбоза в акушерской практике, а именно длительность кесарева сечения >30 мин под общей анестезией (ISTH, 2017).

Для определения степени риска развития ВТЭ во время беременности рекомендуется использовать шкалу количественной оценки риска Schoenbeck (табл. 1).

В зависимости от суммы баллов тактика тромбопрофилактики основывается на назначении антикоагулянтов прямого действия – низкомолекулярных гепаринов (НМГ), в частности эноксапарина натрия – и должна учитывать следующие рекомендации: <1 балла – не назначается, 1-1,5 – назначается



Ю.В. Давыдова

через 6 недель после родов, 2-2,5 – с 28-й недели до родов или через 6 недель после, 3 – с первого триместра до родов или после 6-й недели.

В соответствии с тактикой тромбопрофилактики при тромбоцитопениях, опубликованной в работе J. Lee (2009), редукцию дозы эноксапарина натрия следует осуществлять при уровне тромбоцитов <50 × 10⁹/л, а именно: при 20-50 × 10⁹/л дозу следует снизить на 50%, при <20 × 10⁹/л – дозу снизить до профилактической (антикоагулянтная терапия НМГ в терапевтических дозах не вызывает кровотечения, если был устранен его источник) или прекратить введение эноксапарина натрия. При острой ВТЭ следует рассмотреть возможность переливания тромбоконцентрата.

Для оценки эффективности тромбопрофилактики мы предлагаем использовать критерии, которые применяются сегодня в отделении акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (табл. 2).

Что же касается риска ВТЭ у онкологических больных, получающих ПХТ, то в данном случае наиболее целесообразной является его оценка по шкале Khorana (A.A. Khorana et al., 2014). Согласно этой шкале, наиболее высокий риск (2 балла) наблюдается у пациентов с раком поджелудочной железы и желудка (относительный риск – ОР – 4,3; 1,2-15,6), средний

Продолжение на стр. 6.

Таблица 1. Шкала количественной оценки риска ВТЭ во время беременности (D. Schoenbeck et al., 2011)	
Фактор риска	Баллы
Возраст >35 лет	0,5
Масса тела >120 кг	0,5
Эпизод ВТЭ у родственников первой и второй степени	0,5
Предыдущий неакушерский спровоцированный эпизод ВТЭ	1
Предыдущий неакушерский неспровоцированный эпизод ВТЭ	2
Предыдущий эпизод ВТЭ на фоне приема оральных контрацептивов	2
Предыдущий акушерский эпизод ВТЭ	2
Дефицит антитромбина	3
Дефицит протейна С	1,5
Дефицит протейна S	1
Мутация фактора V (фактора Лейдена)	1
Мутация протромбина (G20210A)	1
Антифосфолипидные антитела	1

Таблица 2. Критерии оценки эффективности тромбопрофилактики и пример трактовки показателей	
Критерий	Показатель
Тромбиновое время	9,9
Активированное частичное тромбопластиновое время	35,9
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	9
XIIa-зависимый фибринолиз	58
Фибриноген	4,5
Протеин С	1,51
Антитромбин III	97
Лебетоксовый тест	42,3
Анцистроновый тест	34,3
Эхитоксовый тест	64,4
Анти-Ха	0,24
Международное нормализованное отношение	0,7
Протромбиновое время	13,5

Примечание: активность свертывания крови по внутреннему пути в границах нормы, по внешнему – незначительно ускорена на фоне умеренно выраженной гиперфибриногенемии. Активность собственной антикоагулянтной системы сохранена. Фибринолитическая активность значительно снижена. Степень выраженности анти-Ха-активности умеренная и соответствует назначению профилактических доз НМГ [0,1-0,3 мг/кг].

Заболевания крови и беременность: роль и основные задачи акушера-гинеколога

Продолжение. Начало на стр. 5.

(1 балл) — с раком легких, наличием лимфом или онкогинекологической патологии (яичники, мочевого пузыря; ОР 1,5; 0,9-2,7). К средней степени риска (1 балл) также следует отнести уровень тромбоцитов $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$ (ОР 1,8; 1,1-3,2), гемоглобина (Hb) $< 100 \text{ г/л}$ (ОР 2,4; 1,4-4,2), лейкоцитов $\geq 11 \times 10^9/\text{л}$ (ОР 2,2; 1,2-4), а также высокий индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$. Таким образом, при сумме баллов 1-2 риск развития ВТЭ будет средним, в то время как при ≥ 3 — очень высоким.

Особенно важно помнить о риске тромбообразования при лейкозах, требующих назначения препаратов железа (Суфер®) и рекомбинантного тромбопоэтина человека — рч-ТПО (Эмаплаг).

Частота острого лейкоза во время беременности составляет 1 случай на 75000 беременностей. В ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» за последние 2 года было зарегистрировано 4 случая острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) и 3 — острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Родоразрешение у этих пациентов проводилось на сроках 30-32 недели, 3 пациенткам с ОМЛ и 1 с ОЛЛ было выполнено кесарево сечение с последующей ПХТ. ПХТ до родоразрешения получили 1 пациентка с ОМЛ и 2 — с ОЛЛ. С тактикой ведения пациентов с ОМЛ предлагаем ознакомиться на примере клинического случая.

Клинический случай 1

Пациентка 3., возраст 35 лет, первая беременность, наступившая после 9 лет бесплодия. На сроке 30 недель была выявлена анемия (Hb — 82 г/л, тромбоциты — $12 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $68 \times 10^9/\text{л}$). ОМЛ подтвержден по данным стеральной пункции. На сроке 32 недели направлена в отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Принято решение о родоразрешении с последующей ПХТ.

На сроке 33 недели было выполнено электрокесарево сечение (мальчик с массой тела 2020 г, рост 41 см, 5-6 баллов по шкале Апгар).

Перед кесаревым сечением была проведена санация родовых путей с применением вагинального геля на основе гиалуроновой кислоты — Гиноксид. Ушивание подкожной жировой клетчатки и кожи производилось отдельными швами. В качестве первой линии терапии было выбрано медикаментозное лечение линезолидом (Линелид) в комбинации с цефтриаксоном. Антибактериальная терапия резерва — Грандазол®. Цефтриаксон и Грандазол® также назначались и после первого курса ПХТ.

Использованы методики, минимизирующие кровопотерю: Сангера после извлечения плода в целом плодном пузыре, коагуляция, карбетоцин в/в, терлипрессин в область плацентарной площадки и углы разреза на матке.

Программа Patient Blood Management: тромбоконцентрат 3 дозы, Октаплекс, НМГ (эноксапарин натрия) с момента

постановки диагноза ОМЛ и на протяжении 6 недель после родов. Суфер® 1 раз в 5 дней в/в. При переводе в отделение гематологии: Hb — 98 г/л, тромбоциты — $80 \times 10^9/\text{л}$.

Возвращаясь к вопросу тромбоцитопении при беременности, отметим, что наиболее частые причины ее развития, как правило, ассоциированы с гестационной тромбоцитопенией, тяжелой преэклампсией, HELLP-синдромом, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдромом) либо с ИТП.

В случае ИТП родоразрешение следует проводить с обязательным учетом порога уровня тромбоцитов, необходимого для благоприятного исхода:

- $> 30 \times 10^9/\text{л}$ — родоразрешение через естественные родовые пути;
- $> 50 \times 10^9/\text{л}$ — абдоминальное родоразрешение;
- $> 80 \times 10^9/\text{л}$ — родоразрешение под эпидуральной анестезией.

В роли редких причин выступают АФС, системная красная волчанка, гемолитический уремический синдром, болезнь Виллебранда типа 2б, фоллиевые дефицитные состояния, вирус иммунодефицита человека, гемобластозы, лимфомы, МПС и врожденная тромбоцитопения.

В соответствии с тактикой родоразрешения, применяемой в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», кесарево сечение у женщин с ИТП выполняется только по акушерским показаниям. Новорожденным проводится мониторинг уровня тромбоцитов в послеродовом периоде. При этом всегда необходимо оценивать значительный риск для матери при проведении кесарева сечения в сравнении с естественным родоразрешением. Эпизиотомии следует избегать. Для профилактики инфицирования и травматизации родовых путей институт с 2015 г. активно применяет в ведении родов вагинальный гель Гиноксид. Тактика терапевтического подхода при ИТП изложена в следующем клиническом случае.

Клинический случай 2

Пациентка М., первая беременность. На сроке 26 недель была впервые обнаружена тромбоцитопения (уровень тромбоцитов $25 \times 10^9/\text{л}$). Диагноз ИТП подтвержден по данным стеральной пункции. Была назначена терапия преднизолоном — без эффекта. Направлена в отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» на сроке 28 недель.

В качестве терапии первой линии на сроке 28-29 недель был назначен преднизолон (1 мг/кг 1 раз в сутки) и внутривенные формы иммуноглобулина (1 г/кг). Вторая линия терапии включала:

- на сроке 30-31 неделя — комбинированные кортикостероиды, внутривенные формы иммуноглобулина;
- на сроке 31 неделя — комбинированные кортикостероиды, внутривенные

формы иммуноглобулина в комбинации с рч-ТПО в таблетированной форме и инфузии транексамовой кислоты (Сангера);

- на сроке 32 недели — таблетированная форма рч-ТПО и инфузии транексамовой кислоты (Сангера);
- на сроке 33 недели — таблетированная форма рч-ТПО и иммуносупрессант азатиоприн.

На сроке 33 недели было проведено плановое кесарево сечение (девочка с массой тела 2300 г, рост 44 см). Ушивание подкожной жировой клетчатки и кожи производилось отдельными швами.

В послеродовой период была проведена терапия с применением тромбоконцентрата в комбинации с транексамовой кислотой — Сангера (единичные тромбоциты в мазке крови, геморрагические симптомы положительные, полость матки сомкнута, жидкость в малом тазу отсутствует), после — пульс-терапия в комбинации с препаратом Сангера (клиническая картина и уровень тромбоцитов не изменились) и назначение рч-ТПО (Эмаплаг) в дозе 300 ед/кг парентерально в сочетании с Сангера и комплексом моноклональных антител — ритуксимабом — 1 раз в неделю (единичные тромбоциты в мазке крови, единичные тромбоциты отсутствуют в мазке крови, уровень тромбоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$). Пациентка выписана из отделения Украинского научного центра радиационной медицины на 32-е сутки, всего было проведено 4 курса ритуксимаба. Уровень тромбоцитов при выписке составил $60 \times 10^9/\text{л}$. При контроле тромбоцитов у новорожденной тромбоцитопении выявлено не было.

Целесообразность применения представителей нового поколения препаратов рч-ТПО для в/в введения (Эмаплаг), а также профиль их безопасности и терапевтическая эффективность при коррекции тромбоцитопенических состояний во время беременности были продемонстрированы в недавнем обширном мультицентровом открытом несравнительном исследовании (Z. Kong, P. Qin, S. Xiao et al., 2017). Как показали его результаты, рч-ТПО для в/в введения (Эмаплаг) является надежным, безопасным, эффективным и быстродействующим средством лечения пациентов с ИТП, особенно в случае невосприимчивости к основным методам терапии или к переливанию донорского тромбоконцентрата. Также было доказано, что рч-ТПО не проникает через плацентарный барьер.

Переливание компонентов крови — довольно распространенная тактика, которая тем не менее ассоциируется с определенным количеством так называемых подводных камней. К ним следует отнести риск вирусной инфекции, тромбоза, аллергических и анафилактических реакций, рефрактерность, аллоиммунизацию, а также отсутствие необходимого количества тромбоконцентрата.

У женщин с ИТП длительность жизни донорских тромбоцитов снижена,

так как антитромбоцитарные антитела крепятся к донорским клеткам. Поэтому пациенткам с ИТП необходимо переливать 6-8 доз тромбоцитов для контроля гемостаза. Одна доза тромбоконцентрата содержит $0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов, а одна доза тромбоцитарной массы от одного донора — около $4,0 \times 10^{11}$.

Инфузия донорских тромбоцитов при аутоиммунных тромбоцитопениях связана с определенными трудностями, поскольку тромбоциты донора могут быть уничтожены аутоиммунными антителами. Единственной рациональной альтернативой при этом будет назначение парентеральных форм рч-ТПО. К введению донорских тромбоцитов прибегают в случае возникновения жизнеугрожающего кровотечения, при уровне тромбоцитов на момент начала родов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ или при необходимости проведения кесарева сечения и уровне тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$.

Программа Patient Blood Management в клинике беременности высокого риска при предполагаемой дате родов < 14 дней и абдоминальном родоразрешении, «цианотичном» пороке сердца, функциональном классе хронической сердечной недостаточности $> \text{II}$ по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA $> \text{II}$), наличии гемобластозов, лимфом, аутоиммунной патологии в сочетании с тромбоцитопенией, АХЗ, многоплодной беременностью или предлежании плаценты на фоне уровня Hb $< 95 \text{ г/л}$ требует быстрого насыщения депо железа, парентерального введения сахара железа до и после родов, а также применения высоких доз железа после родов. В случае если уровень тромбоцитов составляет $< 10 \times 10^9/\text{л}$, крайне рекомендовано назначение рч-ТПО для парентерального применения (Эмаплаг), а также таблетированные формы рч-ТПО.

В завершение следует подчеркнуть, что заболевания крови у беременных представляют собой серьезную медико-социальную проблему, поскольку ассоциируются с высоким риском тромбоэмболических, геморрагических и инфекционных осложнений. Такие состояния, как анемия и тромбоцитопения, являются основной причиной снижения иммунитета, повышенного риска септических осложнений, снижения сократительной способности матки, гипотонии, атонии, кровотечения. Они лежат в основе повышенной кровопотери и развития послеродовой депрессии, а также ассоциированы с высоким риском преждевременных родов и гипертензивных осложнений беременности.

Решение проблем, связанных с наличием данных патологических состояний во время беременности, особенно на фоне онкологического заболевания, — задача прежде всего акушера-гинеколога, поэтому его присутствие в составе мультидисциплинарной команды является обязательным. Кроме того, в нее также должны входить гематолог и специалист по ведению экстрагенитальной патологии терапевтического профиля. Именно такой состав должен осуществлять прекоцепционное консультирование пациентки, вести ее во время беременности, родов и после родоразрешения, а также обеспечивать модификацию терапии основного заболевания в период гестации.

Подготовил **Антон Вовчек**



З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Заболівання крові и беременность:	
роль и основные задачи акушера-гинеколога	
Ю.В. Давыдова	5-6
Геморрой и беременность: вопросы и ответы	
А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова	14-15
Гипергликемия во время беременности:	
распространенность, последствия и проблемы в лечении	
Д. Фаррар	22-25
Ожирение у женщин в период менопаузы	
И.И. Князькова	37-39
Малоінвазивна хірургія – потенційний стандарт хірургічного лікування в онкогінекології	
К.В. Харченко, Г.О. Вакуленко, О.М. Ключов.	40-42
АКУШЕРСТВО	
Колонізація грибами <i>Candida</i>	
є більш шкідливою в II триместрі вагітності	
І. Хольцер, А. Фар, Г. Кіс та ін.	10-11
ГІНЕКОЛОГІЯ	
Еволюція лечебно-диагностической тактики при синдроме вагинальных выделений	
Т.Ф. Татарчук.	12-13
Залаин в лечении вульвовагинального кандидоза и комплексном лечении вагинального дисбиоза	
Е.Н. Носенко	20-21
Національний соціально-інформаційний проект «Жіночість майбутнього»	
Т.Ф. Татарчук, О.І. Мітченко, Л.Ф. Матюха	33
РЕПРОДУКТОЛОГІЯ	
Лечение нарушений микробиома влагалища перед использованием метода переноса замороженных эмбрионов	
Т. Haahr, H.O. Elbaek, R.J. Laursen et al.	3
Нові тенденції в клініці екстракорпорального запліднення, медичні переваги контрольованої стимуляції яєчників з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону та корифолітропіном альфа	
Г.В. Стрелко.	17-18

АНОНС



Міністерство охорони здоров'я України
ДНВЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»
Асоціація анестезіологів України
ГО «Асоціація анестезіологів Тернопільської області»



Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю

«Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»

IV Галицькі анестезіологічні читання

15-16 лютого 2018 р., м. Тернопіль

- Тематика конференції
- Сучасні принципи інтенсивної терапії критичних станів
 - Інтенсивна терапія сепсису та септичного шоку
 - Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія пери-операційного періоду
 - Актуальні питання анестезії та інтенсивної терапії у дітей
 - Сучасні підходи до інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення в акушерстві та гінекології



Місце проведення: адміністративний корпус ДНВЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» (Майдан Волі, 1, м. Тернопіль)

Контактні телефони:
+38 (097) 764-40-14 — професор В.В. Гнатів, з питань наукової програми
+38 (067) 794-00-62 — О.В. Ємяшев, з організаційних питань
E-mail оргкомітету: ternopil2018@aaukr.org
Веб-сайт: <https://www.aaukr.org/galicki-chitannya>

АНОНС

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Компанія LMT

IX Міжнародний медичний форум
«Інновації в медицині – здоров'я нації»

25-27 квітня 2018 р., Київ

Місце проведення: ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (вул. Салютна, 2-Б).

- У рамках форуму відбудуться:
- Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO
 - Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO
 - VII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»
 - Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я»
 - VII Міжнародна виставка медичного туризму SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo

Майстер-класи:

- ✓ Школа головного лікаря
- ✓ Українська лабораторна школа
- ✓ Всеукраїнська школа ультразвукової і функціональної діагностики
- ✓ Українська кардіологічна школа ім. М.Д. Стражеска
- ✓ Терапевтична школа
- ✓ Тактична медицина
- ✓ Школа екстреної медичної допомоги
- ✓ Школа реабілітаційної терапії
- ✓ Школа Health Beauty
- ✓ Українська школа медсестринства

Вхід на заходи вільний за умови попередньої реєстрації.

Додаткова інформація
З питань участі у виставках: тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98;
e-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua
З питань участі у форумі: тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18;
e-mail: marketing@medforum.in.ua
Деталі на офіційному сайті: www.medforum.in.ua

Префемін

екстракт прутняка звичайного Ze 440
20 мг

При порушеннях
циклу та ПМС
1 таблетка
на добу

- ✓ Мастодинія, масталгія, психологічна лабільність та ін.¹⁻⁴
- ✓ Порушення менструального циклу⁵
- ✓ Дисфункціональні кровотечі⁵
- ✓ Доведена клінічна ефективність дозування 20 мг на добу¹⁻⁵



КОМПЛЕКСНА НЕГОРМОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ

Сімідона

екстракт цимицифуги Ze 450
6,5 мг/13 мг

При клімаксі
1 таблетка
на добу

- ✓ Ефективна та безпечна альтернатива ЗГТ*^{7,9,10}
- ✓ Вазомоторні, психоемоційні та вегетативні порушення при клімаксі^{7,8}
- ✓ Індивідуальне дозування в залежності від важкості симптомів^{7,8}



Витяг із інструкції для медичного застосування Префемін. Фармакологічні властивості: Препарат є рослинним лікарським засобом для лікування передменструального синдрому та порушень менструального циклу. Показання: Передменструальний синдром (психологічна лабільність, головний біль або мігрень, запор, мастодинія (припухлість молочних залоз), яка часто супроводжується болем (масталгія), спазми та біль у животі та інше). Порушення менструального циклу. Протипоказання: Підвищена чутливість до плодів прутняка звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. Особливості застосування: Плоди прутняка звичайного можуть чинити позитивний вплив на жіночу фертильність шляхом регулювання менструального циклу. Спосіб застосування та дози: Препарат приймати по 1 таблетці 1 раз на день. Таблетки, вкриті оболонкою, слід ковтати, не розжовуючи, з достатньою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на період менструації. Навіть після покращення стану слід продовжити лікування ще протягом кількох тижнів. Якщо симптоми не минають після прийому препарату протягом 3 місяців, слід звернутися за консультацією до лікаря. Повна інформація про лікарський засіб міститься у інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA / 14671/01/01 від 25.09.2015 р. Витяг із інструкції для медичного застосування Сімідона уно/форте. Фармакологічні властивості: Застосування препарату сприяє послабленню або повному зникненню симптомів недуги у пременопаузичний та клімактеричний періоди. Сімідона уно/форте також виявляє седативні властивості та позитивно впливає на вегетативну нервову систему і психічний статус. Показання для застосування: Вегетативно-судинні та психічні розлади в періоди перменопаузи, менопаузи і постменопаузи, такі як приливи, підвищена пітливість, порушення сну, нервозність, депресивний емоційний стан (клімактеричний синдром). Протипоказання: Індивідуальна підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Естрогенозалежні пухлини. Не слід застосовувати Сімідона уно/форте при вагітності та у період годування груддю. Спосіб застосування та дози: Якщо лікар не призначив інше, препарат приймають по 1 таблетці один раз на день, бажано в один і той самий час (ввечері). Таблетки слід ковтати не розжовуючи і запивати достатньою кількістю рідини. Не слід приймати подвійну дозу, якщо Ви пропустили один прийом. Терапевтичний ефект настає поступово і проявляється приблизно через 2 тижні від початку прийому препарату. Мінімальна тривалість прийому 6 тижнів. Не слід застосовувати препарат понад 6 місяців без консультації лікаря. Повна інформація про лікарський засіб міститься у інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA / 14581/01/01 та UA / 14582/01/01 від 20.08.2015 р.

¹ Schellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 322(7279):134-137. ² Schellenberg R (2012) Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus-castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine 19(14):1325-31. ³ Falch B S et al. (2003) Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS). Eine Therapiebeobachtung mit dem Vitex agnus-castus-Extrakt Ze 440. Schweizerische Medizinische Zeitschrift für Phytotherapie 3(2). ⁴ Berger D (2000) Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet 264:150-153. ⁵ Eltbogen R (2015) Vitex agnus-castus Extract (Ze 440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities. Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 25 (2): 10-15. ⁶ Drewe J et al. (2013) The effect of a Cimicifuga racemosa extract Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. Phytomedicine [Epub ahead of print]. ⁷ Schellenberg R et al. (2013) Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evidence-based complementary and alternative medicine Epub 2012 Dec 23. ⁸ Lopatka et al. (2007) Die Traubensilberkerze in der Behandlung menopausaler Beschwerden– Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit cimifemin®uno. Medizin für die Frau. Journal für Menopause 02/2007. ⁹ Viereck V et al. (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? Trends in endocrinology and metabolism. 16(5):214-221. ¹⁰ Garita-Hernandez M (2007) The growth inhibitory activity of the Cimicifuga racemosa extract Ze 450 is mediated through estrogen and progesterone receptors-independent pathways. Planta medica. 72(4):317-323.

Інформація надана в скороченому вигляді, більш детальну інформацію можна знайти в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

* Замісна гормональна терапія

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

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

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

- Видавництво – ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
- ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Антон Вовчек**
- Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контактні телефони:
- Редакція (044) 521-86-98
Відділ маркетингу (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28
- Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.
- Підписано до друку 28.12.2017 р.
Замовлення № Наклад **15 000** прим.
- Свідоцтво KB № 17674-6524P від 04.04.2011 р.
Передплатний індекс 89326
- Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
- Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
- Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб:
тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**;
поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,**
електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»**
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 330 грн
 - на 6 місяців – 660 грн
 - на 12 місяців – 1320 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

- «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»**
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн
- «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»**
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн
- «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»**
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн
- «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»**
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн
- «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»**
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн
- «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»**
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн
- «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»**
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн
- «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»**
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн
- «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»**
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн
- «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»**
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн
- Журнал «Серцева недостатність»**
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати **+380 (44) 364-40-28 (29)**;
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
Видавничий дім
«Здоров'я України»,
03035, м. Київ,
вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

Артія номерів
«Медична газета
Здоров'я України»
з 2003 року

Колонізація грибами *Candida* є більш шкідливою в II триместрі вагітності

Передчасні пологи (ПП) визначають як пологи до завершення повних 37 тижнів вагітності. Незважаючи на досягнення сучасного ведення вагітних, ПП залишаються однією з найбільш актуальних проблем акушерства, а також головною причиною неонатальної захворюваності та смертності [1]. Недоношеність асоціюється з цілою низкою проблем зі здоров'ям і значними економічними наслідками для родин та охорони здоров'я в цілому [2]. ПП вважають багатофакторною подією, проте основним фактором є вагінальна інфекція, яка визначається у 40% випадків [3-5].

За даними Leli і співавт. [6], колонізація *Candida* spp. у вагітних зустрічається частіше порівняно з невагітними жінками (31,4 vs 19,9%). Ще більше вагітних (46,5%) мають безсимптомну колонізацію *Candida* spp. [6]. Крім бактеріального вагінозу, негативний вплив якого на результати вагітності добре вивчений, існують докази, що навіть аеробну бактеріальну інфекцію під час вагітності необхідно лікувати з метою покращення перинатальних результатів [7]. Дані щодо впливу антенатальної колонізації *Candida* наразі є обмеженими [3, 6]. Cotch і співавт. не виявили взаємозв'язку між кандидозом і низькою

масою тіла при народженні або ПП [8]. Натомість нещодавно опубліковане дослідження продемонструвало, що рецидивна безсимптомна вагінальна колонізація *Candida* на ранніх термінах вагітності чітко асоціюється з ПП та низькою масою тіла при народженні [9]. Ці дані узгоджуються з результатами іншого дослідження, в якому було встановлено зниження частоти спонтанних ПП у жінок із безсимптомною колонізацією *Candida* spp., пролікованих клотримазолом (Канестен®) [10].

Загалом результати вказаних досліджень свідчать про доцільність скринінгу вагітних на безсимптомну

вагінальну колонізацію *Candida* spp., але необхідно більше даних для того, щоб визначити, в які терміни вагітності та яким чином здійснювати такий скринінг. Крім того, невідомо, в якому триместрі вагітності первинна колонізація *Candida* є більш шкідливою. Відтак, метою цього дослідження було вивчити вплив триместру вагітності, в якому було діагностовано вульвовагінальний кандидоз (ВВК), на її результати, зокрема ПП.

Методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз даних всіх жінок з одноплідною вагітністю і вагінальною колонізацією *Candida* spp., яких спостерігали в період 2005-2014 рр. на кафедрі акушерства та гінекології Віденського університету. В аналіз включили симптомних та безсимптомних жінок, в яких вагінальна колонізація *Candida* була вперше діагностована протягом I або II триместру вагітності. Критеріями виключення були бактеріальний вагіноз, проміжна вагінальна флора або інші бактеріальні інфекції. Стандартним лікуванням ВВК було призначення місцево клотримазолу (Канестен®) в дозі 0,1 г упродовж 6 днів (через 3-5 днів після встановлення діагнозу).

Межу між I та II триместрами визначали як 14+0 тижнів вагітності, II триместром вважали гестаційний вік між 14+0 та 28+6 тижнями. Залежно від триместру, коли вперше діагностовано вагінальну колонізацію *Candida* spp., жінок розділили на дві групи: 1-ша група – у I триместрі, 2-га група – у II триместрі. Результати вагітності оцінювали за гестаційним віком при народженні. Вчасними вважали пологи у термін 37+0 гестаційних тижнів або пізніше, передчасними – спонтанні пологи у термін 36+6 тижнів або раніше. Первинною кінцевою точкою була частота ПП. Вторинні кінцеві точки включали масу тіла при народженні та оцінку Апгар. Мертвородження визначали як вчасне або передчасне народження дитини, яка померла *in utero* або народилась з оцінкою Апгар 0/0/0.

Результати

Ретроспективний аналіз даних ідентифікував загалом 1066 жінок з одноплідною вагітністю, в яких у I або II триместрі за результатами дослідження вагінальних мазків уперше була діагностована симптомна або безсимптомна колонізація *Candida* spp. Із цих жінок у 673 вагітних (63%) інфекція *Candida* spp. була виявлена в I триместрі та у 393 (37%) – у II триместрі вагітності. Середній вік вагітних на час пологів становив 30,2±6,3 року. Клініко-демографічні характеристики вагітних наведено в таблиці 1. Застосоване лікування – місцево клотримазол (Канестен®) – не асоціювалося з жодними серйозними побічними ефектами.

У загальній когорті вагітних середній гестаційний вік при народженні становив 38,5±3,0 тижнів, середня маса тіла – 3144±694 г. У жінок 1-ї групи середній гестаційний вік при народженні дорівнював 38,9±2,3 тижнів порівняно з 37,8±3,9 тижнями у жінок 2-ї групи. Середня маса тіла при народженні була значно вищою в 1-й групі (3234±600 г проти 2989±810 г у 2-й групі; $p<0,0001$). Частота ПП становила 10% ($n=64$) в 1-й групі порівняно з 18% ($n=71$) у 2-й групі. Після поправки на куріння в анамнезі ця різниця залишилась статистично значимою.

Середня оцінка Апгар на 1-й хвилині була значно вищою у новонароджених жінок 1-ї групи порівняно з такою в дітей жінок 2-ї групи (8,7±1,0 vs 8,4±1,6; $p=0,0004$). Результати вагітності у 1066 жінок із вагінальною колонізацією *Candida* узагальнені в таблиці 2.

Обговорення

Відомо, що рецидивна безсимптомна колонізація *Candida* є одним із патогенетичних факторів ПП. Це дослідження було проведено з метою оцінки впливу триместру, в якому відбулася вагінальна колонізація *Candida*, на результати вагітності. Передбачалось, що отримані дані допоможуть визначити оптимальний час діагностики інфекції *Candida* у програмах скринінгу.

Раніше було продемонстровано, що рутинний антенатальний скринінг вагінальних інфекцій може знижувати

ОРИГІНАЛЬНИЙ КЛОТРИМАЗОЛ

Канестен®

РАЦІОНАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ¹
ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДОЗУ

- Докази ефективності та безпеки оприлюднені у понад 265 наукових публікаціях
- Рекомендований Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я²
- Більш ніж 40 років клінічного досвіду у всьому світі³

1. 2011 EUROPEAN (IUSTI/WHO). GUIDELINE ON THE MANAGEMENT OF VAGINAL DISCHARGE. AUTHORS: JACKIE SHERRS, GILBERT DONDEERS, DAVID WHITE. LEAD EDITOR: JØRGEN SKOV JENSEN.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT FOR THE SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS. WWW.WHO.INT/PUB/STI/PUB6/EN/ACCESSED 9 April 2013.
3. PHILLIS R, SAWYER R.N, BROGDEN R.M, PINDER T.M, SPEIGHT AND C.S. AVERY "CLOTTRIMAZOLE: A REVIEW OF ITS ANTIFUNGAL ACTIVITY AND THERAPEUTIC EFFICACY". DRUGS 9: 424-447(1975).
Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
Детальна інформація щодо препарату міститься в інструкції до застосування. Відпускається без рецепта.
Регістраційне посвідчення № UA/3588/03/01, UA/3588/03/03.
L.UK.MKT.CC.10.2016.0142

Таблиця 1. Вихідні клініко-демографічні характеристики вагітних із симптомною або безсимптомною колонізацією <i>Candida</i> spp.			
Характеристика	Колонізація у I триместрі, n (%)	Колонізація у II триместрі, n (%)	Разом, n (%)
Кількість вагітних	673 (63)	393 (37)	1066 (100)
Вік на час пологів, роки	30,4±6,0	29,8±6,6	30,2±6,3
Куріння в анамнезі	144 (21)	106 (27)	250 (23)
Вища освіта	45 (7)	34 (9)	23 (9,7)
Передчасні пологи в анамнезі	9 (1)	9 (2)	19 (2)

частоту ПП і пізніх викиднів у загальній популяції вагітних [1]. З огляду на це клінічна база кафедри акушерства та гінекології Віденського університету впровадила таку програму для всіх вагітних з метою скринінгу та лікування безсимптомної колонізації патогенами, зокрема бактеріального вагінозу та вагінального кандидозу [11]. Відомо, що рецидивний ВВК може мати негативні наслідки на ранніх термінах вагітності, що підкреслює важливість своєчасної діагностики та адекватного протигрибкового лікування [10].

Аналіз ефективності витрат засвідчив, що скринінгові стратегії, спрямовані на запобігання розвитку будь-якої інфекції, допомагають збалансувати бюджет охорони здоров'я [12]. Витрати на запобігання одному випадку ПП або скринінг однієї вагітної становили лише 7% від прямих заощаджень завдяки скринінгу. Дійсно, ПП є причиною значних соціальних та економічних втрат, навіть у країнах Західної Європи з розвиненою системою охорони здоров'я та соціалізовану медициною. Програма антенатального скринінгу, застосована у проведеному дослідженні, зменшує частоту ПП на 50% і, відтак, дає змогу економити значні кошти [12, 13].

У жінок із рецидивним вагінальним кандидозом на ранніх термінах вагітності відзначається підвищена частота ПП [9]. У проведеному дослідженні серед жінок із симптомною або безсимптомною колонізацією *Candida* загальна частота ПП становила 13%. Цей показник є вищим порівняно з таким у великому ретроспективному дослідженні, проведеному в Угорщині (4,6% у жінок із колонізацією *Candida* spp., пролікованих клотримазолом) [14]. Причиною вищої частоти ПП може бути те, що обговорюване дослідження проводилось у високоспеціалізованому клінічному центрі за участю жінок із високим ризиком ускладнень вагітності та супутніми захворюваннями, а отже, з потенційною схильністю до вагінального кандидозу. Натомість угорське дослідження було загальнонаціональним, і більшість включених до нього жінок мали низький ризик ускладнень вагітності. У рандомізованому контрольному дослідженні, проведеному в Австралії, частота ПП становила 4% у вагітних із безсимптомною колонізацією *Candida*, які отримували лікування клотримазолом. З огляду на раніше встановлену порівнянну частоту ПП серед австрійських та австралійських жінок [16, 17], частота ПП 4% в австралійських жінок із кандидозом може здатися нижчою порівняно з такою в обговорюваному дослідженні. Втім, слід зазначити, що проспективний дизайн австралійського дослідження міг зумовити включення до нього та рандомізацію пацієнток, які не мали інших факторів ризику ПП, оскільки автори цього дослідження чітко не вказали критерії виключення.

2008 року опубліковано проспективне дослідження, в якому проаналізували поширеність *Candida* spp. у вагітних. Найвища частота колонізації (65,7%) спостерігалась

Від редакції

За даними ВООЗ, щороку у світі народжується 15 млн недоношених дітей. У різних країнах досі частота передчасних пологів (ПП) становить від 5 до 18%. Ускладнення ПП залишаються головною причиною смерті дітей віком до 5 років, проте три чверті таких летальних випадків можна попередити за допомогою втручань із доведеною ефективністю. Одним із таких втручань є санація пологових шляхів у разі симптомної або безсимптомної колонізації *Candida* та іншими умовними чи безумовними патогенами. Клотримазол – протигрибковий засіб, внесений ВООЗ до Переліку життєво необхідних лікарських засобів – найбільш ефективних і безпечних препаратів, яких потребує охорона здоров'я. Клотримазол належить до першої лінії терапії вагінального кандидозу, зокрема у вагітних. На додаток до високої активності проти *Candida albicans* і *non-albicans*, клотримазол діє на стрепто- і стафілококів та деяких анаеробів, а також пригнічує вагінальне запалення та нейтрофілну інфільтрацію, спричинені інфекцією *Candida*. Здатність клотримазолу запобігати ПП продемонстровано у багатьох дослідженнях. Зокрема, у великому популяційному дослідженні Czeizel і співавт. (2003) за участю понад 38 тис. жінок застосування вагінального клотримазолу під час вагітності забезпечувало зниження частоти ПП на 34-64%. Важливо зазначити, що у рандомізованих контрольованих дослідженнях, в яких оцінювали ефективність та безпеку клотримазолу у вагітних, використовували оригінальний препарат клотримазолу Канестен®.

Таблиця 2. Акушерські результати вагітних із симптомною або безсимптомною колонізацією <i>Candida</i> spp.				
Параметр	Колонізація у І триместрі, n (%)	Колонізація у ІІ триместрі, n (%)	Разом, n (%)	p
Результат вагітності				
Живонародження	672 (100)	388 (99)	1060 (99)	н/з
Мертвонародження	1 (0)	5 (1)	6 (1)	
Термін пологів				
Передчасні пологи	64 (10)	71 (18)	135 (13)	0,0002
Вчасні пологи	609 (90)	322 (82)	931 (87)	
Оцінка Апгар				
1 хв	8,7±1,0	8,4±1,6	8,6±1,3	0,0004
5 хв	9,7±0,9	9,4±1,6	9,6±1,2	н/з
10 хв	9,8±1,1	9,6±1,6	9,7±1,3	н/з
Гестаційний вік при народженні, тижнів	38,9±2,3	37,8±3,9	38,5±3,0	н/з
Маса тіла при народженні, г	3234±600	2989±810	3144±694	<0,0001
Примітка: н/з – різниця статистично не значима (p>0,05).				

у жінок віком від 21 до 30 років [18]. Середній вік вагітних в обговорюваному дослідженні становив 30,2 року, що приблизно відповідає цій віковій групі. Середня маса тіла при народженні в загальній популяції дорівнювала 3144 г, середній гестаційний вік при народженні – 38,5 тижнів. У загальнонаціональному угорському дослідженні ці показники становили 3330 г та 39,8 тижнів відповідно [14]. Менший гестаційний вік при народженні у представленому дослідженні може пояснюватись більш високою частотою проведення кесаревого розтину в умовах високоспеціалізованого клінічного центру.

Головний висновок проведеного дослідження полягає в тому, що первинна колонізація *Candida* spp. є більш шкідливою у II триместрі вагітності, аніж у I триместрі. Ця різниця мала високу статистичну значимість, зокрема в аналізі з поправкою на інші фактори ризику. У великому проспективному дослідженні, проведеному у Бельгії, було продемонстровано, що жінки з нормальною вагінальною флорою у I триместрі вагітності мають на 75% нижчий ризик ПП до 35+0 тижнів гестації порівняно з жінками з патологічною флорою [19]. Так само бактеріальний вагіноз та рецидивна колонізація *Candida* у I триместрі асоціюються з підвищеним ризиком ПП [9]. У проведеному дослідженні уперше було встановлено, що вагінальна колонізація у II триместрі також негативно впливає на результати вагітності, навіть більше, ніж колонізація у I триместрі. Цей результат має велику цінність для планування та організації скринінгових програм щодо виявлення ВВК після I триместру вагітності.

За даними нещодавно проведеного дослідження вульвовагініту серед вагітних, лише 7% інфекцій розвиваються у I триместрі, натомість 60% – у II триместрі вагітності [20]. Втім, у цьому дослідженні аналізували різноманітні патологічні стани, а не лише колонізацію *Candida*. Теоретично зміни імунітету під час вагітності можуть впливати на тяжкість та схильність до колонізації патогенами. Зі збільшенням терміну вагітності вроджений імунітет посилюється, а набутий – послаблюється [21], що може пояснювати підвищену частоту виявлення вагінальних інфекцій під час II триместру порівняно з I триместром. Для профілактики ПП Roberts і співавт. [15] рекомендують скринінг та лікування кандидозу на початку або в середині II триместру вагітності. На думку авторів представленого дослідження, саме цей період є оптимальним для програм антенатального скринінгу інфекцій.

Висновки

У жінок із вагінальною колонізацією *Candida* spp., діагностованою в II триместрі вагітності, відзначаються вища частота ПП і нижча маса тіла при народженні порівняно з жінками, в яких вагінальна колонізація *Candida* spp. відбулася у I триместрі. Отримані результати свідчать про важливість своєчасної діагностики та лікування цієї інфекції. Оскільки рецидивний вагінальний кандидоз достовірно підвищує ризик ПП, антенатальний скринінг на наявність *Candida* в ідеалі слід проводити на початку II триместру вагітності. Враховуючи результати цього дослідження, автори також вважають доцільним включення скринінгових програм в алгоритм рутинного ведення вагітних.

Література

- Kiss H., Petricevic L., Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm deliveries. *BMJ* 2004; 329 (7462): 371.
- Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG* 2005; 112 (Suppl. 1): 10-15.
- Leitch H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 198 (1): 139-147.
- Goldenberg R.L., Culhane J.F., Ions J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371 (9606): 75-84.
- Romero R., Espinoza J., Kusanovic J.P. et al. The preterm paturition syndrome. *BJOG* 2006; 113 (Suppl. 3): 17-42.
- Leli C., Menacetti A., Meucci M. Association of pregnancy and *Candida* vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Miner Gynecol* 2013; 65 (3): 303-309.
- Han C., Wu W., Fan A. et al. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291 (2): 251-257.
- Cotch M.F., Hillier S.L., Gibbs R.S., Eschenbach D.A. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Am J Obstet Gynecol* 1998; 178 (2): 374-380.
- Farr A., Kiss H., Holzer I. et al. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94 (9): 989-996.
- Roberts C.L., Algert C.S., Richard K.L., Morris J.M. Treatment of vaginal candidiasis for prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev* 2015; 4: 31.
- Farr A., Kiss H., Hagmann M. et al. Routine use of an antenatal infection screen-and-treat program to prevent preterm birth: long-term experience at a Tertiary Referral Center. *Birth* 2015; 42 (2): 173-180.
- Kiss H., Pichler E., Petricevic L., Husslein P. Cost effectiveness of a screen-and-treat program for asymptomatic vaginal infections in pregnancy: towards a significant reduction in the costs of prematurity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127 (2): 198-203.
- Kiss H., Petricevic L., Martina S., Husslein P. Reducing the rate of preterm birth through a simple antenatal screen-and-treat programme: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153 (1): 38-43.
- Czeizel A.E., Fladung B., Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116 (2): 157-63.
- Roberts C.L., Rickard K., Kotsiou G., Morris J.M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011; 11: 18.
- Delnord M., Blondel B., Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27 (2): 133-142.
- Xu X.K., Wang Y.A., Li Z. et al. Risk factors associated with preterm birth among singletons following assisted reproductive technology in Australia 2007-2009 – a population-based retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 406.
- Akinbiyi A.A., Watson R., Feyi-Waboso P. Prevalence of *Candida albicans* and bacterial vaginosis in asymptomatic pregnant women in South Yorkshire, United Kingdom. Outcome of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278 (5): 463-466.
- Donders G.G., Van Calesteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116 (10): 1315-1324.
- Mucci M.J., Cuestas M.L., Cervetto M.M. et al. A prospective observational study of vulvovaginitis in pregnant women in Argentina, with special reference to Candidiasis. *Mycoses* 2016; 59 (7): 429-435.
- Aguin T.J., Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17 (6): 462.

Стаття друкується у скороченні.

Holzer I., Farr A., Kiss H. et al.
The colonization with *Candida* species is more harmful in the second trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Apr; 295(4): 891-895.

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**



Эволюция лечебно-диагностической тактики при синдроме вагинальных выделений



Т.Ф. Татарчук

10-11 ноября 2017 года в конгресс-холле Ramada Encore (г. Киев) при поддержке ОО «Украинская ассоциация кольпоскопии и цервикальной патологии» и ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» состоялся I Всеукраинский научно-практический форум с международным участием «Vagina, Cervix, Uterus: инфекция, воспаление, неоплазия». Следует отметить, что это первое в Украине мероприятие, цель проведения которого – объединить усилия отечественных и зарубежных экспертов в разных областях медицины для создания единой концепции ведения пациенток с патологией шейки матки. При этом, несмотря на эксклюзивность, масштабы данного форума в полной мере позволяют ему конкурировать с другими, не менее важными, ежегодными мероприятиями. Уже в первый день работы I Всеукраинского научно-практического форума в нем приняли участие более 1000 специалистов из различных уголков Украины, а также признанные эксперты из стран ближнего и дальнего зарубежья. Ключевой особенностью мероприятия по праву можно считать презентацию Национального консенсуса по ведению пациенток с патологией шейки матки и влагалища, в ходе которой все участники имели возможность ознакомиться с нынешней ситуацией и перспективами в вопросах, касающихся качества оказания специализированной помощи данной категории пациенток. Значимым является тот факт, что данный консенсус не только позволит усовершенствовать подходы к ведению женщин с патологией шейки матки в соответствии с современными международными нормами, но и в очередной раз подтверждает преимущества междисциплинарного подхода. Так, для его реализации была проделана огромная работа, в ходе которой благодаря тесному сотрудничеству фактически на одном языке смогли вести диалог представители разных медицинских профессиональных организаций и дисциплин: акушеры-гинекологи, онкологи, цитологи и патоморфологи, репродуктологи, хирурги и др. На форуме были представлены множество тем, инноваций лабораторной диагностики, данные эксклюзивных исследований, последних разработок, инновационных технологий и достижений как отечественных, так и международных научных медицинских сообществ, в том числе и репродуктивной медицины. Среди них, на наш взгляд, особого внимания заслуживает вопрос о современных методах диагностики и лечения синдрома вагинальных выделений.

Основные аспекты данного вопроса с точки зрения лечебно-диагностической тактики врача акушера-гинеколога были подробно освещены в докладе члена-корреспондента НАМН Украины, заместителя директора по научной работе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Татьяны Феофановны Татарчук. Предлагаем нашим читателям ознакомиться с ответами на интересные вопросы.

Уважаемая Татьяна Феофановна, известно, что вагинальные выделения являются одной из основных причин обращения к врачу. Какова же тактика врача в этом случае?

Прежде всего следует установить причину.

В соответствии с европейскими (Guideline on the Management of Vaginal Discharge, International Union against Sexually Transmitted Infections – IUSTI, 2011) и американскими (Sexually Transmitted Diseases Treatment, Centers for Disease Control and Prevention – CDC, 2015) руководствами, патологические

вагинальные выделения рассматриваются как синдром вагинальных выделений (СВВ), основными причинами возникновения которого являются бактериальный вагиноз, трихомониаз, кандидоз (рис. 1, табл. 2).

Насколько серьезной является нынешняя ситуация с проблемой бактериального вагиноза в Украине?

В современной клинической практике доля бактериального вагиноза у женщин с патологическими выделениями, которая составляет в среднем 60%, значительно превышает таковую в отношении других воспалительных заболеваний влагалища. В популяции беременных женщин данный показатель несколько ниже, однако все равно достигает 40%. Следует отметить, что риск наличия бактериального вагиноза (в 24% случаев) присутствует даже у тех женщин, которые не предъявляют никаких жалоб. Именно поэтому рациональный подход и своевременная диагностика играют очень важную роль при данной категории заболеваний. Среди доступных на сегодняшний день методов скрининга

бактериального вагиноза особого внимания заслуживает определение ДНК возбудителя (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus* spp.) и общего числа бактерий посредством количественного метода полимеразной цепной реакции (табл. 1).

Татьяна Феофановна, каким современным методом диагностики следует отдавать предпочтение в случае подозрения на наличие вагинального трихомониаза или кандидоза?

В отношении диагностики трихомониаза всегда следует учитывать, что ни один лабораторный метод не дает 100% гарантии обнаружения трихомонад. Поэтому если есть симптомы трихомониаза, а трихомонады не обнаружены, то это не значит, что возбудитель отсутствует (их просто могли не найти), в таких случаях необходимо провести многократное обследование с использованием различных методов. На сегодняшний день золотым стандартом – наиболее точным

методом определения наличия *Trichomonas vaginalis* – является InPouch TV (CDC, 2015). Этот метод имеет чувствительность 81-94% и специфичность 100%. Что же касается вульвовагинального кандидоза, то нельзя забывать об особенностях данного заболевания: 75% женщин репродуктивного возраста имеют, по крайней мере, один эпизод вульвовагинального кандидоза в течение жизни; 50% случаев заболевания – повторные эпизоды; около 5% женщин страдают от хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Эти особенности, по сути, являются основными причинами высокой распространенности заболевания и обуславливают необходимость в проведении качественной диагностики и постоянного контроля, как после выявления возбудителя, так и после окончания курса лечения. По данным CDC (2015), для диагностики вульвовагинального кандидоза в качестве золотого стандарта следует применять ПЦР и культуральный метод.

С какими еще заболеваниями ассоциировано развитие синдрома вагинальных выделений и чем чреваты несвоевременная диагностика и нерациональный подход к их лечению?

Наряду с такими заболеваниями, как вагиниты и вульвовагиниты, синдром вагинальных выделений может быть также вызван воспалительными заболеваниями шейки матки (цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит), а также доброкачественными или фоновыми патологическими процессами шейки матки (псевдоэрозия, истинная эрозия, полип, лейкоплакия). Кроме того, патологические вагинальные выделения могут быть обусловлены рядом других причин (аэробный вагинит, атрофический вагинит, эктопия слизистой оболочки влагалища) (рис. 1).



Рис. 1. Причины синдрома вагинальных выделений (IUSTI, 2011)

Таблица 1. Исследование бактериального вагиноза, пример результатов			
Скрининг вагиноза (ПЦР)	Результат	Единицы измерения	Референтные значения
ДНК общего количества бактерий	10 ⁶	копий/мл	10 ⁶
ДНК <i>Lactobacillus</i> spp.	10 ⁶	копий/мл	10 ⁶
ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i>	10 ⁴	копий/мл	10 ⁴
ДНК <i>Atopobium vaginae</i>	– (не обнаружено, <5×10 ³)	копий/мл	10 ⁴
Заключение. На основании соотношения концентраций ДНК микроорганизмов бактериальный вагиноз обнаружен не был (ДНК <i>Atopobium vaginae</i> отсутствует, ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i> не превышает показатель ДНК <i>Lactobacillus</i> spp.); аналитическая чувствительность тест-системы составляет 5×10 ³ копий/мл.			

Таблица 2. Дифференциальная диагностика основных причин СВВ			
	Бактериальный вагиноз	Кандидоз	Трихомониаз
Симптомы			
Нет	50%	10-20%	10-50%
Выделения	Неприятный «рыбный» запах	Без запаха	Неприятный запах
Зуд		Есть	Есть
Болезненность		Есть	Нет
Дизурия			Есть
Диспареуния		Есть	
Признаки			
Нет			5-15%
Выделения	Белые/гомогенные/обильные	Творожистые	Пенистые (в 70% случаев), желтые (в 10-30% случаев)
Вагинит	Нет	Есть	Есть
Эритема вульвы		Есть, с отеком	Есть
Проявления на шейке матки			Слизистая оболочка насыщенного красного цвета (в 2% случаев)

Важно: всегда следует учитывать то, что наличие синдрома вагинальных выделений в большинстве случаев связано с хроническим воспалительным процессом, который клинически проявляется рецидивами заболеваний, а также ассоциируется с высоким риском развития предраковых изменений в шейке матки.

Как именно воспаление связано с процессом канцерогенеза?

Как известно, патологический процесс, в частности при воспалительных заболеваниях, протекает в области перехода многослойного плоского эпителия влажной части шейки матки в цилиндрический эпителий

цервикального канала. На базальной мембране под цервикальным эпителием расположены субцилиндрические клетки, характеризующиеся бипотентностью (способностью дифференцироваться не только в цилиндрический эпителий, но и в другие типы клеток). В свою очередь, существует высокая вероятность, что они под воздействием воспалительного процесса или гормональных изменений дифференцируются в сторону плоскоклеточной метаплазии. На сегодняшний день доказано, что хронические воспалительные процессы играют важную роль как в канцерогенезе, так и в процессе репликации папилломавируса человека (ВПЧ) — одного из основных факторов развития рака (рис. 2).

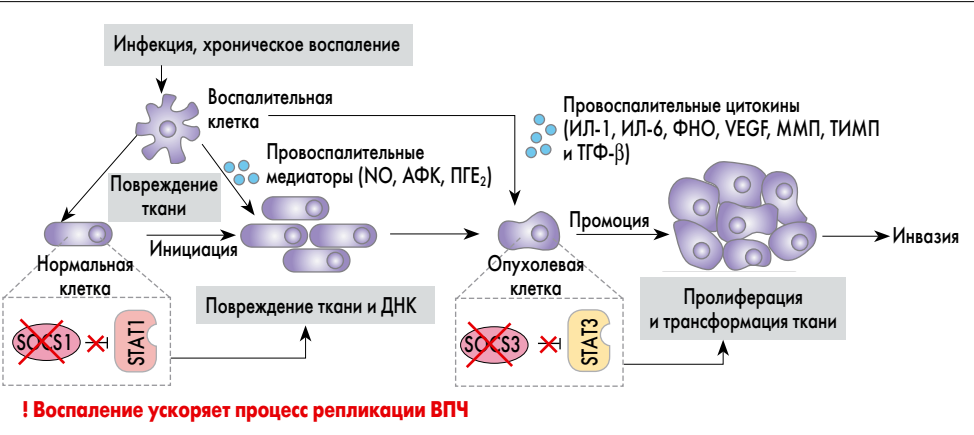


Рис. 2. Воспаление как фактор канцерогенеза

Примечание: VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; MMP – матриксные металлопротеиназы; TIMP – тканевые ингибиторы металлопротеиназ; TGF-β – трансформирующий ростовой фактор бета; NO – оксид азота; АФК – активные формы кислорода; PGE₂ – простагландин E₂; SOCS – супрессор цитокиновой сигнализации; STAT – преобразователь сигналов и активатор транскрипции.

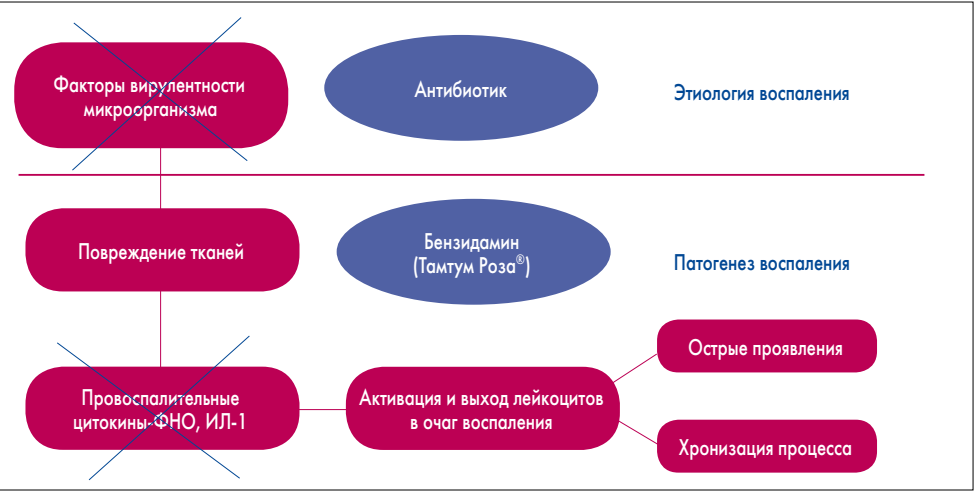


Рис. 3. Этиология и патогенез воспаления.

Точки влияния бензидамина (Тантум Роза®) и антимикробных препаратов

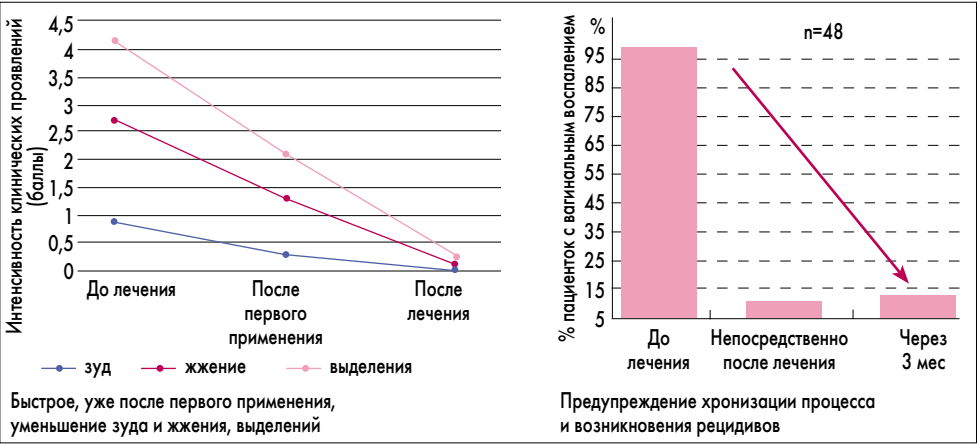


Рис. 4. Влияние терапии бензидамином (Тантум Роза®) на интенсивность клинических проявлений и возникновение рецидивов при СВВ

Именно поэтому главная задача врача-гинеколога — как можно быстрее устранить местное воспаление у пациенток с синдромом вагинальных выделений!

Татьяна Феофановна, какой подход к лечению местного воспаления при СВВ является патогенетически обоснованным?

Известно, что основными медиаторами воспаления являются провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин-1 (ИЛ-1), которые ответственны за клинические проявления СВВ, хронизацию процесса воспаления и возникновение рецидивов. Исходя из этого, можно сделать вывод, что проведение одной лишь антибиотикотерапии направлено только на этиологию воспаления (факторы вирулентности возбудителя), но не дает возможности воздействовать на ключевые

звенья его патогенеза (рис. 3). При этом топические кортикостероиды не являются препаратами выбора для лечения локального воспаления, так как характеризуются иммуносупрессивным эффектом.

С точки зрения эффективной патогенетической терапии вагинального воспаления всем пациенткам с СВВ следует рекомендовать использование нестероидных противовоспалительных средств. Поэтому патогенетически обоснованным является местное использование раствора с бензидамином (Тантум Роза®), противовоспалительный эффект которого позволяет быстро снизить выраженность клинических проявлений (зуд, жжение, патологические выделения), а также предупредить хронизацию процесса и возникновение рецидивов (рис. 3 и 4). Доказана безопасность его применения при беременности и в период лактации.

Подготовил **Антон Вовчек**

3

ТАНТУМ РОЗА®

бензидамина гидрохлорид

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА ВАГИНАЛЬНЫХ ВЫДЕЛЕНИЙ^{1,2,4}

- Немедленное облегчение клинических проявлений уже через 20 минут³
- Предупреждение хронизации процесса и возникновения рецидивов⁴
- Разрешен к применению при беременности и лактации⁵

04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

ANGELINI

Dileo FARMA

Краткая характеристика лекарственного средства Тантум Роза® вагинальный раствор 0,1% и гранулы Тантум® Роза по 500 мг для приготовления вагинального раствора.
Тантум Роза® — нестероидное противовоспалительное средство с анальгезирующим и противоотечным свойствами для вагинального введения. При местном применении имеет также антисептическую и местноанестезирующую активность. Применяется при вульвовагинитах различного происхождения, которые характеризуются незначительными выделениями из влагалища, зудом, раздражением, жжением, болью. А также для осуществления женской гигиены в послеродовом периоде. Как правило, Тантум Роза хорошо переносится. Побочное действие иногда может проявляться в виде местного раздражения, зуда, кожных высыпаний. Полный перечень возможных побочных эффектов указан в инструкции для медицинского применения препарата. Производитель лекарственного средства Тантум Роза: Азиеде Кимике Риуните Анжелини Франческо — А.К.Р.А.Ф. — Сп.А., Виа Веккио Дел Пинокино, 22 — 60100 Анкона (АН), Италия. Информация для специалистов здравоохранения и распространения во время семинаров, конференций, симпозиумов и других научных мероприятий по медицинской тематике.
Тантум Роза, вагинальный раствор 0,1%, Р/С № UA/4012/02/01, приказ Министерства здравоохранения Украины № 1267 от 22.11.2016
Тантум Роза, гранулы 500 мг для приготовления вагинального раствора, Р/С № UA/4012/01/01, приказ Министерства здравоохранения Украины № 685 от 07.07.2016

1. M. Sironi et al. Differential effect of benzidamine on pro- versus anti-inflammatory cytokine production: lack of inhibition of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist. International Journal of Clinical and Laboratory Research, 2000.
2. Ноникова В.В. Гомберг С.Д. Патогенетическая терапия в 2-х томах. Глава 10. Воспаление. Издательство ГЕОТАР-Медиа, 2013.
3. Szajka R. Et al Исследование эффективности бензидамина (Тантум Роза) в форме вагинального раствора при лечении болей и дискомфорта в перинеальной области в раннем послеродовом периоде. Журнал «Медико-социальные проблемы семьи» 1 (том 18), 2013.
4. Обоснована Т.А. Особенности современного течения инфекционных процессов половых путей у женщин и пути их коррекции. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. №5, 2012
5. Инструкция для медицинского использования лекарственного средства Тантум Роза Тантум Роза вагинальный раствор 0,1% и гранулы Тантум® Роза по 500 мг для приготовления вагинального раствора.



Екстрагенітальна патологія та вагітність: ПРАКТИКУМ

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



А.Ю. Лиманская



Ю.В. Давыдова

Геморрой и беременность: вопросы и ответы

Что такое геморрой

Геморрой (от лат. *haemorrhoides*) – заболевание прямой кишки, характеризующееся гиперплазией пещеристой ткани анального канала в результате нарушения кровотока в пещеристых тельцах, вызванного, как правило, усилением прилива артериальной крови к пещеристым тельцам и затруднением оттока в отводящие пещеристые вены. Гипертрофия сосудистых сплетений подслизистого пространства анального канала нередко впервые клинически проявляется кровотечением, что и обусловило название заболевания.

Какова функция геморроидальных вен

Геморроидальные вены – это нормальные анатомические структуры, которые можно увидеть в человеческом эмбрионе с 8-й недели беременности. В комплексе с нервно-мышечной системой ануса (сфинктеры, нервы, слизистые оболочки и кожа) они обуславливают работу заднего прохода. За счет этих вен тело человека

может контролировать испражнения и газы.

В состоянии покоя геморроидальные вены полны крови и действуют как буфер поглощения измененного внутрибрюшного давления, например, во время кашля. Это позволяет избежать непроизвольного выделения фекалий или газа без сокращения анального сфинктера. Во время эвакуации кишечного содержимого нормальные геморроидальные вены за счет механического воздействия (сжатия) опорожняются от крови, что облегчает опорожнение прямой кишки. При нормальном осуществлении вышеописанного механизма наличие геморроя, как правило, характеризуется бессимптомным течением.

Как проявляется геморроидальная болезнь

Геморрой может стать симптоматическим и, следовательно, превратиться в проблему, если структуры геморроидальных вен повреждены и/или нарушено их нормальное функционирование (рис. 1).

Проявлениями геморроя могут быть:

- пролапс (выпадение через анус всех слоев прямой кишки или ее нижней части);
- тромбоз (сгустки крови в геморроидальных сплетениях кровеносных сосудов);
- трещины (разрыв или язва в анусе).

В зависимости от степени пролапса и наличия симптомов различают 4 стадии геморроя. Симптомы включают ощущение жжения, зуд, прерывистое кровотечение из ануса, разную степень вытекания слизи, фекалий, проблемы перинальной гигиены, дискомфорт, боль или и то и другое.

Самые распространенные симптомы геморроя во время беременности и в послеродовой период – это боль и повторяющиеся кровотечения из заднего прохода. Они обычно незначительны и прекращаются спонтанно.

Боль может вызывать беспокойство у молодой и ранее здоровой женщины. В зависимости от выраженности боли изменяется качество жизни. Женщина может как просто ощущать легкий дискомфорт, так и испытывать реальные трудности при выполнении повседневных обязанностей, когда боль мешает ходить, сидеть, опорожнять кишечник, спать, ухаживать за ребенком.

Масштаб проблемы

Частота встречаемости геморроя увеличивается с возрастом и достигает максимума у рожавших женщин старше 60 лет. У 70% женщин пожилого возраста, обратившихся к врачу за консультацией по поводу геморроя, было несколько беременностей.

По данным разных авторов, у 25-38% женщин в третьем триместре беременности встречается геморрой.

Частота развития геморроя при беременности повышается по ряду причин, в число которых входят:

- повышение внутрибрюшного давления на тазовые вены и нижнюю полую вену за счет увеличения объема матки;
- увеличение у беременной объема циркулирующей крови на 25-40%;
- высокий уровень прогестерона, обуславливающий релаксацию венозных стенок и снижение венозного тонуса;
- запоры, вызванные уменьшением подвижности кишечника;
- запоры, возникающие вследствие приема высоких доз экзогенного железа при лечении анемии и профилактике дефицита железа.

При консультировании беременных с геморроем важно подчеркнуть, что это наиболее частое заболевание в период беременности и после родов, которое тем не менее характеризуется мягким и проходящим течением.

Этиология и факторы риска

В настоящее время этиология развития геморроя недостаточно изучена, однако

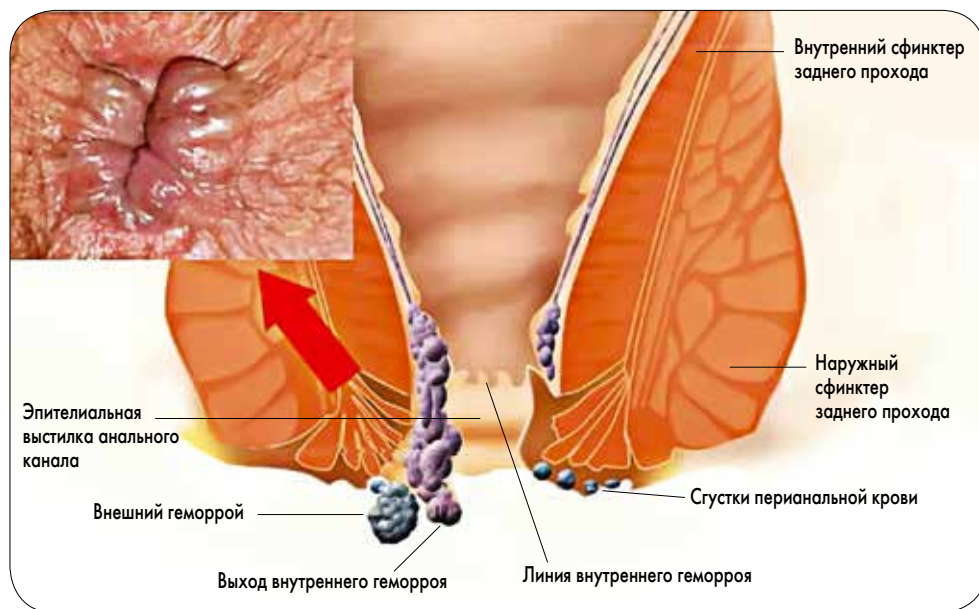


Рис. 1. Внутренний и наружный геморрой

Таблица 1. Предрасполагающие факторы

Наследственные	Расстройства кишечника	Связь с менструальным циклом, беременностью и родами
Врожденная склонность к гипертрофии пещеристых телец (недоразвитость соединительнотканых структур и коллагеновых волокон, которые образуют каркас пещеристых телец)	• Нарушения диеты • Заболевания кишечника, связанные с увеличением внутрибрюшного давления или диареей • Склонность к запорам (фаза натуживания длится >3 мин) • Длительная сидячая работа (теория согревательного компресса) • Тяжелый физический труд • Длительное пребывание на ногах (>4-5 ч) • Нарушение оттока крови в системах воротной и/или нижней полой вен	• Фолликулостимулирующий гормон • Пролактин • Изменения концентрации половых стероидных гормонов • Тонус сфинктера и мышц тазового дна может быть снижен, что приводит к нарушению кровообращения в геморроидальной подушке и способствует развитию характерной для геморроя клинической симптоматики

Таблица 2. Методы лечения

Консервативный	Альтернативный	Хирургический
Модификация диеты: • увеличение потребления пищевых волокон • увеличение потребления жидкости • полужидкая диета	Включает ряд амбулаторных вмешательств: • инъекционная терапия • склеротерапия • лигирование • криотерапия • инфракрасная фотокоагуляция • лазерная терапия В отдельных случаях может потребоваться анестезия	Дозированная сфинктерэктомия – при выраженном отеке анальной области при геморроидэктомии для предотвращения возникновения стеноза наружного сфинктера прямой кишки в послеоперационном периоде
Стимуляторы (при запоре) или депрессанты (при диарее) транзита кишечника		Степ्लीрованная анопсия (метод Лонго)
Местные процедуры (кремы, мази или суппозитории, содержащие анестетики, противовоспалительные средства и стероиды по отдельности или в комплексе)		Требуется анестезия и госпитализация
Препараты семейства флавоноидов, таких как рутозиды (для снижения хрупкости капилляров, улучшения микроциркуляции при венозной недостаточности) Диосминсодержащие препараты (Флебодиа 600)		

хорошо известен ряд предрасполагающих факторов (табл. 1).

Профилактика

Чтобы предотвратить развитие геморроя, рекомендуется:

- избегать чрезмерного натуживания при дефекации;
- опорожнять кишечник утром или после еды, когда его активность выше;

- употреблять много фруктов и овощей, хлеб из цельного зерна и зерновые злаки, чтобы удовлетворить потребность организма в клетчатке;

- выпивать ежедневно не менее 1,5-2 л воды;

- выполнять физические упражнения (вести активный образ жизни);

- при приеме пероральных препаратов железа отдавать предпочтение

препаратам с медленным высвобождением, чтобы уменьшить риск возникновения или отягощения запора.

Лечение

Терапевтический подход зависит от тяжести симптомов и подразумевает выбор одного из представленных в таблице 2 методов лечения.

Основная цель медикаментозного лечения при геморрое у беременных — контролировать острые симптомы. На сегодняшний день существует определенная контрартерийность в отношении истинной эффективности местного лечения симптоматического геморроя.

Самыми эффективными считаются препараты для перорального приема, из них флавоноиды являются наиболее изученными. Основное предназначение пероральных флеботоников — повышать тонус сосудов, уменьшать емкость вен, снижать проницаемость капилляров, облегчать лимфатический дренаж и оказывать противовоспалительное действие. В ходе проведенного в 2012 г. большого мета-анализа, посвященного использованию флеботоников в лечении геморроя, было выявлено, что они способствуют уменьшению кровотечения



и зуда, а также улучшают качество жизни.

Значительный эффект был получен при применении диосмина в медикаментозном лечении пациенток с симптомами геморроя. В Украине применяется препарат Флебодия 600, разрешенный к приему во II-III триместре беременности в рекомендованной дозе 2-3 таблетки в день во время еды в течение 7 дней. При необходимости курс можно продолжать по 1 таблетке 1 р/день в течение 1-2 месяцев. Рекомендуемый алгоритм лечения более подробно рассмотрен на рисунке 2.



Рис. 2. Алгоритм лечения геморроя

Комментарий хирурга



И.Г. Криворучук, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургической работе Александровской клинической больницы, г. Киев

Хирургические проблемы при беременности требуют взвешенного решения, любые вмешательства, даже малоинвазивные, должны быть обоснованы. В любом случае необходимо помнить, что хирург в выборе своей тактики руководствуется в пользу метода, позволяющего получить клинический эффект, а также минимизировать развитие таких осложнений, как преждевременные роды и инфицирование перинальной области.

При бессимптомном геморрое женщинам назначают только профилактические мероприятия. При I-II стадиях заболевания лечение включает свечи и мази, однако следует учитывать, что до сих пор нет убедительных данных об отсутствии у большинства из этих лекарственных средств неблагоприятного воздействия на плод. В отношении назначения флеботоников доказательная база намного шире.

При сочетании геморроя с анальными трещинами, острым геморроем проводят консервативное лечение в стационаре. Оно включает покой, диету, очистительные клизмы, осмотические слабительные средства.

Женщинам строго запрещают тяжелый физический труд и определенные виды домашней работы. Беременные с геморроем, у которых отмечаются выпадение внутренних узлов и частые обострения болезни, подлежат госпитализации и хирургическому лечению. Сроки операции определяют индивидуально. Если состояние беременной позволяет, все вмешательства переносят на послеродовой период. Обострение геморроя, особенно в сочетании с послеродовыми травмами промежности, является наиболее частой патологией, влияющей на качество жизни в послеродовой период.

За исключением случаев тромбоза, как внутренний, так и наружный геморрой достаточно эффективно поддается консервативной терапии. Однако когда вышеуказанные

медицинские вмешательства не позволяют разрешить симптомы или имеет место тяжелая степень геморроя, в арсенале колоректального хирурга существуют различные варианты инвазивных процедур.

В последнее время большое внимание уделяется развитию «офисной» хирургии, позволяющей добиться уменьшения васкуляризации, избыточной ткани и увеличения геморроидальной фиксации ректальной стенки для минимизации пролапса. Выбор варианта хирургического вмешательства зависит от клинической картины и отсутствия эффективности консервативной терапии.

Следует подчеркнуть, что в послеоперационный период необходимы соблюдение режима питания, потребления жидкости, физическая активность, а также прием флеботоников, таких как Флебодия 600, повышающих эффективность оперативного вмешательства и тонус геморроидальных вен.

К хирургическим вмешательствам с целью деструкции кавернозной ткани относят пересечение геморроидальных узлов латексными кольцами, криодеструкцию, диатермокоагуляцию, биполярную коагуляцию.

Методика пересечения геморроидальных узлов латексными кольцами применяется при наличии внутреннего геморроя II-III стадии с четкими границами геморроидальных узлов. Противопоказаниями к лечению этим методом являются: увеличение внешних геморроидальных узлов или комбинированный геморрой, воспалительные заболевания анального канала. Возможные осложнения: выраженный болевой синдром, тромбоз внешних геморроидальных узлов, ректальное кровотечение.

Малоинвазивные операции, которые проводятся с целью уменьшения кровоснабжения из бассейна верхней прямокишечной артерии, — это инфракрасная фотокоагуляция, склеротерапия, операция Лонго, прошивание ветвей верхней прямокишечной артерии под контролем доплеровского ультразвукового исследования.

Принцип метода инфракрасной фотокоагуляции заключается в коагуляции ножки геморроидального узла в 3-4 точках сфокусированным инфракрасным лучом. Показанием к использованию этого метода является внутренний или комбинированный геморрой I-II стадии, циркулярный геморрой I-II стадии со склонностью к кровотечениям.

Использование склеротерапии показано при наличии I-III стадии геморроя или кровоточащего геморроя и в качестве подготовительного этапа к пересечению латексными

кольцами или выполнения геморроидэктомии. Этот метод имеет противопоказания: острые воспалительные заболевания анального канала, отсутствие четких границ между внешними и внутренними узлами. Осложнениями при использовании этого метода лечения могут быть острый парапроктит, болевой синдром (при попадании глубже подслизистого слоя) и отек промежности.

Методика операции Лонго заключается в циркулярной резекции слизистой оболочки прямой кишки выше зубчатой линии, которая приводит к подтягиванию геморроидальных узлов в просвет кишки и запустеванию узлов в результате прекращения их кровоснабжения. Преимуществами этого метода являются простота, минимальная зависимость от квалификации врача, длительность процедуры 10-15 мин, возможность сохранить нормальное анатомическое строение анального канала, а также низкая частота развития рецидивов и минимальная выраженность болевого синдрома. Среди недостатков следует отметить высокую цену одноразового аппарата, отсутствие возможности удалять внешние геморроидальные узлы и вероятность развития некроза прямой кишки, что требует проведения ее экстирпации.

Трансанальная геморроидальная деартериализация — технически простая методика, позволяет провести лечение в один этап почти при всех стадиях геморроя. Процедура длится 20-40 мин, проводится без общей анестезии, не вызывает выраженного болевого синдрома, не приводит к тяжелым послеоперационным осложнениям. Пациентка не нуждается в соблюдении специальных диет, ограничивающих опорожнение прямой кишки, и может вернуться к обычному режиму жизни на 5-7-е сутки после операции. Среди осложнений возможны возникновение тромбоза вен прямой кишки и внешних геморроидальных узлов, парапроктита, флегмоны прямой кишки и рецидива геморроя у 3-5% пациентов.

Геморроидэктомия дает возможность выполнить радикальное лечение геморроя при любой стадии заболевания. Среди недостатков метода — выраженный болевой синдром, длительная реабилитация и высокий риск возникновения осложнений. Проведение данного вида операции в период беременности чревато воспалительными процессами в перинальной области и риском преждевременных родов.




elonva[®]
corifoliotropina alfa

Puregon[®]
FSH recombinante Foliotropina beta



Orgalutran[®]
ganirelix

ELONVA[®] (ЕЛОНВА)

Розчин для ін'єкцій, діюча речовина: корифолітропін альфа (100 мкг або 150 мкг), рекомбінантний фолікулоstimулюючий гормон з подовженою тривалістю активності.

Показання: Контрольована стимуляція яєчників у поєднанні з антагоністом ГРГ (гонадотропін-рилізінг гормону) для розвитку чисельних фолікулів у жінок, які беруть участь у програмі Допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Протипоказання:

- підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.
- вагітність, пухлини яєчників, молочних залоз, матки, гіпофіза або гіпоталамуса.
- патологічна (не менструальна) вагінальна кровотеча без відомої/діагностованої етіології.
- первинна дисфункція яєчників.
- синдром гіперстимуляції яєчників, синдром полікістозу яєчників в анамнезі.
- кісти яєчників або збільшення яєчників;
- попередній цикл КСЯ, що призвів до утворення більш ніж 30 фолікулів розміром ≥ 11 мм, які вимірюються при ультразвуковому дослідженні;
- кількість базальних антральних фолікулів >20 ;
- фіброзні пухлини матки, несумісні з вагітністю;
- пороки розвитку репродуктивних органів, несумісні з вагітністю.

Фертильність, застосування у період вагітності або годування груддю: Вагітність. Застосування препарату Елонва під час вагітності протипоказане. **Годування груддю.** Застосування препарату Елонва під час годування груддю не показано. **Фертильність.** Застосування препарату Елонва показано при безплідді.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Оскільки корифолітропін альфа не є субстратом цитохромних Р450 ензимів, не очікується жодної взаємодії з іншими лікарськими засобами.

PUREGON[®] (ПУРЕГОН[®])

Розчин для ін'єкцій, діюча речовина: фолітропін бета (300 МО або 600 МО)

Показання: У дорослих жінок – лікування жіночого безпліддя:

- ановуляція (включаючи синдром полікістозних яєчників) у жінок, у яких лікування кломіфену цитратом не ефективне;
- для контролю гіперстимуляції яєчників при індукції множинного розвитку фолікулів під час проведення ДРТ.

У дорослих чоловіків – недостатній сперматогенез внаслідок гіпогонадотропного гіпогонадизму.

Протипоказання: Для чоловіків та жінок:

- гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату;
- пухлини яєчників, молочної залози, матки, яєчок, гіпофіза або гіпоталамуса;
- первинна недостатність статевих залоз.

Додатково для жінок:

- вагітність;
- вагінальні кровотечі невстановленої етіології;
- кісти яєчників або збільшення яєчників, не пов'язане із синдромом полікістозних яєчників;
- порушення анатомії репродуктивних органів, несумісне з вагітністю;
- фіброма матки, несумісна з вагітністю.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Застосування препарату Пурегон[®] у період вагітності протипоказане. **Годування груддю.** Немає даних клінічних досліджень і досліджень на тваринах щодо виведення фолітропіну бета з грудним молоком. Фолітропін бета може впливати на продукування грудного молока. **Фертильність.** Пурегон[®] призначений для лікування жінок, які проходять процедуру стимуляції яєчників або контрольованої гіперстимуляції яєчників у програмі ДРТ.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Одночасне застосування препарату Пурегон[®] і кломіфену цитрату може посилити реакцію яєчників. Після проведення десенсибілізації гіпофіза за допомогою аналогів гонадотропіну рилізінг-гормону, для досягнення достатньої реакції яєчників може бути потрібна більша висока доза препарату Пурегон[®].

ORGALUTRAN[®] (ОРГАЛУТРАН[®])

Розчин для ін'єкцій 0,5 мг/мл по 0,5 мл у попередньо наповненому шприці, діюча речовина: ganirelix, антагоніст гонадотропін-рилізінг гормона, призначає тільки спеціаліст, який має досвід лікування безпліддя.

Показання: Попередження передчасного підйому рівня лютеїнізуючого гормона у жінок, яким проводять контрольовану гіперстимуляцію яєчників з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Протипоказання: Порушення функції нирок або печінки помірного або важкого ступеня тяжкості.

Вагітність або період годування груддю.

Підвищена чутливість до:

- діючої речовини
- інших компонентів препарату
- гонадотропін-рилізінг гормона (ГнРГ)
- інших аналогів ГнРГ

Препарат не рекомендується призначати жінкам з важкими алергічними захворюваннями.

Несумісність. Через відсутність досліджень для оцінки сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

*zareestrovana torгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A

Г.В. Стрелко, к. мед. н., головний лікар Медичного центру «Родинне джерело»

Нові тенденції в клініці екстракорпорального запліднення, медичні переваги контрольованої стимуляції яєчників з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону та корифолітропіном альфа

Безплідний шлюб становить серйозну медичну та соціальну проблему. За останні 30 років відбувся феноменальний прогрес в лікуванні безпліддя: в 1978 р. народилася перша дитина після IVF – Луїза Браун. На сьогодні більше 1 млн дітей народилося в світі завдяки допоміжним репродуктивним технологіям – ДРТ (більше 1% дітей за рік – у США). В Україні, як і в усьому світі, спостерігаються тенденції до збільшення віку вступу в шлюб та народження першої дитини. При аналізі даних національного реєстру з допоміжних репродуктивних технологій можна помітити, що кількість жінок віком до 25 років, що вступають у програми ДРТ, суттєво скоротилася на 40% (8% у 2001 р. і 4,8% у 2007 р.), кількість жінок 25-29 років також знизилася на 22,9% (29,7-22,9%). За той самий період кількість пацієнток 35-39 років збільшилася на 2,9% (24,6-25,3%), а старших за 40 років збільшилася на 26% (8,0-10,1).



Г.В. Стрелко

Важливою проблемою при проведенні екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є відносно низька результативність. Середня частота настання вагітності у перерахунку на перенос 1 ембріона дуже залежить від низки чинників (віку жінки, стадії розвитку ембріона, стану ендометрія та імунної системи, протоколу підготовки) та становить у середньому 30-45%. Збільшення кількості ембріонів, що переносяться в порожнину матки за одну процедуру, може підвищувати результативність, але суттєво збільшує ризики багатопліддя. Саме тому згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) від 09.09.2013 № 787 рекомендовано переносити не більше

2-х ембріонів за спробу. Очікувана частота настання вагітності в такому разі становитиме залежно від віку жінки приблизно 45-55%. Таким чином, у більшості випадків досягнення вагітності пов'язане з потребою в проведенні повторних циклів ЕКЗ.

Аналізуючи кумулятивну частоту настання вагітності при проведенні ЕКЗ за декілька спроб, отримуємо суттєве збільшення у порівнянні з 1 циклом. Різниця між очікуваною частотою настання вагітності за 4-5 циклів і реальною складає 20-40%. Це переважно відбувається через великий відсоток пацієнток, що з різних причин достроково припиняють лікування (рис. 1).

Вивчення причин припинення лікування дозволить модифікувати лікувальні підходи, зробити ЕКЗ більш дружнім і прийнятним для пацієнток. Це, у свою чергу, збільшить відсоток жінок, що зможуть отримати позитивний результат.

Причини припинення лікування

Загальноприйнятою є думка, що в більшості випадків пацієнтки припиняють лікування переважно з двох причин: поганий прогноз і фінансові проблеми (Cousineau and Domar, 2007). Цікавими є в цьому сенсі дослідження, що проводяться в країнах, де вартість ЕКЗ лікування відшкодовується страховими компаніями. У таких країнах, як виявлено в дослідженнях (Olivius et al., 2004, M.F. Verberg et al., 2008), основними причинами припинення лікування є:

- фізичний та психологічний дискомфорт – 28%;
- невідома етіологія – 25%;
- поганий медичний прогноз – 14%.

Серед інших причин було вказано знижену якість ооцитів або ембріонів, етичні або психологічні проблеми подружжя, всиновлення тощо.

При порівнянні частоти та структури причин припинення лікування було виявлено, що більш «м'який» підхід до стимуляції значно знижує відсоток припинення циклів ЕКЗ до досягнення результату (рис. 2).

Протокол стимуляції: згідно з численними дослідженнями частота припинення лікування в так званих м'яких або мінімальних протоколах стимуляції була значно меншою у порівнянні з традиційними протоколами (рис. 3).

Проведення опитування серед пацієнток клініки «Родинне джерело», що проходять лікування за програмою ЕКЗ в 2017 році, продемонструвало, що пацієнтки віддають перевагу короткому протоколу стимуляції, з мінімальною кількістю ін'єкцій, більш простого дизайну, коротшої тривалості.

Іншою поширеною проблемою при застосуванні ДРТ є вибір лікарем

оптимального протоколу стимуляції, адже існує велика кількість гонадотропінів, дозування та схем їх застосування. При виборі протоколу необхідно попередити надмірну відповідь на стимуляцію й обрати оптимальну стартову дозу у потенційно поганих відповідачів.

Антимюллерів гормон (АМГ) – ключовий біомаркер, що застосовують для прогнозування відповіді яєчників (Broer et al., 2013; Nelson et al., 2015). Традиційно у жінок зі зниженим овариальним резервом (АМГ <1 нг/мл) застосовується збільшення стартової дози гонадотропінів. Різні автори пропонують починати стимуляцію з дози фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) як мінімум 300 МО/день. Інші рекомендують збільшувати стартову дозу до 450 МО/день і навіть більше. З точки зору клінічної ефективності дані авторів є суперечливими.

Новий гормональний препарат для лікування безпліддя, що відноситься до нового класу рекомбінантних гонадотропінів пролонгованої дії, – корифолітропін альфа. Особливістю цієї молекули є вдвічі більший період напіввиведення у порівнянні зі стандартним рекомбінантним ФСГ (Corifollitropin alfa Dose-finding Study Group, 2008).

Ця властивість дозволяє ініціювати та підтримувати мультифолікулярний ріст протягом 7 днів після одноразової підшкірної ін'єкції (Fauser et al., 2009). Корифолітропін альфа був виведений на ринок у двох дозах: 100 мкг для жінок вагою <60 кг і 150 мкг при вазі > 60 кг. Корифолітропін альфа 150 мкг ініціює в середньому трохи сильнішу відповідь яєчників у порівнянні з добовою щоденною дозою ФСГ 200 МЕ (Devroey et al., 2009).

Отже, виникає питання, чи можемо ми в більшості випадків застосування контрольованої суперовуляції яєчників (КСОЯ) використовувати

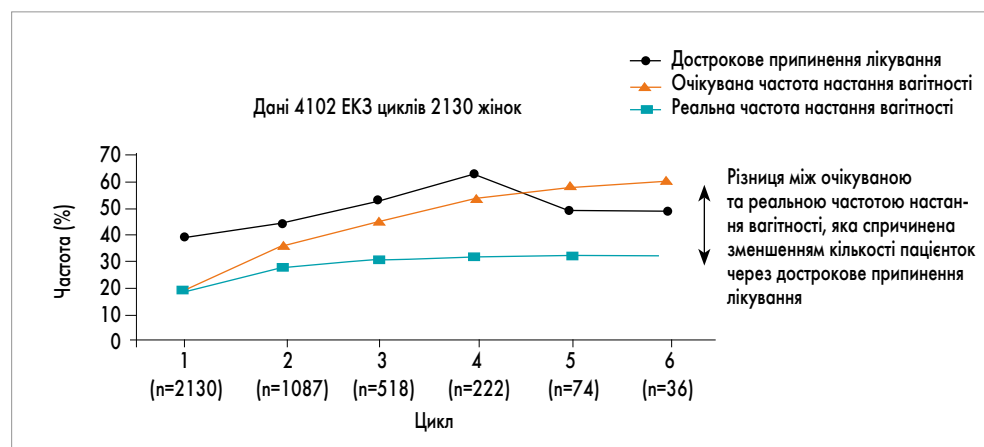


Рис. 1. Негативний вплив дострокового припинення лікування на реальну частоту настання вагітності



Рис. 2. Порівняння частоти та структури причин припинення лікування

Продовження на стор. 18.

Нові тенденції в клініці екстракорпорального запліднення, медичні переваги контрольованої стимуляції яєчників з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону та корифолітропіном альфа

Продовження. Початок на стор. 17.

стандартний протокол із корифолітропіном альфа? Чи не буде такий підхід знижувати результативність лікування у порівнянні зі стандартними щоденними ін'єкціями ФСГ. У дослідженні 2017 р. Т. Lerman, М. Derenbusch та співавт. вивчили частоту аномальної реакції яєчників – як знижену (<6 ооцитів), так і надмірну (>18 ооцитів) – при застосуванні 150 мкг корифолітропіну альфа у жінок з різними рівнями АМГ та іншими біомаркерами оваріального резерву (n=5) в багатоцентричних, багатонаціональних проспективних, спостережливих, когортних дослідженнях.

Безплідні жінки (n=212) з масою тіла >60 кг проходили лікування методом ЕКЗ, що включало КСОЯ у протоколі з множинними дозами антагоніста гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ). Демографічні, сонографічні та ендокринні

показники були проспективно оцінені на 2-й або 3-й день спонтанного менструального циклу до введення корифолітропіну альфа. Сироватковий рівень АМГ показав найкращу кореляцію з кількістю ооцитів у порівнянні з іншими предикторами оваріальної відповіді. При аналізі для прогнозування низької відповіді рівні АМГ до 0,91 нг/мл показали чутливість 82,4%, специфічність – 82,4%, позитивне прогностичне значення – 52,9%, негативне прогностичне значення – 95,1% (95% довірчий інтервал – ДІ – 0,769-0,936; p<0,0001). Для прогнозування високої відповіді оптимальний поріг АМГ склав 2,58 нг/мл, чутливість – 80,0%, специфічність – 82,1%, позитивна прогностична величина – 42,5%, негативна прогностична величина – 96,1% (95% ДІ 0,787-0,955; p<0,0001).

Таким чином, можна зазначити, що жінки з концентрацією АМГ у сироватці між 0,9 та 2,6 нг/мл будуть мати оптимальну відповідь на стимуляцію в протоколах КСОЯ.

Стосовно пацієнток із ризиком надмірної відповіді деякі дослідження також демонструють можливість безпечного та ефективного застосування корифолітропіну альфа.

Так, у дослідженні Т. Lee, Н. Chen і співавт. (2015) брала участь 121 пацієнтка з рівнем АМГ >3,5 нг/мл. Усі вони проходили КСОЯ в рамках проведення ЕКЗ. 49 пацієнток отримували 100 мкг корифолітропіну альфа, 72 пацієнтки мали традиційні щоденні ін'єкції ФСГ (150 МЕ-225 МО) протягом перших 5 днів. Оцінювалася кількість ооцитів, частота прогресуючої вагітності та частота гіперстимуляції яєчників.

Рівні естрадіолу (2396±1181 проти 3003±1864 pg/мл) та прогестерону (0,92±0,54 проти 1,22±0,84 нг/мл) у день ін'єкції хоріонічного гонадотропіну людини був значно нижчим у групі жінок корифолітропіну альфа у порівнянні з групою щоденного ФСГ. Кількість ооцитів (13,3±6,3 проти 14,3±7,5), частота запліднення (74,7±15,6 проти 74,7±19,1%) та відсоток ембріонів хорошої якості на 3-тю добу (53,5±32,6 проти 58,7±25,3%), а також частота настання вагітності (28/48 = 58,3% проти 31/70 = 44,3%) були схожими в обох групах. Частота синдрому гіперстимуляції яєчників становила 2,04% (1/49) і 2,78% (2/72) для корифолітропіну альфа та групи ФСГ відповідно. Усі випадки синдрому гіперстимуляції яєчників були помірного ступеня, і парацентез не був необхідним.

У результаті автори дійшли висновку, що корифолітропін альфа 100 мкг ефективний і безпечний у циклах IVF/ICSI для пацієнток із високим рівнем АМГ. Подальші дослідження необхідні для оцінки ефективності 100 мкг корифолітропіну альфа у пацієнток із масою понад 90 кг і жінок із потенційно зниженою реакцією на стимуляцію.

В іншому дослідженні (Н. Selman, L. Rinaldi, 2016) було оцінено ефективність корифолітропіну альфа при стимуляції яєчників у пацієнток із низьким рівнем відповіді. У ньому взяли участь 85 пацієнток із потенційно поганою відповіддю згідно з Болонськими критеріями та середнім віком 40,2±3,9 років. Пацієнтки були проспективно рандомізовані у дві групи на основі режиму стимуляції яєчників: група А (досліджувана група, n=42) отримувала кломіфен цитрат і корифолітропін альфа протягом перших 7 днів стимуляції, а потім рекомбінантний

ФСГ у протоколі з аГнРГ; група В (контрольна група, n=43) отримувала кломіфен цитрат та щоденну ін'єкцію ФСГ у протоколі з аГнРГ. Ми проаналізували результат стимуляції, кількість отриманих ооцитів, дроблення ембріонів, а також показники вагітності та імплантації.

Обидві групи були схожими за демографічними даними, результатом стимуляції та кількістю скасованих циклів. Відмінностей між групами А та В щодо кількості отриманих ооцитів (3,0±0,8 та 2,7±0,7 відповідно) та кількості ембріонів (1,8±0,6 та 1,7±0,7 відповідно) не виявлено. Вищими, хоч і статистично не значущими є результати на користь групи А порівняно з групою В за частотою вагітності за цикл (19 і 16,3% відповідно), частотою настання вагітності на перенос (21,6 і 17,9% відповідно) та частотою імплантації (14,7 і 13,4% відповідно). Також частота викиднів була зів'язаною між пацієнтками, які отримували корифолітропін альфа, та тими, хто отримував щоденну ін'єкцію рФСГ (12,5 і 14,2% відповідно).

Результати свідчать про те, що стимуляція яєчників із корифолітропіном альфа є настільки ж ефективною, як щоденна ін'єкція рекомбінантним ФСГ для лікування пацієнток із поганою реакцією на стимуляцію.

Щодо сприйняття пацієнтками протоколів із застосуванням корифолітропіну альфа дослідження демонструють кращу переносимість у порівнянні з традиційними протоколами.

Ефективність корифолітропіну альфа з рекомбінантним ФСГ у протоколі з аГнРГ було вивчено в дослідженні Н.У. Park, М.У. Lee та співавт. (2014). Як показали результати, застосування ФСГ продовженої дії має таку саму ефективність (а в певних аспектах навіть кращу), як і традиційні протоколи КСОЯ.

Застосування корифолітропіну альфа в пацієнток із ризиком надмірної відповіді (у дозі 100 мкг) є безпечним і таким само ефективним, як і традиційні протоколи стимуляції.

Застосування корифолітропіну альфа у пацієнток зі зниженою відповіддю на стимуляцію не погіршує результативність лікування у порівнянні з традиційними схемами лікування.

Менша кількість ін'єкцій покращує переносимість лікування у більшості пацієнток і знижує ймовірність дострокового припинення лікування (рис. 4).

Інформація надана компанією «МСД» для професійної підтримки фахівців охорони здоров'я. Інформація, що стосується будь-якого продукту(ів), може не збігатися з інструкцією для медичного застосування препарату. Будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції для отримання точної інформації або даних щодо продуктів, які розглянуто в цій публікації, до призначення.

WOMN-1240970-0000

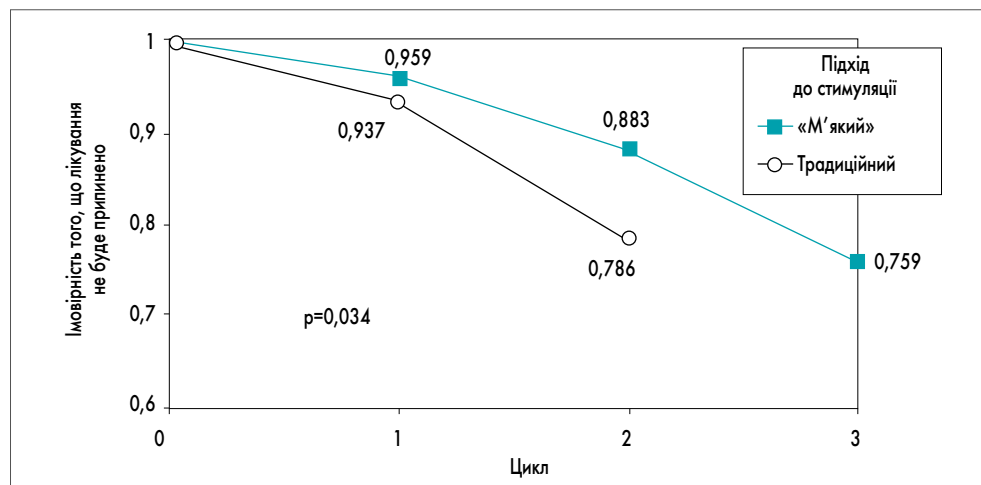


Рис. 3. Частота припинення лікування залежно від типу протоколу (M.F. Verberg et al., 2008)

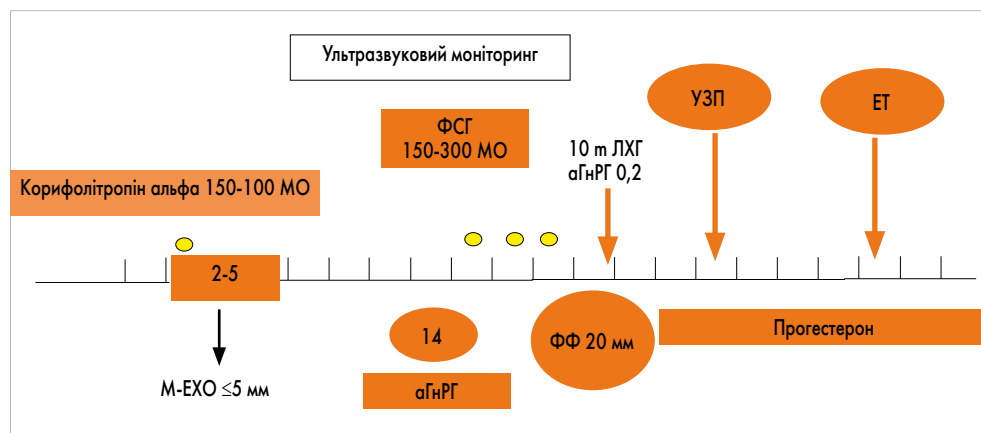


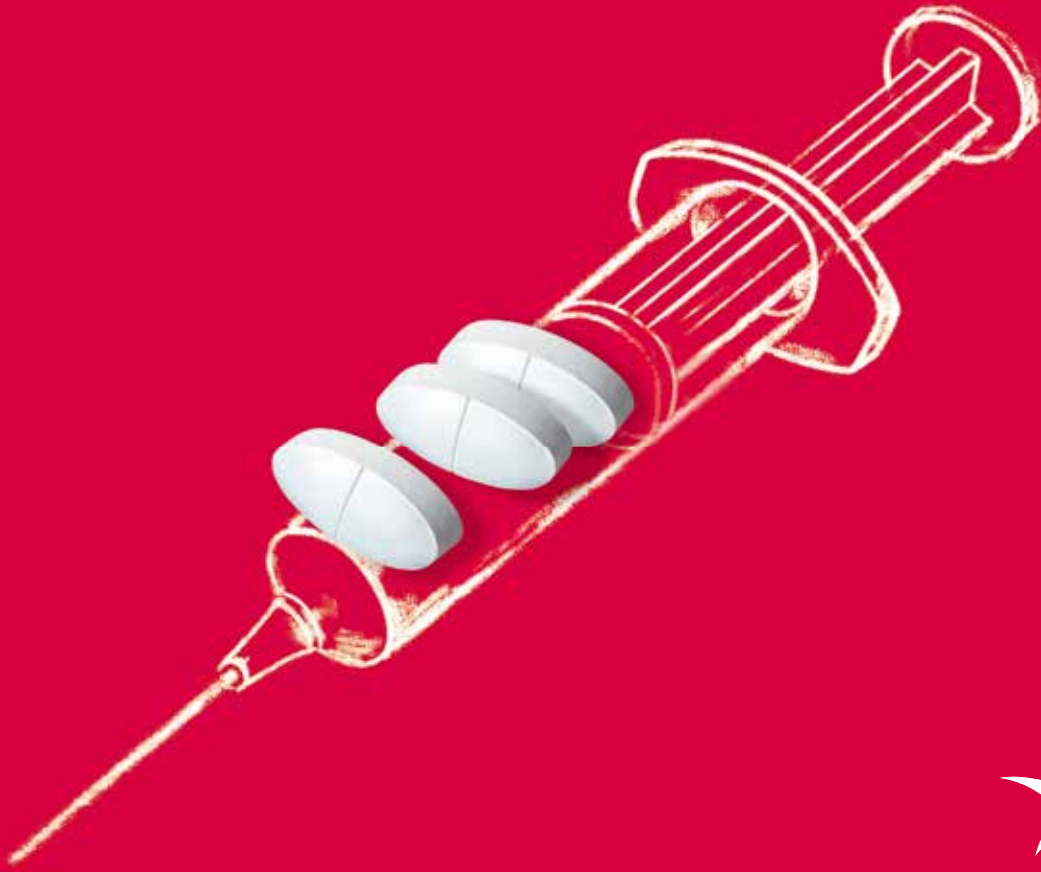
Рис. 4. Протокол аГнРГ + корифолітропін альфа

Таблиця. Схема призначення корифолітропіну альфа залежно від відповіді на стимуляцію

Призначення	Елонва, МО	Додатковий ФСГ, МО	Антагоніст
Збільшений оваріальний резерв АМГ ≥3,6 нг/мл	100-150	100-150	Стандартно з 6-го дня стимуляції або за наявності фолікула діаметром ≥14 мм
Нормальні відповіді	150	200	Стандартно з 6-го дня стимуляції
Знижений оваріальний резерв АМГ ≤0,9 нг/мл	150	300	Стандартно з 6-го дня стимуляції або за наявності фолікула діаметром ≥14 мм

Ін'єкційна ефективність в таблетках*1

при інфекціях
статевої системи²



Вільпрафен Солютаб

джозаміцин

Вільпрафен Солютаб – макролід,
що активний по відношенню
до 100% штамів «атипових»
збудників ЗПСШ^{3, 4}

* Антибіотики у лікарській формі «таблетки, що диспергуються» забезпечують створення у крові концентрації активної речовини, що співставна з ін'єкційними лікарськими формами, і, як наслідок, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, що співставна з ефективністю парентеральних форм лікарських засобів.

1. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4-6.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Вільпрафен Солютаб (Р.П. №UA/4350/02/01 від 12.06.2017).
3. Дослідження антибіотикорезистентності in vitro (зразки біоматеріалу 164 пацієнтів) M. hominis та U. urealyticum виявлені у 15,2% та 5,4% пацієнтів з інфекціями органів репродуктивної системи, відповідно. Всі ізоляти M. hominis та U. urealyticum були чутливими до доксицикліну та джозаміцину. Адаптовано з Saigal K. et al. Indian J Pathol Microbol. 2016 Apr-Jun; 59 (2): 194-6.
4. Дослідження антибіотикорезистентності in vitro (26 ізолятів C.trachomatis). Всі ізоляти, так чи інакше, були чутливими до антимікробних засобів. Найбільша чутливість, виходячи з оцінки мінімальної інгібуючої концентрації, всіх ізолятів хламідій — до джозаміцину, у порівнянні до еритроміцину та азитроміцину (0,04-0,32 мкг/мл, 0,5-16 мкг/мл та 0,5-16 мкг/мл, відповідно. Адаптовано з Zhu H. et al. Andrologia. 2010 Aug; 42(4): 274-80.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу ВІЛЬПРАФЕН СОЛЮТАБ (WILPRAFEN SOLUTAB®)

Склад: діючі речовини: джозаміцин; 1 таблетка містить джозаміцину (у вигляді джозаміцину пропіонату) 1000 мг; **допоміжні речовини:** целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, натрію докунат, аспартам, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, ароматизатор популісний. **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, довгастої форми, солодкі, з запахом полуниці, з надписом IOSA та рискою з одного боку і надписом «1000» — з іншого. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТХ J01F A07. **Фармакологічні властивості. Фармакокінетика.** Препарат застосовувати для лікування бактеріальних інфекцій: бактеріостатична активність джозаміцину, як і інших макролідів, зумовлена інгібуванням синтезу білка бактерій. Джозаміцин є високоактивним щодо внутрішньоклітинних мікроорганізмів (Chlamydia trachomatis та Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Legionella pneumophila); грампозитивних бактерій (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes та Streptococcus pneumoniae (pneumococcus), Corynebacterium diphtheriae, грамнегативних бактерій (Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis), а також проти деяких анаеробних бактерій (Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium perfringens). Незначно впливає на ентеробактерії, тому мало змінює природну бактеріальну флору шлунково-кишкового тракту. Ефективний при резистентності до еритроміцину. Резистентність до джозаміцину розвивається рідше, ніж до інших антибіотиків групи макролідів. **Фармакокінетика.** Джозаміцин є кислотостійкою речовиною, після прийому внутрішньо він швидко абсорбується у шлунково-кишковому тракті та досягає максимальної концентрації в плазмі через 1-2 години після прийому. Приблизно 15 % зв'язується з білками плазми. Джозаміцин добре проникає через біологічні мембрани і накопичується у різних тканинах: у легеневій, лімфатичній, піднебінних мигдаликах, органах сечовидільної системи, шкірі та м'яких тканинах. Джозаміцин метаболізується у печінці та повільно виводиться з жовчю, а в незначній кількості (менше 15 %) — із сечею. **Клінічні характеристики. Показання.** Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозаміцину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини чи до компонентів препарату або до інших речовин подібних за хімічною структурою; тяжкі порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів. Через вміст аспартуму препарат протипоказаний пацієнтам з фенілкетонурією. Одночасне застосування з ерготаміном, дигідроерготаміном, цизапридом, пімозидом, івабрадином, колхіцином. У жінок під час годування груддю дитини, яка отримує цизаприд. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. **Протипоказані комбінації Ерготамін та дигідроерготамін:** можливий розвиток ерготизму з ризиком розвитку некрозу кінцівок (внаслідок зниженої печінкової екскреції ерготаміну/дигідроерготаміну). Одночасне застосування алкалоїдів ріжків може спричинити підвищену вазоконстрикцію, скорочення судин. Тому слід уникати одночасного застосування алкалоїдів ріжків та у випадку наявності периферичних проявів та симптомів ерготизму, припинити застосування препарату та застосовувати відповідне лікування, таке як місцеве тепло та застосування вазодилаторів. **Цизаприд:** підвищений ризик виникнення шлункової аритмії, включаючи аритмію типу torsade de pointes. **Пімозид:** підвищений ризик виникнення шлункової аритмії, включаючи аритмію типу torsade de pointes. **Івабрадин:** підвищення концентрації івабрадину в плазмі крові та розвиток побічних реакцій (внаслідок зниженого метаболізму в печінці у зв'язку з дією джозаміцину). **Колхіцин:** підвищений ризик побічних ефектів колхіцину аж до можливого летального наслідку. Комбінації джозаміцину з іншими лікарськими засобами, що не рекомендуються **Ебастин:** підвищений ризик шлункової аритмії в схильних пацієнтів (вроджений синдром подовженого інтервалу QT). Похідні ріжків допамінергічної дії (бромокриптин, каберголін, лізурид, перголід): підвищення концентрації дофаміну в плазмі з можливим підвищенням рівня його активності або появи симптомів передозування. Джозаміцин може підвищувати дію бромокриптину мезилату та спричиняти спазми кишечника, атаксію, та інші побічні реакції. У випадку виникнення інтоксикації бромокриптину мезилату рекомендується тимчасово припинити застосування джозаміцину та інших засобів, що підвищують дію триазоламу та спричиняють сонливість. У випадку передозування триазолому рекомендовано тимчасово припинити застосування препарату. Повідомляють про підвищену частоту деяких побічних реакцій (розлади поведінки). Галофантрин: підвищений ризик шлункової аритмії типу torsade de pointes. При можливості припинити застосування макролідів. Якщо необхідне одночасне застосування даних лікарських засобів, необхідно перед застосування визначити тривалість інтервалу QT з подальшим регулярним контролем ЕКГ. **Дизопірамід:** ризик збільшення побічних ефектів дизопіраміду: тяжка гіпоглікемія, подовження інтервалу QT та тяжка форма шлункової аритмії, включаючи аритмію типу torsade de pointes. При необхідності одночасного застосування даних лікарських засобів, лікування слід проводити під регулярним проведенням клініко-біологічних досліджень та контролем ЕКГ. **Такролімус:** підвищення рівня концентрації такролімусу досягаючи концентрації, що призводять до пошкодження нирок. Необхідно регулярно контролювати рівень такролімусу в крові. Терфенадин та астемізол: одночасне застосування джозаміцину та антигістамінних засобів, що містять терфенадин та астемізол, можуть спричинити затримку ескреції антигістамінних засобів, що може призвести до аритмії, що загрожує життю (див. розділ «Особливості застосування»). Комбінації джозаміцину та інших засобів, що вимагають особливих застережень карбамазепін: підвищення концентрації карбамазепіну у в плазмі крові з симптомами передозування в результаті зниженого його метаболізму в печінці. Лікування проводиться під клінічним спостереженням під контролем концентрації карбамазепіну в плазмі крові та знижені дози при необхідності. Циклоспорин: підвищення рівня циклоспорину та креатиніну в крові, підвищуючи нефротоксичний ризик. Необхідно регулярно контролювати концентрацію циклоспорину в крові, функцію нирок та проводити корекцію дози циклоспорину під час та після застосування макролідів. Пероральні антикоагулянти: джозаміцин може підвищувати дію пероральних антикоагулянтів, таких як варфарин та його похідних, що являються антагоністами вітаміну К. Джозаміцин знижує синтез вітаміну К бактеріями кишечника. У випадку виникнення кровотечі, може бути рекомендовано припинити застосування джозаміцину та/чи пероральних антикоагулянтів та застосовувати вітамін К в залежності від тяжкості кровотечі чи ступеня коагулопатії на підставі протромбінового часу чи міжнародного нормалізованого відношення. Силденафіл: підвищення концентрації силденафілу із ризиком зниження артеріального тиску. У разі одночасного застосування з джозаміцином на початку лікування слід призначити мінімальні дози силденафілу. Взаємодія, які слід брати до уваги: Теофілін (та по екстраполяції амінофілін): існує ризик підвищення теофіліну в плазмі крові, особливо у дітей. Рівень теофіліну може підвищуватися внаслідок подовженого періоду напіввиведення. У разі токсичності теофіліну, слід відповідним чином змінити прийом додаткових доз теофіліну та керуватися рівнем концентрації теофіліну в крові. **Особливі випадки зміни МНВ.** В пацієнтів, які застосовують антибіотики, виявлені чисельні випадки підсилення дії антагоністів вітаміну К. У разі наявності інфекційного та запального процесу складно встановити причину зміни МНВ. Визначеними факторами ризику зміни МНВ є вік, загальний стан пацієнта. Хоча зміни МНВ можуть виникати у випадку застосування деяких антибіотиків: фторхінолонів, макролідів, циклінових антибіотиків, ко-тримазолу та деяких цефалоспоринів. **Особливості застосування.** Тяжкі шкірні побічні реакції В деяких пацієнтів після застосування джозаміцину відмічалися тяжкі шкірні побічні реакції такі, як токсичний епідермальний некроліз та синдром Стивенса-Джонсона. При виникненні тяжких шкірних реакцій, слід припинити застосування джозаміцину та призначити лікування та/чи прийняти відповідні заходи. **Дисфункція печінки** Застосування джозаміцину не рекомендовано у пацієнтів з порушенням функції печінки. У пацієнтів з печінковими розладами можливе підвищення рівня препарату в крові. Тому у пацієнтів з дисфункцією печінки слід з обережністю застосовувати джозаміцин. При необхідності застосування слід регулярно контролювати показники функції печінки з можливим зниженням дози. Як правило, при тривалості лікування понад 15 днів у пацієнтів із захворюваннями печінки і жовчовивідних шляхів необхідно контролювати функцію печінки. **Гіперчутливість до еритроміцину та інших макролідних антибіотиків** Слід застосовувати з обережністю при відомій гіперчутливості до еритроміцину чи інших макролідних антибіотиків. **Перехресна стійкість антибіотиків типу макролідів** Слід враховувати можливість перехресної стійкості до різних антибіотиків групи макролідів (наприклад, мікроорганізми, що є стійкими до лікування спорідненими за хімічною структурою антибіотиками, можуть бути також резистентними і до джозаміцину). **Резистентність до препарату** Як і при застосуванні інших макролідів, застосування джозаміцину, особливо протягом тривалого періоду, може призвести до розвитку резистентних мікроорганізмів чи грибкової інфекції; в таких випадках застосування лікарського засобу слід припинити та призначити відповідне лікування. **Псевдомембранозний коліт** При застосуванні джозаміцину повідомлялось про розвиток псевдомембранозного коліту (див. розділ «Побічні реакції»), тому даний діагноз важливо брати до уваги у пацієнтів із розвитком тяжкої діареї під час чи після застосування джозаміцину. У разі виникнення псевдомембранозного коліту застосування лікарського засобу слід припинити та почати відповідне лікування. В даній ситуації протипоказані лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечника. **Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами** Як правило, не рекомендоване одночасне застосування джозаміцину та ебастину, похідних ріжків допамінергічної дії (бромокриптин, каберголін, лізурид, перголід), триазоламу, галофантрину, дизопіраміду, такролімусу, терфенадину та астемізолу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність Існують обмежені дані щодо застосування джозаміцину у період вагітності. Відсутні докази при проведенні досліджень на тваринах щодо тератогенності як затримки розвитку при застосуванні препарату при застосуванні препарату. Препарат слід застосовувати у вагітних жінок чи у жінок з підозрою на вагітність тільки у випадку, коли потенційна користь для матері перевищує ризик застосування у плода. **Годування груддю** Джозаміцин виділяється з грудним молоком. Слід проконсультуватися з лікарем щодо годування груддю, який оцінить користь застосування препарату для матері та можливий ризик для плода. Існують докази проникнення більшості макролідів, включаючи джозаміцин, в грудне молоко. Хоча кількість препарату, яку отримує новонароджений, є низька. Основний ризик полягає в порушенні мікрофлори кишечника у дитини. Таким чином, грудне годування можливе. У разі виникнення у дитини змін з боку шлунково-кишкового тракту (кандидоз кишечника, діарея) необхідно припинити грудне годування (чи прийом препарату). **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 5 таблеток, що диспергуються, у blister: по 2 blisterи в упаковці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Фамар Ліон, Франція/Famar Lyon, France. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** 29 Avenue Charly de Gollé, 69230 Сен-Жені-Лаваль, Франція/ 29 Avenue Charles de Gaulle, 69230 Saint-Genis-Laval, France. **Заявник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди/Astellas Pharma Europe B. V., the Netherlands. **Місцезнаходження заявника.** Сильвіусвег, 62, 2333 BE Лейден, Нідерланди/Sylviusweg, 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands. Представництво в Україні Астеллас Фарма Юроп Б.В.: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В. на адресу: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел.: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26. Інформація для фахівців охорони здоров'я. Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.com.kiev.ua>

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, офіс 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25



Р.п. UA/4350/02/01 від 12.06.2017

Залаин в лечении вульвовагинального кандидоза и комплексном лечении вагинального дисбиоза

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – одно из наиболее распространенных в акушерско-гинекологической практике инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемое условно-патогенными грибами рода *Candida*, преимущественно *C. albicans* [11]. Однако зарегистрированы инфекции (около 15%), вызванные и другими видами, такими как *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* и *C. lusitanae* [7, 9, 11]. Согласно данным исследований, эти виды *Candida* являются частью нормальной микробиоты влагалищной слизистой оболочки и присутствуют у 20-80% здорового взрослого женского населения с клиническими проявлениями у 10% пациенток в период менопаузального перехода, у 5-10% – в постменопаузе и у 30% беременных [7].



Е.Н. Носенко

Кандидоносительство предполагает отсутствие жалоб и выраженной клинической картины заболевания, а также выделение *Candida* в количестве не более 10^3 КОЕ/мл. Бессимптомная колонизация *Candida* spp. может сопровождаться появлением обильных жидких прозрачных влагалищных выделений. Микроскопически при исследовании образцов вагинального отделяемого определяется небольшое количество почкующихся форм дрожжеподобных грибов при отсутствии псевдомицелия.

В настоящее время заключение о повышенной колонизации или инфекции можно сделать при обнаружении $>1 \times 10^4$ КОЕ/мл. Диагноз ВВК подтверждается только при наличии клинических проявлений. В случае выделения $>1 \times 10^4$ КОЕ/мл и отсутствия клинических проявлений можно говорить о бессимптомной колонизации. Следует отметить, что количество выделенных грибов не коррелирует с выраженностью клинических проявлений [3]. Приблизительно у 10-20% женщин развивается осложненный ВВК, требующий специальных диагностических и терапевтических опций.

Диагноз ВВК предлагается ставить клинически при наличии внешней дизурии и вульварного зуда, боли, отека и покраснения. Признаки включают отек вульвы, трещины, извилины и обильные творожистые выделения из влагалища, дизурию и диспареунию. При физическом осмотре во влагалище и на половых губах обычно обнаруживаются эритематозные высыпания и творожистые выделения. Осмотр с помощью зеркал показывает, что шейка матки нормальная. Хотя типичные симптомы ВВК включают зуд, вагинальную болезненность, диспареунию, дизурию и аномальные выделения из влагалища, ни один из этих симптомов не специфичен для ВВК. По оценкам различных исследователей,

75% женщин переносят в жизни как минимум один эпизод ВВК, а 40-45% ≥ 2 эпизода [10].

Диагноз ВВК может быть поставлен женщине, у которой имеются признаки и симптомы вагинита, если влажный препарат (солевой раствор, 10% КОН) или окраска по Граму влагалищного отделяемого демонстрируют вегетативные формы, гифы или псевдогифы *Candida* или культуральный метод либо другой тест (ПЦР) дает положительный результат для видов дрожжей рода *Candida*. Необходимо учитывать, что ВВК связан с нормальным pH влагалища ($<4,5$) [10].

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2015), использование краткосрочных актуальных схем (т.е. однократная доза и курс 1-3 дня) эффективно в лечении пациенток с неосложненным ВВК [10].

Неосложненный ВВК обычно не передается при половом акте, а значит, в лечении половых партнеров нет необходимости [2]. У небольшой части сексуальных партнеров мужчин наблюдаются кандидозный баланопостит и уретрит, вызывающие воспаление крайней плоти, головки полового члена и передней уретры. Таким мужчинам для облегчения симптомов необходимо лечение с помощью противогрибковых средств.

Рецидивирующий ВВК (РВВК), обычно определяемый как ≥ 4 эпизодов симптомного ВВК в течение 1 года, развивается у $<5\%$ женщин [10]. *C. glabrata* и другие виды *C. non-albicans* наблюдаются у 10-20% женщин с РВВК. Обычная противогрибковая терапия более эффективна против *C. albicans*, чем против этих видов *non-albicans*. CDC (2015) рекомендуют при РВВК использовать поддерживающую терапию. Однако у 30-50% женщин заболевание все равно рецидивирует после ее прекращения. Симптомных женщин,

которые остаются культурально-позитивными, несмотря на поддерживающую терапию, следует консультировать с привлечением смежных специалистов.

Лечение ВВК остается актуальной задачей в связи с недостаточной эффективностью многих терапевтических методов, распространением рецидивов и со случаями непереносимости некоторых препаратов [4].

Несмотря на большой выбор антимикотических препаратов, терапия кандидоза не всегда успешна и может сопровождаться разнообразными побочными реакциями [4]. Кроме того, в настоящее время распространяется исходная и приобретенная устойчивость микотической инфекции к лекарственным средствам, причем зачастую к нескольким антимикотикам одновременно, – так называемая перекрестная резистентность [4].

Одним из эффективных антимикотических препаратов для местного лечения ВВК является препарат сертаконазола – Залаин («Эгис», Венгрия). Это не просто очередной азол. Противогрибковые свойства сертаконазола определяются его уникальной химической структурой: 3,7-двухзамещенный бензотиафен, один из радикалов которого содержит хорошо известную азоловую группу.

Создание молекулы сертаконазола получило высокую оценку фармацевтической общественности. В 1993 г. за создание препарата Залаин исследователям Ferrer Group Research Centre (Испания) была присуждена премия Галена в области изучения и разработки лекарственных средств. В 1995 г. сертаконазол был включен в Европейскую фармакопею. В 2004 г. препарат был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США для лечения ВВК.

Двойная молекула сертаконазола оказывает фунгистатическое

и фунгицидное действие, а также ингибирует диморфную трансформацию *C. albicans* [2].

Фунгистатическое действие сертаконазола и многих других противогрибковых средств основывается на наличии в сложной структуре клеточной мембраны грибов ригидной дисковидной молекулы эргостерола – наиболее важного стерола в мембранах грибов и дрожжей. Это соединение регулирует внутреннюю «подвижность», или «текучесть», мембраны. Любой дефицит эргостерола приводит к нарушениям устойчивости и плотности мембраны. Подавление биосинтеза эргостерола, обусловленное наличием азоловой группы, проявляется при использовании сертаконазола даже в очень низких концентрациях.

Фунгицидный эффект сертаконазола связан с прямым повреждающим действием на плазматическую мембрану гриба. Залаин благодаря высокой липофильности и сходству бензотиафена с триптофаном легко встраивается в мембрану гриба, вызывая образование воронок, каналов и пор. Это приводит к массивной утечке электролитов, АТФ и других жизненно важных веществ из грибковых клеток. Разрушение плазматической мембраны вызывает деструкцию скелетона клетки и гибель ее содержимого в результате лизиса органелл.

В процессе инвазии бластоспоры *Candida* трансформируются в псевдогифы и псевдомицелий (филаментозную форму). Диморфная трансформация «дрожжевая – гифальная форма» (yeasts-hyphae) способна облегчить *Candida* проникновение в ткани и помогает микроорганизму обходить защитные системы хозяина. Залаин ингибирует процесс перехода бластоспор *C. albicans* (дрожжевой формы) в филаментозную (мицелиальную) форму, т.е. нарушает ключевой процесс в патогенезе кандидоза [8].

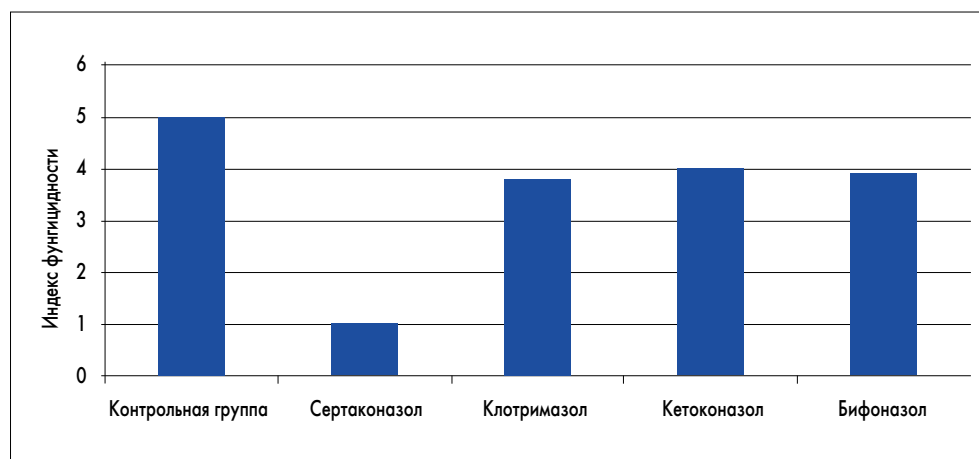


Рис. 1. Индекс фунгицидности различных противогрибковых препаратов в отношении *C. albicans* (концентрация 16 мкг/мл) [2]

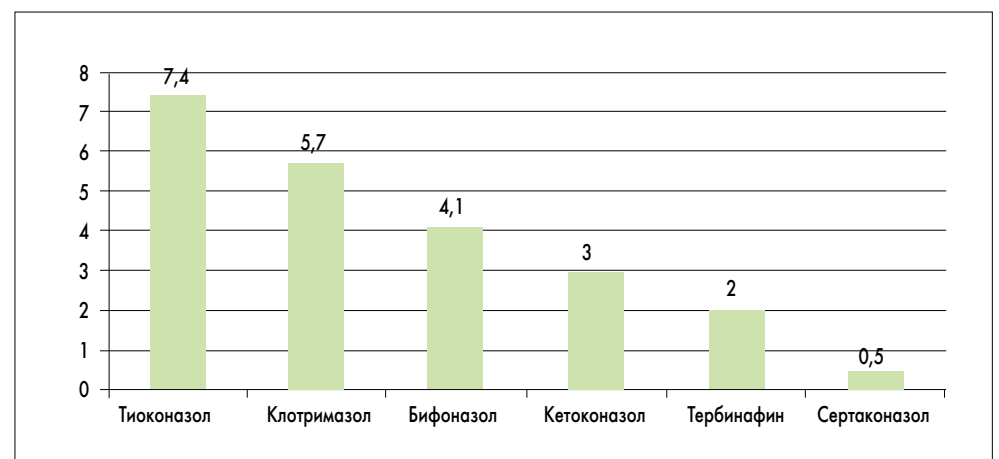


Рис. 2. Развитие побочных эффектов при применении различных противогрибковых препаратов, % [2]

Сертаконазол обладает широким спектром действия. Он активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*); дрожжей (*Candida* spp.); плесневых грибов – филаментных грибов-оппортунистов, которые проявляют патогенность при иммунокомпромиссе; некоторых бактерий (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.); при этом не подавляет жизнеспособность *Lactobacillus* spp. *in vitro* [4-6].

Чем меньше индекс фунгицидности (отношение минимальной фунгицидной концентрации к минимальной ингибирующей концентрации), тем выше фунгицидная активность противогрибкового препарата. Для сертаконазола индекс фунгицидности приближается к 1 (рис. 1).

Высокая комплаентность сертаконазола обеспечивается способностью легко проникать в глубокие слои эпидермиса и длительно сохраняться там, что способствует сокращению продолжительности курса лечения.

Сертаконазол не оказывает системного действия. Уровень системной абсорбции настолько низкий, что после интравагинального применения действующее вещество не обнаруживается ни в плазме крови, ни в моче. Плазматический уровень радиоактивности сертаконазола отрицателен в любой момент времени. Исследования, проведенные на здоровых добровольцах с применением меченого активного ингредиента, показали отсутствие активного ингредиента в сыворотке крови или моче (после применения сертаконазола в течение 13 дней в возрастающих дозах в виде 2% крема). С-14 радиоактивный углерод сертаконазола не определялся в плазме крови после нанесения его на кожу [2].

Сертаконазол – одно из самых безопасных местных противогрибковых средств. Побочные эффекты при его применении развиваются гораздо реже, чем при использовании других противогрибковых препаратов (рис. 2).

В отличие от других противогрибковых препаратов, сертаконазол эффективен в отношении бактерий и резистентных штаммов грибов.

Один вагинальный суппозиторий Залаин содержит 0,3 г сертаконазола нитрата. Как правило, для достижения нужного эффекта достаточно однократного введения свечи во влагалище вечером перед сном. Если клинические проявления не исчезают, необходимо повторное применение через 7 дней. *Применение у беременных возможно по назначению врача на любом сроке гестации.*

ВВК на фоне бактериального вагиноза или аэробного вагинита, при которых грибы участвуют в полимикробных ассоциациях как возбудители заболевания, представляет собой непростую задачу для акушеров-гинекологов, поскольку требует назначения, с одной стороны, противогрибковых препаратов, а с другой – антибиотиков, что может само по себе усугубить течение кандидоза. Кроме того, для успешного лечения такого микст-заболевания необходимо восстанавливать собственную микрофлору влагалища и прежде всего лактобацилярную флору [1].

При подтверждении диагноза ВВК на фоне бактериального вагиноза или аэробного вагинита целесообразной является элиминация грибковой инфекции: назначение антимикотического препарата нового поколения Залаин в виде вагинального суппозитория на ночь однократно (при необходимости через 7 дней введение препарата можно повторить). При лечении пациенток с вагинальным дисбиозом, которое направлено на элиминацию возбудителей и восстановление собственной микрофлоры влагалища, с 7-го дня терапии рекомендуется назначение местных антисептиков, например препаратов повидон-йода (Бетадин®) по 1 свече на ночь во влагалище в течение 14 дней. Эффективность данной схемы доказана неоднократно как международным, так и отечественным и собственным клиническим опытом [20].

Выводы

Залаин эффективен в отношении резистентных штаммов грибов; обладает широким спектром антифунгального действия при минимальных сроках лечения и отсутствии токсичности; не подавляет нормальную физиологическую флору влагалища; дает минимальный процент рецидивов; не только эффективен, но и максимально безопасен; имеет минимум местных и системных побочных эффектов; в сочетании с суппозиториями Бетадин® представляет собой эффективную схему нормализации вагинальной микрофлоры у пациенток с ВВК на фоне бактериального вагиноза или аэробного вагинита.

Литература

1. Долгошапко О.Н. Вагинальный кандидоз на фоне бактериального вагиноза: актуальное решение старой проблемы / Долгошапко О.Н. // Здоровье женщины. – 2012. – № 3. – С. 20-21.
2. Залаин – монография для специалистов [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://medi.ru/info/1933>. – Заголовок с экрана. – 39 с.
3. Мороз А.Ф. Грибы рода *Candida* (методы выделения, идентификации на видовом уровне и определение чувствительности к противогрибковым препаратам): методические рекомендации / Мороз А.Ф., Снегирева А.Е. – М.: НИИ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Ц.Ф. Гамалеи РАМН, 2009. – 56 с.
4. Хамаганова И.В. Современные подходы к терапии вульвовагинального кандидоза / И.В. Хамаганова // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 4 (12). – С. 60-64.
5. Croxall J.D., Plosker G.L. Sertaconazole: a review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs*, 2009; 69(3): 339-59.
6. Galle L.C., Gianinni M.J.S.M. Prevalencia e susceptibilidade de leveduras vaginais. *JBPML*, 2004; 40: 229-236.
7. Gondo D.C.A.F., Duarte M.T.C., Silva M.G. et al. Abnormal vaginal flora in low-risk pregnant women cared for by a public health service: prevalence and association with symptoms and findings from gynecological exams. *Rev Latino-Am Enfermagem*, 2010; 18: 919-927.
8. Palacin C., Tarrago C., Ortiz J.A. Sertaconazole: pharmacology of a gynecological antifungal agent. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000; 71 Suppl 1: S37-46.
9. Mahmoudi R.A.D.M., Zafarghandi S., Abbasabadi B. et al. The epidemiology of *Candida* species associated with vulvovaginal candidiasis in an Iranian patient population. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol*, 2010; 155: 199-203.
10. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Recommendations and Reports. June 5, 2015 / 64(RR3); 1-137.
11. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*, 2007; 369: 1961-1971.



Жінки різні – жіночі проблеми схожі



Залаїн

сертаконазолу нітрат

- ✱ Сильна фунгіцидна дія
- ✱ Ефективний відносно *Candida alb.* та інших дріжджових грибів

✱ 1 овуля для лікування вагінального кандидозу¹

Бетадин®

повідон-йод



- ✱ Лікування гострих та хронічних вагінальних інфекцій, бактеріального вагінозу

✱ Профілактика інфекцій при діагностичних процедурах та хірургічних втручаннях²

ЗАЛАЇН овулі. Р.П. №UA/1849/02/01. Умови відпуску: за рецептом. Побічні реакції. Може з'явитися транзиторна місцева подразнююча реакція (відчуття печіння та свербіж), алергічні реакції. Виробник. Фармацевтичний завод ЕГІС.

БЕТАДИН супозиторії. Р.П. №UA/6807/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Побічні реакції. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, включаючи свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк та інші. При виникненні побічних реакцій слід припинити застосування препарату та звернутися до лікаря. Виробник. Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина за ліцензією компанії МУН-ДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. ¹ Інструкція для медичного застосування препарату Залаїн. ² Інструкція для медичного застосування препарату Бетадин. Представництво в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Дайєн Фаррар (Diane Farrar), доктор медицини, доктор наук, Бредфордський інститут досліджень в сфері здоров'я, відділ здоров'я матері і ребенка, Великобританія

Гипергликемия во время беременности: распространенность, последствия и проблемы в лечении

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – одно из наиболее часто встречающихся при беременности патологических состояний. Распространенность ГСД продолжает повышаться по мере увеличения количества женщин, забеременевших в позднем репродуктивном возрасте, а также ввиду роста распространенности среди женского населения ожирения и гиподинамии. В настоящее время установлено, что ГСД ассоциирован с повышенным риском как краткосрочных, так и отдаленных неблагоприятных последствий для состояния здоровья матери и ребенка. В частности, продемонстрирована положительная линейная взаимосвязь между повышением уровня глюкозы в крови будущей матери и риском таких значимых перинатальных исходов, как кесарево сечение (КС) и рождение крупного для своего гестационного возраста младенца. Комплексная терапия ГСД подразумевает соблюдение диеты и изменение образа жизни с возможным последующим назначением фармакологического лечения при необходимости в адекватном контроле уровня гликемии. Вместе с тем лечение ГСД увеличивает финансовую нагрузку на систему здравоохранения, поэтому сегодня в фокусе внимания исследователей находятся возможности первичной профилактики данной патологии, прежде всего, с помощью мероприятий по сохранению здоровья женщин репродуктивного возраста, информирование их о необходимости вести здоровый образ жизни и поддерживать нормальный индекс массы тела (ИМТ) до и после беременности.

Нормальное течение беременности ассоциировано с физиологической резистентностью к действию инсулина, которая становится более очевидной во втором триместре и прогрессивно возрастает вплоть до родоразрешения. Физиологический смысл этого феномена состоит в облегчении транспорта глюкозы через плаценту, которая необходима для обеспечения нормального течения процессов роста и развития плода. Транспорт глюкозы через плаценту стимулирует фетальную панкреатическую секрецию инсулина, а сам инсулин действует как эссенциальный гормон роста. Если резистентность к действию материнского инсулина становится слишком выраженной, у будущей матери возникает гипергликемия и может быть диагностирован ГСД.

ГСД ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов, включая рождение крупного для своего гестационного возраста младенца, макросомию (обычно определяемую как масса тела при рождении >4 кг либо >4,5 кг), индукцию родов и КС [1].

В настоящее время продолжает накапливаться массив доказательств того, что, помимо указанных неблагоприятных перинатальных исходов, ГСД также ассоциирован с повышенным риском долгосрочных неблагоприятных последствий для здоровья

матери (сахарный диабет (СД) 2 типа и сердечно-сосудистая патология) [2, 3] и ребенка (ожирение и ассоциированный с ним кардиометаболический риск) [4, 5].

Что такое ГСД?

ГСД определяется как нарушение толерантности к углеводам (глюкозе), которое приводит к гипергликемии различной степени выраженности и возникает либо впервые диагностируется во время беременности [6]. Таким образом, согласно данному определению, контингент пациенток с ГСД включает как женщин с ранее существовавшим, но не диагностированным СД, так и женщин с гипергликемией, впервые возникшей именно во время беременности. Установить, имела ли женщина ранее существовавший (явный) СД или во время беременности у нее развился именно ГСД, можно только после завершения беременности. В прошлом менее тяжелое течение ГСД относили к нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), а более тяжелое рассматривали как собственно ГСД. В настоящее время в обеих указанных клинических ситуациях принято устанавливать диагноз ГСД.

ГСД является наиболее распространенным метаболическим нарушением, встречающимся во время беременности. При этом показатели частоты его выявления существенно варьируют в зависимости от популяционных характеристик (например,



Д. Фаррар

возраст будущей матери, ее этническое происхождение или ИМТ), а также от применяемых специалистами здравоохранения скрининговых и диагностических стратегий, в том числе от используемых пороговых значений гликемии (таблицы 1 и 2) [7-9].

Выявление ГСД: скрининг и тестирование

Скрининг представляет собой процесс выявления женщин, которые подвержены более высокому риску развития ГСД в сравнении с общей популяцией беременных. После идентификации у таких женщин может быть рассмотрено проведение дальнейших тестов, а затем специалисты здравоохранения могут предложить им вмешательства, направленные на улучшение их состояния здоровья и/или здоровья будущего ребенка. Скрининговая программа должна приносить больше пользы, чем риска, и иметь приемлемую для системы здравоохранения стоимость своей реализации. Скрининговый/диагностический тест представляет собой любой подход, используемый для сбора клинической информации в целях принятия клинического решения и позволяющий определить наличие либо отсутствие того или иного патологического состояния.

Диагностическим тестом выбора для выявления ГСД является оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ); его проведение, как правило, рекомендуется на сроке гестации 24-28 недель.

Забор образцов плазмы крови осуществляют после ночного голодания; затем обследуемому лицу дается пероральная нагрузка глюкозой (75 г или 100 г) и производится взятие образцов крови через 1, 2 или 3 ч после нее. ГСД диагностируют в том случае, если один, два или большее количество значений уровня глюкозы равны используемым высшим пороговым значениям или превышают их. Недавний систематический обзор идентифицировал только одно клиническое исследование (с участием 248 женщин), в котором оценивалась эффективность перорального приема 75 г глюкозы в сравнении с пероральным приемом 100 г глюкозы при проведении ОГТТ. В нем сообщалось, что при использовании ОГТТ с 75 г глюкозы ГСД был диагностирован у большего количества женщин (о других важных исходах не сообщалось). Также были оценены другие методы диагностики ГСД, например, с использованием мармеладных драже, шоколадных батончиков и других пищевых продуктов в качестве «провокации» вместо более привычной пероральной нагрузки глюкозой, используемой при ОГТТ. Однако таких исследований немного, и они включали незначительное количество женщин, следовательно, нет четких доказательств того, какой из перечисленных тестов лучше [10].

Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) [10] и Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) Великобритании рекомендуют как можно раньше после установления факта беременности предлагать женщинам, у которых имел место ГСД во время предыдущей беременности, диагностическое обследование с целью выявления недиагностированного СД 2 типа. Кроме того, ACOG также рекомендует проводить раннее тестирование

Таблица 1. Текущие и предшествующие критерии, рекомендованные к использованию с целью диагностики ГСД (уровни глюкозы плазмы крови в ммоль/л)

Критерии	Натощак	1 ч после нагрузки	2 ч после нагрузки	3 ч после нагрузки
75 г ОГТТ (глюкоза плазмы)				
IADPSG ^{a19} (2010), ADIPS12 (2013) и BO3 ^{a17} (2013)	≥5,1	≥10,0	≥8,5	–
BO3 ^{a46} (1999)	≥ 6,1	–	≥7,8	–
ADA ¹⁴⁷ (2006)	≥5,3	≥10,0	≥8,6	–
ADIPS ¹⁴⁸ (1998)	≥5,5	–	≥8,0	–
100 г ОГТТ (глюкоза плазмы или сыворотки крови)				
ACOG ^{b11} /C&C (2013)	≥5,3	≥10,0	≥8,6	≥7,8
NDDG ^{b6} (1979)	≥5,8	≥10,6	≥9,2	≥8,0
O'Sullivan and Mahan ^{b49} (1964)	≥5,0	≥9,2	≥8,1	≥6,9

Примечания: а Для установления диагноза ГСД одно пороговое значение уровня глюкозы должно соответствовать указанному в таблице либо превышать его. б Для установления диагноза ГСД два пороговых значения должны соответствовать указанным в таблице либо превышать их. Сокращения: ACOG – Американская коллегия акушеров и гинекологов; ADA – Американская диабетологическая ассоциация; ADIPS – Австрало-азиатское общество по изучению диабета во время беременности; C&C – Carpenter and Coustan; IADPSG – Международная ассоциация исследовательских групп по изучению диабета во время беременности; NDDG – Национальная группа оценки данных по диабету; ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба; BO3 – Всемирная организация здравоохранения.

Таблица 2. Факторы риска развития ГСД, которые рекомендуют учитывать различные экспертные организации	
Организация	Характер скрининговой стратегии
NICE ¹⁶ (Великобритания)	Рекомендуется предлагать проведение ОГПТ только женщинам с наличием как минимум одного из следующих факторов риска: - ИМТ ≥ 30 кг/м²; - рождение предыдущего ребенка с макросомией ($>4,5$ кг); - ГСД во время предыдущей беременности; - семейный анамнез СД; - этническое происхождение из национальных меньшинств с высокой распространенностью СД
ADA ¹⁵	Тестирование при первом антенатальном визите должно быть проведено с целью выявления недиагностированного СД 2 типа (универсальное выполнение ОГПТ рекомендовано на сроке гестации 24-28 недель) у всех беременных, которые имеют избыточную массу тела (ИМТ >25 кг/м ²) и следующие дополнительные факторы риска: - низкая физическая активность; - родственник первой степени родства, страдающий СД; - расовое/этническое происхождение высокого риска (например, афроамериканцы, латиноамериканцы, американские индейцы, американцы азиатского происхождения и уроженцы островов Тихого океана); - рождение предыдущего ребенка с массой тела >4 кг или диагностированный ГСД во время предыдущей беременности; - гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт. ст. или проводимая антигипертензивная терапия); - уровень холестерина (ХС) ЛПНП <35 мг/дл (0,90 ммоль/л) и/или уровень триглицеридов >250 мг/дл (2,82 ммоль/л); - синдром поликистозных яичников (СПКЯ); - HbA1C $\geq 5,7\%$, НТГ или НГН при предыдущем тестировании; - другие клинические состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью (например, выраженное ожирение или акантокератодермия); - ССЗ в анамнезе
ADIPS (Nankervis et al. ¹²)	Женщины с этническим происхождением из национальных меньшинств с высоким риском СД или с ИМТ 25-35 кг/м ² . Поскольку данный единственный фактор риска должен рассматриваться как умеренный риск, у них следует проводить скрининг со случайным определением уровня глюкозы крови или с определением гликемии натощак на ранних сроках беременности, после чего при наличии клинических показаний должен быть выполнен ОГПТ. Эксперты ADIPS указывают, что пороговые значения гликемии для дальнейших действий в настоящее время четко не установлены, поэтому врачу следует выносить собственное клиническое суждение в каждой конкретной ситуации. Беременным с высоким риском ГСД (один фактор высокого риска или два фактора умеренного риска) как можно раньше должно быть предложено проведение ОГПТ с 75 г глюкозы с забором образцов венозной крови в следующие моменты времени: натощак, через 1 ч и 2 ч после нагрузки. Женщинам с умеренным или высоким риском и нормальным уровнем глюкозы крови следует рекомендовать последующее выполнение ОГПТ на сроке гестации 24-28 недель при наличии следующих факторов риска: - факторы умеренного риска развития ГСД: - этническое происхождение: азиаты, уроженцы Индостана, аборигены Австралии, уроженцы островов пролива Торреса и островов Тихого океана, маори, уроженцы Ближнего Востока и Африки; - ИМТ 25-35 кг/м²; - факторы высокого риска развития ГСД: - предшествующий ГСД; - ранее повышенный уровень глюкозы крови; - возраст матери ≥ 40 лет; - семейный анамнез СД (родственник первой степени родства с СД или сестра с ГСД); - ИМТ >35 кг/м²; - предшествующая макросомия у новорожденного (масса тела при рождении >4500 г или >90-го перцентиля); - СПКЯ; - прием некоторых лекарственных препаратов (кортикостероидов, антипсихотических препаратов)
Сокращения: ADA – Американская диабетологическая ассоциация; ADIPS – Австрало-азиатское общество по изучению диабета во время беременности; HbA1C – гликозилированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; СД – сахарный диабет; ГСД – гестационный сахарный диабет; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; НГН – нарушенная гликемия натощак; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ОГПТ – оральная глюкозотолерантная тест.	

у женщин с ожирением или с нарушенным метаболизмом глюкозы. Австрало-азиатское общество по изучению диабета во время беременности (ADIPS) рекомендует на ранних сроках беременности проводить оценку факторов риска, при этом для назначения ОГТТ необходимо наличие одного фактора «высокого» риска или двух факторов «умеренного» риска (табл. 2) [12]. У всех женщин, которые не проходили обследование на ранних сроках беременности, а также у женщин с отрицательным результатом раннего скрининга ACOG [11] рекомендует проводить скрининг на наличие ГСД на сроке гестации 24-28 недель посредством оценки медицинского анамнеза, клинических факторов риска или проведения лабораторного скринингового теста (табл. 2). NICE рекомендует определять риск ГСД у всех женщин (ранее не идентифицированных как пациентки с СД 2 типа) с помощью оценки материнских характеристик или известных факторов риска. Если женщина имеет один или больше факторов риска (СД в семейном анамнезе; этническое происхождение из национального меньшинства с высокой распространенностью СД – уроженцы Южной Азии, лица негроидной расы, уроженцы Ближнего Востока; рождение ребенка с макросомией в предшествующем материнском анамнезе; ИМТ (кг/м²) ≥ 30 или предшествующий ГСД), ей должно быть предложено диагностическое обследование на сроке гестации 26-28 недель [13]. ADIPS рекомендует проводить ОГТТ с 75 г глюкозы на сроке гестации 24-28 недель всем женщинам, у которых не была выявлена гипергликемия на ранних сроках беременности (табл. 2) [12].

Эффективность оценки только предрасполагающих факторов при идентификации группы риска развития ГСД в целом является неудовлетворительной [14]. Провокационный тест с пероральной нагрузкой 50 г глюкозы (ТПНГ), аналогично оценке

факторов риска, может быть использован для выявления женщин с высоким риском ГСД; при его проведении нет необходимости в ночном голодании (как, например, при выполнении ОГТТ с 75 г или 100 г глюкозы). Вместо этого обследуемое лицо перорально принимает 50 г глюкозы, и затем через 1 ч производится взятие образца плазмы крови. Если пороговое значение гликемии было превышено, предлагают последующее выполнение ОГТТ. Американская диабетологическая ассоциация (ADA) рекомендует использовать пороговое значение уровня глюкозы плазмы $\geq 7,8$ ммоль/л [15], хотя значения $>7,2$ ммоль/л и $\geq 7,5$ ммоль/л также используются. ACOG предполагает, что имеется недостаточно доказательств целесообразности использования одного порогового значения в сравнении с другим; по этой причине учреждениям здравоохранения следует самостоятельно выбрать одно пороговое значение и затем согласованно использовать его в своей популяции [11].

Эксперты NICE [16] и ADIPS [12] оценили доказательства эффективности теста с пероральной нагрузкой 50 г глюкозы (ТПНГ) при идентификации группы женщин с высоким риском развития ГСД и сообщили, что она эквивалентна эффективности оценки факторов риска, однако ТПНГ более затратный с финансовой точки зрения и к тому же характеризуется недостаточной чувствительностью и специфичностью, следовательно, ТПНГ (50 г) в настоящее время не рекомендован к использованию в качестве скринингового метода в Великобритании и Австралии [12,16]. В отличие от ACOG и NICE, Международная ассоциация исследовательских групп по изучению диабета во время беременности (IADPSG; недавно поддержанная ВОЗ [17], ADIPS [12] и Международная федерация гинекологии и акушерства [18]) не рекомендует проводить скрининговое обследование женщин с целью определения наличия у них

высокого риска (ни посредством ТПНГ (50 г), ни путем оценки факторов риска). Эксперты этой организации считают, что всем женщинам, у которых ранее не был диагностирован СД 2 типа, должен быть предложен диагностический тест на сроке 24-28 недель гестации (то есть ОГТТ с 75 г глюкозы) [19].

При использовании подхода, который подразумевает предложение тестирования только женщинам с наличием факторов риска или с положительным результатом ТПНГ (NICE/ACOG или «двухэтапный» подход / выборочное тестирование), из зоны врачебного внимания могут быть упущены некоторые женщины с гипергликемией, которые могут получить пользу от лечения. В свою очередь, предложенный позже подход (IADPSG или «одноэтапный» подход / универсальное тестирование) может приводить к ненужному обследованию женщин с низким риском, однако при его использовании может быть идентифицировано большее количество женщин и, следовательно, больше женщин могут получить пользу от лечения, хотя неясно, какой подход к скринингу и обследованию более полезен с клинической точки зрения или характеризуется лучшим соотношением стоимость/эффективность [10, 14, 20].

Проведенные недавно исследования [7, 21] продемонстрировали ступенчатую положительную линейную ассоциацию между уровнем глюкозы в крови беременной и риском значимых неблагоприятных перинатальных исходов, включая КС и рождение крупного для своего гестационного возраста ребенка. Это означает, что при каждом повышении уровня глюкозы (при ОГТТ) отмечается соответствующее повышение риска неблагоприятных исходов.

Ранее цель диагностики ГСД заключалась в идентификации женщин, имеющих риск развития СД 2 типа в будущем [22]. В последнее время была признана необходимость снижения риска ассоциированных перинатальных неблагоприятных исходов, а в исследованиях по оценке лечения были получены данные о том, что контроль и уменьшение уровня гликемии снижают риск некоторых из них [23, 24], что имеет важное значение как для пациенток, так и для клиницистов [25]. Важно отметить, что на сегодняшний день также имеются данные о том, что дети, рожденные женщинами с ГСД, имеют повышенный риск развития ожирения и кардиометаболических заболеваний в будущем. Снижение долгосрочного риска ожирения является залогом будущего здоровья популяции, и один из способов достижения этого заключается в проведении лечения женщин с гипергликемией во время беременности.

Исходя из этого IADPSG разработала критерии, направленные на выявление младенцев, которые рождены женщинами с ГСД и имеют повышенный риск ожирения в отдаленном будущем и кардиометаболических заболеваний, реализующийся через их ассоциацию с такими перинатальными исходами, как высокий уровень С-пептида в пуповинной крови (суррогатный маркер уровня инсулина), крупные для данного гестационного возраста размеры новорожденного и высокая частота младенческого ожирения. Путем лечения женщин с ГСД и уменьшения выраженности гипергликемии можно снизить риск этих неблагоприятных перинатальных исходов, а также уменьшить последующие долгосрочные риски [19].

IADPSG предложила новые пороговые критерии гликемии, используя данные исследования по оценке неблагоприятных исходов беременности на фоне гипергликемии (The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes study) [21]. Оно представляет собой наблюдательное исследование, продемонстрировавшее ступенчатые линейные ассоциации между уровнями глюкозы в крови беременных и неблагоприятными исходами беременности [21]. Поскольку какие-либо четкие клинические пороговые значения не были идентифицированы, IADPSG разработала пороговые значения на основании уровней глюкозы, при которых

Продолжение на стр. 24.

Дайєн Фаррар (Diane Farrar), доктор медицини, доктор наук, Бредфордський інститут досліджень в сфері здоров'я, відділ здоров'я матері і дитини, Великобританія

Гипергликемия во время беременности: распространенность, последствия и проблемы в лечении

Продолжение. Начало на стр. 22.

показатели относительного риска (ОР) неблагоприятных исходов (масса тела при рождении выше 90-го перцентиля, процентное содержание жировой ткани в организме младенца выше 90-го перцентиля и концентрации С-пептида в пуповинной крови выше 90-го перцентиля) в 1,75 раза превышали таковые при средних уровнях глюкозы.

IADPSG рекомендует использовать следующие пороговые значения уровня глюкозы плазмы крови: натощак – 5,1 ммоль/л, через 1 ч после нагрузки глюкозой (ОГТТ с 75 г глюкозы) – 10 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой (ОГТТ с 75 г глюкозы) – 8,5 ммоль/л. ГСД диагностируют в том случае, если одно либо большее количество показателей гликемии равны данным пороговым значениям либо превышают их.

Несмотря на то что эти пороговые значения основаны на данных только одного исследования, они недавно были одобрены ВОЗ [17] и другими организациями [12]. При этом NICE рекомендует к использованию другие пороговые значения (натощак – 5,6 ммоль/л и через 2 ч после нагрузки (ОГТТ с 75 г глюкозы) – 7,8 ммоль/л), но не проясняет, как они были получены [13,16]. ACOG, в свою очередь, рекомендует использовать либо пороговые значения из исследования Carpenter и Coustan, либо критерии Национальной группы оценки данных по диабету (National Diabetes Data Group) [11].

Учитывая линейный характер ассоциации между уровнем гликемии и риском неблагоприятных исходов, возможно, что выявление и лечение женщин с меньшими уровнями глюкозы крови, чем

рекомендовались ранее, сможет снизить риск данных исходов, поскольку в таком случае будет выявлено и пролечено большее количество женщин.

Распространенность

Все ли женщины проходят диагностическое обследование или только женщины из группы высокого риска, какая нагрузка глюкозой (75 г или 100 г) используется при проведении ОГТТ, какова доля женщин с наличием факторов риска, предрасполагающих к развитию ГСД, и какие пороговые критерии гликемии используются для диагностики ГСД – все эти аспекты в конечном итоге влияют на показатели распространенности данной патологии. В таблице 3 представлены сообщенные показатели распространенности ГСД в различных регионах Великобритании и Республики Ирландия.

Показатели распространенности ГСД варьировали от 1,1% в 1980 г. в Лестере при использовании критериев ВОЗ 1980 г. (избирательное тестирование только женщин из группы высокого риска, использование более высоких пороговых значений гликемии, чем рекомендуемые сегодня IADPSG) до 24,3% в 2012 г. в Манчестере при использовании критериев IADPSG (универсальное предложение о тестировании в рамках обсервационного исследования). В ходе недавнего исследования было подсчитано, что во всем мире в 2013 г. из 127,1 рожденных живыми младенцев, появившихся на свет у женщин в возрасте 20-49 лет, 21,4 млн детей были рождены матерями с ГСД (общая распространенность – 16,9%; стандартизированный по возрасту показатель распространенности – 14,8%) [26]. Распространенность ГСД значительно увеличивалась у женщин в возрасте старше 40 лет

и отличалась в зависимости от географического региона. Большинство женщин с гипергликемией проживали в странах с низкими и средними доходами населения, например, в странах Юго-Восточной Азии (Бангладеш, Индия и Шри-Ланка) – там отмечался наиболее высокий показатель общей распространенности ГСД (23,1%) [26].

Идентификация большего количества женщин с ГСД имеет очевидные ресурсные последствия для учреждений здравоохранения (но при этом выявление большего числа женщин может снизить риск неблагоприятных исходов), и это, вероятно, повлияет на то, как будет соблюдаться определенный подход к выявлению таких пациенток. Большое количество женщин с гипергликемией в странах с низким и средним уровнем доходов населения вызывает тревогу, поскольку эти страны располагают меньшим количеством ресурсов и оборудования для обеспечения вмешательств, необходимых для снижения ассоциированных с ГСД перинатальных рисков. Аналогичным образом подгруппы женщин, находящихся в социально неблагоприятном положении и проживающих в странах с более высоким уровнем доходов населения, могут менее эффективно отвечать на вмешательства со стороны специалистов здравоохранения в сравнении с пациентками из социально благополучных слоев населения [26, 27].

Лечение

Как указывалось ранее, цель лечения ГСД заключается в уменьшении уровня гипергликемии и тем самым – в снижении риска неблагоприятных исходов. Диета и изменение образа жизни обычно рекомендуются в качестве терапии первой линии. Также женщинам с ГСД рекомендуется проводить самостоятельный мониторинг уровней гликемии, особенно при необходимости в применении пероральных сахароснижающих средств или инсулина, и эти показатели тщательно оцениваются врачом во время каждого клинического визита.

Что же касается медикаментозного лечения, то пероральные сахароснижающие средства (метформин и глибурид) представляют собой возможную альтернативу инъекциям инсулина и, по видимому, эффективны в качестве фармакологического вмешательства первой линии [28]. Их дополнительным преимуществом является большая приемлемость для женщин, поскольку метформин принимается перорально в отличие от инсулина, который вводится инъекционно. Однако, как показывают исследования, вплоть до половины женщин с ГСД, которым первоначально назначали метформин, в последующем нуждались в инсулинотерапии [28-33]. Кроме того, зачастую метформин может вызывать гастроинтестинальный дискомфорт [34], это может снижать комплаенс, обуславливая необходимость в назначении инсулина.

Поскольку лечение также может повышать риск некоторых неблагоприятных перинатальных исходов, были высказаны опасения в отношении возможного вреда, ассоциированного с «медиализацией» беременности, которая предрасполагает специалистов здравоохранения к ожиданию неблагоприятных исходов и может увеличивать показатели заболеваемости ввиду большего объема используемых врачебных вмешательств, включая индукцию родов. Применение метформина у женщин с ГСД вызывало беспокойство и потому, что он проникает через плаценту, следовательно, может влиять на развитие плода, хотя результаты выполненных к настоящему времени исследований не продемонстрировали повышенной опасности при назначении метформина в качестве фармакологического лечения первой линии в сравнении с инсулином [28]. Однако инсулин и глибурид способны вызывать гипогликемию, которая может отрицательно влиять на состояние плода и быть опасной для самой женщины, поэтому данный риск должен быть соотнесен с риском гипергликемии и повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов.

В оптимальном варианте ведение женщин с ГСД осуществляется мультидисциплинарной командой специалистов, состоящей из акушера-гинеколога, диabetолога, диетолога и медицинской сестры.

Таблица 3. Распространенность ГСД в регионах Великобритании при использовании различных диагностических критериев

Первый автор	Год публикации	Регион	Критерии диагностики ГСД	Кол-во включенных женщин	Кол-во с ГСД	Распространенность ГСД (%)
Ali et al. ⁵⁰	2013	Дублин	NDDG	1,375	139	10,1
		Дублин	IADPSG	1,679	221	13,2
Dornhorst et al. ⁵¹	1992	Лондон	Сообщены в статье ^а	11,035	170	1,5
Gregory et al. ⁴⁰	1998	Кембридж	ВОЗ 1980	3,316	67	2,0
Griffin et al. ⁵²	2000	Дублин	NDDG	1,299	35	2,7
Janghorbani et al. ⁵³	2006	Плимут	ВОЗ 1980	4,942	90	1,8
Khalifeh et al. ⁵⁴	2014	Дублин Дублин	ВОЗ 1999 ВОЗ 1999	68,494 112,138	888 2,016	1,2 1,8
Koukoku et al. ⁵⁵	1995	Лондон	EASD ^б	6,887	136	2,0
Makgoba et al. ⁵⁶	2012	Лондон	Различные ^в	174,320	1,688	1,0
Sacks et al. ⁵⁷	2012	Манчестер Белфаст	IADPSG IADPSG	2,376 1,671	577 286	24,3 17,1
Samanta et al. ⁵⁸	1989	Лестер	ВОЗ 1980	12,005	128	1,1

Примечания. ^аВсе женщины без предшествующего диабета прошли скрининг на момент включения в исследование. Затем у женщин с наличием факторов риска был проведен повторный скрининг с использованием модифицированного O'Sullivan скринингового теста, который подразумевал проведение ТПНГ (50 г) и затем – ОГТТ при уровне глюкозы крови >7,8 ммоль/л. ГСД диагностировали при 3-часовом ОГТТ со 100 г глюкозы, если AUC составляла ≥4,3 единицы. ^бИспользовались критерии EASD и ОГТТ с 75 г глюкозы. ГСД диагностировали, если уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки составлял >9 ммоль/л. ^вВключались только первородящие. «Типичный» скрининговый тест не использовался, поскольку в исследование были включены беременные за период 1998-2000 гг. и различные критерии не могли быть применены. Сокращения: EASD – Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета; NDDG – Национальная группа оценки данных по диабету.

Ведение должно быть максимально индивидуализированным и адаптированным к взглядам и потребностям конкретной женщины, а также от степени гипергликемии, уровня ее контроля, наличия/отсутствия других аномалий (например, крупные для данного гестационного возраста размеры плода) и сопутствующих заболеваний (например, гипертензии). Такой индивидуализированный подход допускает вариации в интенсивности лечения (ступенчатый подход с поэтапным увеличением объема терапии, описанный ранее) и наблюдения: например, женщинам с менее тяжелой гипергликемией может требоваться менее интенсивный мониторинг и менее частые антенатальные визиты, чем женщинам с более тяжелой гипергликемией, которые нуждаются в дополнительном фармакологическом вмешательстве для достижения ее контроля [14, 35].

Использование «ступенчатого» подхода к лечению гарантирует, что к тем или иным вмешательствам прибегают только при необходимости, что особенно важно с учетом растущей распространенности ГСД. В настоящее время NICE рекомендует женщинам с ГСД придерживаться «здоровой диеты» во время беременности и подчеркивает, что продукты питания с низким гликемическим индексом должны заменить в их рационе продукты с высоким гликемическим индексом. Также эксперты NICE рекомендуют женщинам ежедневную 30-минутную ходьбу с целью улучшения контроля гликемии, хотя имеются ограниченные доказательства эффективности данной рекомендации в отношении улучшения перинатальных исходов.

Как и во время беременности, ведение женщин с ГСД во время родов должно быть индивидуализированным. Женщинам с менее тяжелой и хорошо контролируемой гипергликемией и с нормальными темпами внутриутробного развития плода может требоваться менее интенсивный мониторинг или менее частые вмешательства, такие как индукция родов, в сравнении с женщинами с тяжелой и недостаточно контролируемой гипергликемией, а также с крупным для своего гестационного возраста плодом.

Ведение женщин после родоразрешения

У большинства женщин чувствительность тканей к инсулину быстро возвращается в норму после родоразрешения и, следовательно, сахароснижающая терапия должна быть прекращена, если уровни глюкозы крови снижаются и остаются в рамках нормального диапазона. Ведение младенцев, рожденных матерями с ГСД, зависит от состояния здоровья ребенка и его адаптации при рождении. Однако эти младенцы подвержены повышенному риску развития гипогликемии, поэтому им необходимо обеспечить раннее начало стабильного и адекватного вскармливания. За всеми младенцами должно осуществляться тщательное медицинское наблюдение (с целью выявления признаков гипогликемии), особенно в первые 24 ч после рождения. Всем младенцам без симптомов гипогликемии должна быть обеспечена возможность кормления по требованию; инвазивный мониторинг уровня глюкозы крови им не показан. Младенцы с неудовлетворительной адаптацией после рождения и с признаками гипогликемии могут нуждаться в дополнительном кормлении и более тщательном мониторинге, включая оценку гликемии.

У части женщин с диагностированным ГСД впоследствии при постнатальном обследовании будет диагностирован СД 2 типа. Приблизительно у 50% женщин, которые имели ГСД, СД 2 типа разовьется в течение 5-10 лет после родов; это соответствует в 7,5 раз более высокому риску по сравнению с женщинами, которые не имели ГСД [2, 36]. Однако женщины с ГСД могут не рассматривать этот риск как непосредственно относящийся к ним самим: например, в одном из исследований с участием женщин с ГСД 90% из них были осведомлены о существовании связи между ГСД и СД 2 типа, но лишь 16% отдавали себе отчет в том, что они сами находятся в зоне этого риска [37]. Независимо от того, намерена ли женщина с ГСД изменить в будущем свой образ жизни и стереотипы питания, специалисты здравоохранения несут ответственность за то,

чтобы она в полной мере оценила все риски, признаки и симптомы гипергликемии.

Эксперты ACOG рекомендуют проводить постнатальный скрининг через 6-12 недель после родоразрешения с целью выявить сохраняющуюся инсулинорезистентность и гипергликемию и указывают, что приемлемыми тестами для этого являются как определение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), так и 2-часовой ОГТТ с 75 г глюкозы [11]. Эксперты ADA рекомендуют проводить тестирование ежегодно в течение 3 лет, тогда как эксперты ADIPS считают, что тестирование каждые 1-2 года является достаточным, а эксперты NICE рекомендуют ежегодное тестирование. ADA не рекомендует определять HbA_{1c} при раннем постнатальном тестировании (поскольку этот показатель указывает на среднюю концентрацию глюкозы в плазме в течение нескольких недель, предшествующих исследованию). Однако этот тест может использоваться при более позднем последующем наблюдении, и результат $\geq 6,5\%$ может указывать на наличие СД 2 типа [15]. В сравнении с ОГТТ с 75 г глюкозы определение уровня ГПН легче в выполнении, поскольку при этом не дается нагрузка глюкозой и не проводится оценка после нее (ГПН >7 ммоль/л будет указывать на наличие СД 2 типа). ADIPS рекомендует проводить ОГТТ с 75 г глюкозы на 6-12 неделе постнатального периода [12], а NICE рекомендует оценку только уровня ГПН [13]. Но поскольку ОГТТ также будет выявлять нарушенную толерантность к глюкозе (уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л), а также нарушение гликемии натощак (НГН), этот тест может быть более предпочтительным [38, 39].

Профилактика

Ввиду растущей распространенности ГСД и его негативного влияния на перинатальные исходы и ассоциированные с ними долгосрочные последствия для здоровья, учеными и клиницистами должны быть предприняты усилия по объективной оценке эффективности вмешательств, направленных на снижение риска развития данной патологии (особенно у женщин из группы высокого риска, страдающих ожирением). В ходе одного недавно проведенного исследования оценивалось, насколько эффективным является предоставление женщинам рекомендаций по питанию и физической активности в дополнение к рутинному наблюдению во время беременности. Частота ГСД не различалась между двумя группами. И хотя у женщин, рандомизированных в группу активного немедикаментозного вмешательства, по сравнению с контрольной группой отмечалась меньшая прибавка массы тела и меньшее накопление жировой ткани, эти различия были пограничными (0,5 кг и 3 мм толщины кожной складки соответственно) и, вероятно, не имели клинической значимости [42]. В дальнейшем исследовании оценивались применение метформина у беременных с ожирением (без СД) и риск неблагоприятных перинатальных исходов. Хотя метформин является эффективным препаратом для лечения ГСД, поскольку он повышает чувствительность тканей к инсулину, в этом исследовании не удалось продемонстрировать какое-либо существенное влияние терапии на какой-либо благоприятный исход, включая риск развития ГСД и высокий показатель массы тела при рождении [43].

Здоровье женщин детородного возраста — это вопрос, связанный не только с беременностью. Недостаточная эффективность при беременности профилактических вмешательств, разработанных для предотвращения ГСД, свидетельствует о том, что они могут быть более успешными, если будут применяться вне беременности. Имеются доказательства того, что модификация образа жизни и применение метформина у женщин с избыточной массой тела (вне беременности) являются эффективными мерами для снижения риска развития СД, при этом меры по изменению образа жизни характеризуются большей эффективностью, чем назначение метформина [44]. Таким образом, целесообразность этих вмешательств должна быть рассмотрена у молодых женщин еще до наступления беременности. На сегодняшний день эксперты NICE рекомендуют

женщинам, которые ранее имели ГСД, изменение образа жизни (включая контроль массы тела, соблюдение диеты и выполнение физических упражнений) [13] с целью снижения риска развития в будущем СД 2 типа [45].

Выводы

Понимание того, что риск неблагоприятных исходов повышается по мере увеличения уровня глюкозы крови (измеренного с помощью ОГТТ при беременности), является важным как для женщин и их семей, так и для специалистов здравоохранения. Для того чтобы прицельно назначать лечение именно тем женщинам, которые наиболее вероятно получают от него пользу, необходимо активно диагностировать ГСД. Отсутствие четких клинических пороговых значений гликемии привело к появлению значительного разнообразия рекомендуемых критериев диагностики, повлекшего за собой существенные вариации в реальной практике.

Клинические исследования по оценке лечения ГСД, в которых использовали старые и более высокие пороговые значения гликемии (в отличие от новых критериев, рекомендованных IADPSG), продемонстрировали снижение риска некоторых перинатальных исходов, однако пока нет исследований, которые использовали бы критерии IADPSG, поэтому влияние их использования на кратко- и долгосрочные исходы неизвестно, что обуславливает необходимость в проведении исследований, оценивающих различные пороговые критерии диагностики ГСД.

Растущая распространенность ожирения и связанных с ним патологических состояний, в том числе ГСД, является значимой проблемой для системы общественного здравоохранения. Поэтому необходим стабильный подход к поддержанию женщинами репродуктивного возраста здорового образа жизни, включающий достижение нормального ИМТ до и после беременности. Также существует насущная необходимость в проведении крупномасштабных, хорошо спланированных исследований по оценке эффективности мер по изменению образа жизни, используемых с целью снижения ИМТ и риска ГСД у женщин детородного возраста. Если мы сможем найти способы сдерживания или даже снижения темпов роста распространенности эпидемии ожирения в общей популяции и помочь женщинам, которые уже имеют избыточную массу тела или ожирение, достичь нормальной массы тела, за этим последует улучшение состояния здоровья беременных. В свою очередь, это может оказать влияние на будущее здоровье популяции в целом. Специалисты здравоохранения должны предоставить женщинам и членам их семей всю имеющуюся на сегодняшний день доказательную информацию по правильному питанию и здоровому образу жизни, обеспечить четкое понимание ими того, какая пища полезна, а употребления каких продуктов следует избегать. Кроме того, важно объяснить, какой смысл вкладывается в понятие хорошего уровня физической активности.

Литература

- Hartling L., Dryden D.M., Guthrie A., Muise M., Vandermeer B., Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013; 159 (2): 123-129.
- Bellamy L., Casas J.-P., Hingorani A.D., Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373 (9677): 1773-1779.
- Shah B.R., Retnakaran R., Booth G.L. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008; 31 (8): 1668-1669.
- Boney C.M., Verma A., Tucker R., Vohr B.R. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005; 115 (3): e290-e296.
- Lawlor D.A., Fraser A., Lindsay R.S. et al. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. *Diabetologia.* 2010; 53 (1): 89-97.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes.* 1979; 28 (12): 1039-1057.
- Samanta A., Burden M.L., Burden A.C., Jones G.R. Glucose tolerance during pregnancy in Asian women. *Diabetes Res Clin Pract.* 1989; 7(2): 127-135.

Полный список литературы находится в редакции.

International Journal of Women's Health 2016; 8 pp. 519-527

Перевела с англ. Елена Терещенко





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 (нагубання і болючість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. 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, 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 13.05.17. **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.

Елевіт® Пронаталь – вітамінно - мінеральний комплекс з потужною доказовою базою



- На 92% знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки*
- На 58% знижує ризик розвитку вад серця*
- На 79% знижує ризик розвитку вад сечостатевої системи*
- На 81% знижує ризик розвитку вад кінцівок*



*Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec;2(6):437-49.

Реклама для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. Повна інформація наведена в інструкції для застосування.
РП №UA/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б.
В макеті використано графічне (судожне) зображення
LUK.MKT.GC.02.2017.0231

Національний соціально-інформаційний проект «Жіночість майбутнього»

Збереження якості життя та соціальної активності жінок у пострепродуктивний період

Від здоров'я жінки залежить здоров'я нації, а тому і наше майбутнє. З кожним роком ця проблема в усьому світі набуває дедалі більшого значення. Надзвичайна занепокоєність медичної спільноти щодо жіночого здоров'я зумовила тенденцію стрімкого розвитку та глибокого вдосконалення методів, спрямованих на збереження та покращення якості життя і соціальної активності жінок у період менопаузи. 16 травня у м. Києві з ініціативи Національної академії медичних наук (НАМН) України та за підтримки Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», громадської організації «Асоціація акушерів і гінекологів України», Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Науково-дослідного відділення пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії, Асоціації кардіологів України, Української асоціації сімейної медицини, Українського медичного клубу та регіональних установ вищезазначених організацій, асоціацій відбулася науково-практична телеконференція з трансляцією у 16 регіонів України «Збереження якості життя та соціальної активності жінок у пострепродуктивний період». Виняткового значення цей захід набув завдяки презентації та впровадженню нового соціально-інформаційного проекту «Жіночість майбутнього», у ролі головного партнера якого виступила швейцарська фармацевтична компанія з представництвом в Україні Alpen Pharma AG.



Почесна президія

На початку заходу учасників привітали такі відомі діячі медичної галузі України, як членкореспондент НАМН України, головний позаштатний спеціаліст з акушерства та гінекології МОЗ України, голова виконавчого комітету ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», доктор медичних наук, професор В'ячеслав Володимирович Камінський і заслужений працівник охорони здоров'я України, президент Українського медичного клубу, відповідальний секретар Світової федерації українських лікарських товариств Іван Миколайович Сорока.



Роботу телеконференції розпочала членкореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук. У своєму виступі вона детально розглянула основні аспекти, що зумовлюють високу необхідність впровадження Національного соціально-інформаційного проекту «Жіночість майбутнього», його першочергові цілі та основні методи їх досягнення.

Збільшення тривалості життя та подовження працездатного віку сьогодні набуває не тільки медичного, а й соціально-економічного значення як в Україні, так і в інших країнах світу. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі до 2050 р. близько 1,2 млрд жінок, тобто приблизно шоста частина населення планети, перебуватимуть у періоді постменопаузи. Уже в опублікованій у 2015 р. Всесвітній доповіді про здоров'я і старіння ВООЗ дійшла висновку, що у зв'язку зі старінням населення вкрай необхідні всебічні дії у сфері охорони здоров'я, а це вимагає фундаментальних змін — не тільки того, що ми робимо, а й того, як ми осмислюємо саме старіння.

В Україні з метою підвищення якості життя жінок віком від 40 років, який відповідає періоду пременопаузи, у 2016 р. за підтримки президента Міжнародного товариства з менопаузи (IMS) професора Т. De Villers та за участі міждисциплінарної робочої групи, до якої увійшли експерти у різних галузях медицини зі всієї України, розроблено і затверджено перший Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. Поява цього нормативного документа ознаменувала перші за останнє десятиліття серйозні кроки української медицини на шляху надання вчасної, якісної і, що дуже важливо, обгрунтованої медичної допомоги жінкам у період менопаузи. І наступний крок не змусив на себе чекати.

Так, 5 квітня 2017 р. відбулося засідання експертної ради, у ході роботи якого з метою оцінити стан здоров'я, обізнаності щодо доцільності, обсягу та періодичності обстеження жінок віком від 40 років за ініціативи НАМН був розглянутий новий Національний соціально-інформаційний проект «Жіночість майбутнього». Збереження якості життя та соціальної активності жінок в пострепродуктивний період». Цей проект, впровадження якого було призначено на 16 квітня 2017 р., дозволить показати можливості збереження якості життя та соціальної активності жінок у пострепродуктивний період, виявити групи високого ризику розвитку кардіоваскулярної патології та онкологічних захворювань репродуктивної системи, а також розробити стратегію щодо зниження цих ризиків і підвищення якості життя у цієї категорії жінок. До того ж втілення проекту передбачає покращення поінформованості лікарів — акушерів-гінекологів, сімейних лікарів, кардіологів, онкологів, у тому числі й онкологів хірургічного профілю, мамологів — про поширеність ризику розвитку кардіоваскулярної та онкологічної патології у пацієнток у пострепродуктивний період. Таким чином, з'являється можливість реалізувати комплекс заходів щодо поліпшення якості надання лікарями суміжних спеціальностей медичної допомоги жінкам у пострепродуктивний період.

Загалом до проекту залучено 18 медичних центрів у 15 містах України та 2 вищих навчальних заклади у м. Києві, у яких за 3 роки (2017-2020) планується обстежити та безкоштовно

надати високоякісний німецький препарат Клімактоплан як стартову медичну допомогу понад 6000 пацієнток віком від 40 років і провести анкетування 23 000 жінок цієї вікової категорії. Водночас близько 3000 вітчизняних спеціалістів (гінекологів жіночої консультації та стаціонару, терапевтів, сімейних лікарів, кардіологів, онкологів, мамологів) пройдуть спеціалізоване опитування.

Препарат Клімактоплан наданий для цієї програми як оптимальна стартова терапія, оскільки він зареєстрований в Україні як лікарський засіб, рекомендований «Національним консенсусом щодо ведення пацієнток у клімактерії», має високий рівень доказовості ефективності та безпеки застосування. Так, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження (рівень доказовості В, клас рекомендацій Іа; <http://www.isrctn.com/ISRCTN16340124>) показало, що застосування препарату лікує понад 25 симптомів клімактеричного синдрому, він починає діяти вже через 2 тижні. Препарат не містить гормонів, його можна приймати протягом тривалого часу (12 міс) завдяки добрій переносимості.

Таким чином, досягнення запланованих цілей дозволить повною мірою реалізувати основні положення резолюції експертної ради із впровадження соціально-інформаційного проекту «Жіночість майбутнього. Збереження якості життя та соціальної активності жінок в пострепродуктивний період», а саме:

- кожна жінка має знати, що тривале зниження рівня статевих гормонів зумовлює низку негативних наслідків для її здоров'я;
- рання діагностика, профілактика та лікування менопаузальних розладів збільшує тривалість та поліпшує якість життя жінок цієї групи;
- зміна способу життя, дотримання дієти та регулярні фізичні вправи також впливають на тривалість і якість життя;
- багатогранність менопаузальних розладів вимагає міждисциплінарного підходу до ведення пацієнток із клімактеричним синдромом;
- менопауза є специфічним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), тому консультація кардіолога — це важливий етап перед початком лікування розладів, спричинених згасанням репродуктивної функції у цей фізіологічний період.

Кожну пацієнтку старше 40 років потрібно інформувати про зростання ризику розвитку онкологічної патології та необхідність проведення скринінгової маммографії, ПАП-тесту, ультразвукової діагностики органів малого таза й обстеження на наявність вірусу папіломи людини. Пацієнток віком після 50 років, яким планується виконання гістеректомії, слід проінформувати про необхідність проведення сальпінгектомії як профілактичного заходу для запобігання виникненню раку яєчників.

Слід також зазначити, що підвищення обізнаності в питаннях ведення клімактеричних розладів лікарів суміжних спеціальностей, до яких пацієнтка може звернутися через варіативність симптомів клімаксу, не тільки дуже важливе, а й необхідне.



Робочий колектив після завершення заходу



Період менопаузи асоціюється з високим ризиком розвитку низки патологічних станів, серед яких найбільш поширеними є онкопатологія, остеопороз і захворювання серцево-судинної системи. Однак саме ССЗ належать до основних причин високої захворюваності та смертності жінок віком понад 50 років. Цій проблемі була присвячена тема другої доповіді: ризик кардіоваскулярної патології у жінок у пострепродуктивний період стисло розглянула співголова Українського товариства з атеросклерозу, завідувач відділу дисліпідемій ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор Олена Іванівна Мігченко.

Всупереч уявленню про те, що ССЗ належать до порушень, які здебільшого виникають у чоловіків, рівень смертності від цієї патології серед жінок значно вищий. Так, у Європі частка смертності від ССЗ, за останніми даними, становить 55% серед жіночого населення і 45% — серед чоловічого, а в Україні 57,2 і 42,8% відповідно. Проте у жінок на тлі гіпоестрогенії під час менопаузи ССЗ розвиваються приблизно на 10 років пізніше, ніж у чоловіків, при цьому вік менопаузи має прогностичне значення. Рання (до 45 років) і постхірургічна менопауза підвищують ризик розвитку ішемічної хвороби серця в 3 і 7 разів відповідно (М. Wellons et al., 2012), а при ранній оваріоектомії (до 45 років) ризик смерті від серцево-судинної патології достовірно зростає (С.М. Rivera et al., 2009).

Патогенез розвитку ССЗ у жінок, а саме маніфестація атеросклерозу (починаючи з доклінічних проявів за наявності мікровазскулярної дисфункції і закінчуючи вираженою клінічною симптоматикою при обструктивному коронарному атеросклерозі), визначає актуальність масштабного інформування жіночого населення про необхідність обов'язкового обстеження у кардіолога, особливо у разі наявності факторів ризику (вік постменопаузи, наявність гіпоестрогенії, синдрому полікістозу яєчників чи вісцерального ожиріння) та до призначення пов'язаної з менопаузою гормональної терапії. У свою чергу, при зверненні цієї категорії пацієнток до лікаря-кардіолога йому настійно рекомендовано використовувати алгоритм обстеження, наведений у Національному консенсусі щодо ведення пацієнток у клімактерії. Згідно з ним лікування слід призначати тим жінкам, у яких: наявні симптоми кардіоваскулярної патології, отримано позитивний результат навантажувального тесту, а за даними електрокардіографії відзначається зубець Q; симптоми кардіоваскулярної патології відсутні, але за результатами визначення серцево-судинного ризику з використанням шкали SCORE (дослідження рівня холестерину, артеріального тиску, статусу курця), а також даними ультразвукового дослідження сонних артерій та наявності ранньої ішемічної хвороби серця в сімейному анамнезі виявляється високий і дуже високий ризик серцево-судинних подій.

Свою думку з приводу доцільності та своєчасності цього проекту також висловила завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Лариса Федорівна Матюха.

Найближчим часом будуть оприлюднені назви регіональних установ і список лікарів, які зможуть надавати консультативну та медичну допомогу жінкам у рамках цієї програми. Нині регіональні керівники в галузі акушерства та гінекології, сімейної медицини, кардіології, онкології, мамології вказані в Резолюції проекту, з якою можна ознайомитися за посиланням: <http://reproduct-endo.com/article/view/110051/105011>. Отже, реалізація таких масштабних соціально-інформаційних проектів, як «Жіночість майбутнього», дозволить привернути увагу не лише цільової категорії пацієнток до стану свого здоров'я та тісно пов'язаного з ним рівня якості життя, а й вітчизняних спеціалістів до можливості якісного їх забезпечення.



Миофоллик

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

1

ПОВЫШАЕТ ФЕРТИЛЬНОСТЬ

- Прием в течение 3-х месяцев достоверно увеличивает число овуляторных циклов и нормализует менструальный цикл^{1,9,10}
- Улучшает качество яйцеклеток и увеличивает шансы на успех при проведении ЭКО²

2

ПОДДЕРЖИВАЕТ ЗДОРОВУЮ БЕРЕМЕННОСТЬ

- Снижает риск развития гестационного диабета³
- Снижает риск развития дефектов нервной трубки плода⁴

3

РЕКОМЕНДОВАН ПРИ СПКЯ*

- Индуцирует овуляцию¹
- Достоверно снижает акне и гирсутизм через 6 месяцев приема^{5,6}
- Прием в течение 6 месяцев помогает пациенткам с СПКЯ* снизить вес^{7,8}



Miofolik.com



* Синдром поликистозных яичников. ¹ Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. PAPALEO E, UNFER V, BAILLARGEON JP, DE SANTIS L, FUSI F, B. RIGANTE C, MARELLI G, CINO I, REDAELLI A, FERRARI A. Gynecol Endocrinol 2007; 23:700-703. ² Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. PAPALEO E, UNFER V, BAILLARGEON JP, FUSI F, O. CCHIF, DE SANTIS L. Fertil Steril 2009; 91:1750-1754. ³ Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. Danna R, DiBenedetto V, Rizzo P. Gynecol Endocrinol. 2011. ⁴ Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. Rosenquist H, Ratashak SA, Selhub J. Proc Natl Acad Sci. 1996;93:15227-15232. ⁵ Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. ZACCHE MM, CAPUTO L, FILIPPIS S, ZACCHE G, DINDELLI M, FERRARI A. Gynecol Endocrinol 2009; 25:508-513. ⁶ Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. MINOZZI M, D'ANDREA G, UNFER V. Reprod Biomed Online 2008; 17:579-582. ⁷ Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature. Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD. Obes Rev. 2011; 12: e202-e210. ⁸ Diet, metformin and inositol in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: effects on body composition. Le Donne M, Alibrandi A, Giarrusso R, Lo Monaco I, Muraca U. Minerva ginecologica. 2012;64(4):23-29. ⁹ Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Громова А. Н., Лиманова О. А. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 28, 2013, с. 4-12. ¹⁰ Unfer V, Carlomagno G., Dante G., Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2012, Vol. 28, no.7, p. 509-515. Информация предоставлена в сокращенном виде, более подробную информацию можно найти в инструкции для применения. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для применения. Информация публикуется в изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических сотрудников. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.



резонатив®

Иммуноглобулин
человека антирезус
Rho (D)

Безопасное будущее

Профилактика резус-конфликта у резус-отрицательных женщин

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

- огромный опыт применения с 1969 года¹
- во всём мире введено более 2 млн. доз²
- крайне низкое содержание IgA²
- высокий уровень вирусной инактивации, осуществляемый под международным контролем¹
- доказанная эффективность и отличная переносимость³⁻⁹

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗОНАТИВ®

Описание. Раствор для инъекций – 625 МЕ/мл (125 мкг/мл); объем готового раствора: 1 мл и 2 мл. Содержание IgA не превышает 0,05% от общего содержания белка. **Показания.** Профилактика резус-иммунизации у резус-отрицательных или частично резус-отрицательных женщин.
- беременности/роды резус-положительного ребенка,
- аборт/угрожающий аборт, внематочная беременность или пузырный занос,
- трансплацентарное кровоотечение (ТПК) в результате дородового кровоотечения (ДРК), амниоцентеза, биопсии хориона или акушерских манипуляций, например, наружного акушерского поворота или абдоминальной травмы.
Лечение резус-отрицательных или частично резус-отрицательных женщин после переливания им несовместимой крови (резус-положительной) или других препаратов, содержащих эритроциты.
Дозировка. 1. При беременности, родах и гинекологических процедурах беременным женщинам/матерям следует вводить препарат в следующих дозах: Дородовая профилактика: 1250 МЕ (250 мкг) на 28-30-й неделях беременности. Послеродовая профилактика: в постнатальном периоде препарат следует вводить в течение 72 часов с момента родов. Стандартная доза: 1250 МЕ (250 мкг). В последующих особых ситуациях: самопроизвольный или искусственный аборт, внематочная беременность, пузырный занос, или при наличии других факторов риска возникновения кровоотечения у матери или плода, например, при наружном акушерском повороте или абдоминальной травме: до 12-й недели беременности: 625 МЕ (125 мкг), после 12-й недели беременности: 1250 МЕ (250 мкг), после амниоцентеза или биопсии хориона: 1250 МЕ (250 мкг). 2. После переливания крови, несовместимой по резус-фактору: 1250 МЕ (250 мкг) на 15 мл перелитой эритроцитарной массы. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к любому из компонентов. **Нежелательные эффекты.** В месте инъекции могут отмечаться местная боль и болезненность. Нечастые общие проявления: транзиторная лихорадка (38-40 °C), недомогание, головная боль, озноб, (1/100-1/1000). Информация предоставлена в сокращенном виде, более подробную информацию можно найти в инструкции для применения. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией для применения. Информация публикуется в изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических сотрудников. Предназначено для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Отпускается по рецепту врача. Р.П. № UA/14323/01/01 від 16.04.2015 № 222¹ Octapharma data. ² Инструкция по применению препарата. ³ Bartsch F and Kjellman H. Postpartum prophylaxis with 250 µg of anti-D. Kabi Scientific report No. 79 99 023. Stockholm 1979. ⁴ Herrmann M, et al. Postnatal Rh-prophylaxis with immunoglobulin anti-D. A clinical study at Växjö Hospital, Sweden. Kabi Scientific report No 79 99 025. Stockholm 1979. ⁵ Dambrosio F. Prevention of Rh-haemolytic disease: Intramuscular injection of immunoglobulin anti-D, 250 µg of anti-D. Kabi Scientific report no 79 99 005. Stockholm 1979. ⁶ Orjaseter H. Rh-antibodies in women receiving immunoprophylaxis against Rh immunization. Tidsskr Nor Lægeforening 1972; 92, 2412-2414. ⁷ Eklund J. Prevention of Rh immunization in Finland. A national study. 1969-1977. Acta Paediatr Scand 1978. Suppl. 274,1-57. ⁸ Herrmann M, et al. Antenatal prophylaxis of Rh-immunization with 250 µg anti-D immunoglobulin. Acta Obstet Gynecol Scand 1984. Suppl 124. ⁹ Boyle L. Post-marketing surveillance of the use of Rhesonativ® 1250 IU (human immunoglobulin/anti-D) in Irish obstetric in-patients. July 2001. Data on file.



И.И. Князькова, д. мед. н., профессор кафедры клинической фармакологии и внутренней медицины
Харьковского национального медицинского университета

Ожирение у женщин в период менопаузы

Ожирение – одна из наиболее важных медико-социальных проблем современного общества. Эта патология относится к наиболее распространенным хроническим заболеваниям в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. 39% взрослых старше 18 лет (39% мужчин и 40% женщин) имели избыточную массу тела и около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) – ожирение [1]. По общему количеству людей с ожирением лидируют США, Германия и Канада. Так, в США 34% взрослого населения имеют избыточную массу тела и 27% – ожирение [2]. Отмечено, что ежегодно по меньшей мере 2,8 млн человек умирает в результате избыточной массы тела или ожирения (ВОЗ определяет избыточную массу тела при индексе массы тела, ИМТ, ≥ 25 кг/м², а ожирение – при ИМТ ≥ 30 кг/м²; ИМТ рассчитывается путем деления массы тела в килограммах на квадрат роста в метрах, кг/м² [3]). С возрастом отмечается тенденция к увеличению массы тела как у мужчин, так и у женщин. Вместе с тем женщины более склонны к развитию ожирения. Так, в США в 2013-2014 гг. распространенность ожирения составляла 35,0% среди мужчин и 40,4% среди женщин [5]. Недавний анализ данных 2-летнего (2013-2014 гг.) исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [6] и исследования NHANES (2005-2012 гг.) [7] с участием 21 018 человек показал, что распространенность ожирения в США с 2005 по 2014 г. увеличилась у женщин и не изменилась у мужчин.

Развитие женского организма от рождения и созревания до окончания жизни принято разделять на отдельные периоды, которые характеризуются определенными морфологическими и функциональными особенностями. В любом из этих периодов фактор ожирения может оказать неблагоприятное влияние на формирование, становление и функцию репродуктивной системы [8]. Так, в исследовании М.Н. Авксеновой (2011), включавшем 136 женщин в возрасте от 18 до 41 года, страдающих ожирением, нарушение менструальной функции отмечено в 40,4% случаев. Установлено, что у женщин с ожирением и нарушенной менструальной функцией отмечается более высокий уровень лютеинизирующего гормона и лептина, а также отличающаяся от таковой у пациенток с сохраненной менструальной функцией динамика уровней эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона и кортизола. При этом степень гиперандрогении и гиперлептинемии у женщин с ожирением и нарушением репродуктивной функции зависит от клинической формы ожирения (абдоминальное или глютеофemorальное).

Активность репродуктивной системы оказывает существенное воздействие на функционирование организма в целом [10]. Особую категорию лиц с высоким риском развития ожирения составляют женщины в период менопаузы. Менопауза представляет собой важный физиологический этап для всего организма женщины, он знаменует прекращение ее репродуктивной функции и ассоциирован с рядом физических и психологических изменений, непосредственно влияющих на качество жизни. Эти изменения обусловлены снижением гормональной активности гипоталамуса, гипофиза, регулирующих менструальный цикл, что ведет к потере функции яичников и, следовательно, к прекращению секреции половых гормонов (эстрогенов и прогестерона) [11]. Со снижением концентрации эстрогенов в организме связывают

такие проблемы менопаузы, как вагинальную сухость, урогенитальные расстройства, вазомоторные симптомы, ожирение и эмоционально-психические нарушения, которые отрицательно влияют на качество жизни женщин [12]. К причинам увеличения массы тела после наступления менопаузы относятся снижение физической активности, нагрузка и естественное старение как таковое, которое способствует замедлению процесса «сжигания» калорий. Однако ключевая роль в патогенезе ожирения в период менопаузы отводится дефициту эстрогенов. Доказано, что дефицит эстрогенов обуславливает уменьшение интенсивности липолиза, что ведет к накоплению жировой ткани, в основном в области передней брюшной стенки [13]. Установлено, что степень снижения скорости метаболизма «в покое» после менопаузы соответствует накоплению энергии 60 000–80 000 кДж в год, это эквивалентно увеличению массы тела на 3–4 кг. При длительном наблюдении за женщинами одного возраста показано, что в период постменопаузы скорость метаболизма «в покое» снижается примерно на 420 кДж/день, а при сохраненной функции яичников подобный эффект отсутствует [14].

Абдоминальный тип ожирения в сочетании с артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе и дислипидемией представляют состояние, обозначаемое как метаболический синдром [15]. Его развитие является одним из наиболее тревожных последствий менопаузы. Продemonстрировано, что ожирение и метаболический синдром встречаются у женщин в этот период в 3 раза чаще, чем до менопаузы [16]. Так, в США ожирением страдает примерно 65% женщин в возрасте от 40 до 59 лет и 73,8% женщин старше 60 лет [5]. Показано, что менопауза является независимым предиктором развития метаболического синдрома [17]. Установлено, что наступление менопаузы приводит к повышению в 2–3 раза риска смерти женщин в климактерический период



И.И. Князькова

по сравнению с мужчинами того же возраста [18, 19]. Принимая во внимание, что средний возраст наступления менопаузы составляет около 50 лет и ожидаемая продолжительность жизни для женщин – около 75 лет, это означает что большинство женщин почти треть своей жизни проводят в состоянии дефицита эстрогенов и часто страдают от его последствий [20].

Хирургическая менопауза занимает особое место среди эстрогендефицитных состояний. Билатеральная овариэктомия с гистерэктомией вызывают одномоментное «выключение» функции яичников. Изменения, происходящие в организме женщины после такой операции, значительно отличаются от течения естественной менопаузы [21]. В исследовании С.В. Моисеенко (2011) установлено, что хирургическая менопауза в репродуктивном возрасте характеризуется существенным прогрессированием как частоты встречаемости отдельных факторов риска, так и их сочетаний (комбинаций), более выраженных у пациенток, у которых не проводилась заместительная гормональная терапия. Так, при отсутствии заместительной гормональной терапии у пациенток отмечены значимые различия показателей ИМТ ($28,7 \pm 4,9$ против $30,7 \pm 6,3$ кг/м²) и окружности талии ($85,7 \pm 11,9$ против $94,4 \pm 14,9$ см) в сравнении с ее наличием. Это свидетельствует о более выраженных проявлениях постменопаузального метаболического синдрома. При этом применение заместительной гормональной терапии не ведет к прибавке массы тела и перераспределению жировой ткани [22].

В период менопаузы в связи с дефицитом эстрогенов меняется распределение жировой ткани с периферического на центральный тип, снижается чувствительность тканей к инсулину [23, 24]. Подсчитано, что раннее прекращение менструаций независимо от причин (естественная или хирургическая менопауза) приводит к 7-кратному повышению риска развития ишемической болезни сердца в возрасте после 60 лет в течение каждых последующих 10 лет [25]. Установлено, что степень тяжести ранних проявлений климактерического синдрома зависит и от величины ИМТ [26]. Также отмечено, что фактором риска развития метаболического синдрома у женщин является депрессия [27].

Патогенетические механизмы ожирения в период менопаузы

Исследования последних десятилетий позволили установить, что жировая ткань является не только крупнейшим источником энергии в организме, но и эндокринным органом (белая жировая ткань) [28]. Клетки жировой ткани (адипоциты) продуцируют пептидные субстанции – адипоцитокينات, или адипокины (известно более 50 адипокинов), участвующие в регуляции энергетического гомеостаза, метаболизма липидов и действия инсулина (табл. 1).

Висцеральный жир, являясь гормонально-активным, осуществляет различные функции в организме (табл. 2) [30]. В результате действия биологически активных веществ, синтезируемых жировыми депо, у пациента с ожирением развиваются сердечно-сосудистые заболевания и нарушения метаболических процессов.

Продолжение на стр. 38.

Таблица 1. Адипокины, синтезируемые клетками жировой ткани (по Г.М. Кроненберг и соавт., 2010, с дополнениями)	
Категория	Субстанция
Гормон	Лептин, резистин, эстрогены, ангиотензиноген, адипонектин, висфатин
Цитокины	Интерлейкины-1, -6, -8, факторы некроза опухоли
Внеклеточные матриксные белки	Коллаген I, III, IV и VI типов; фибронектин, остеоонектин, ламинин, энтактин, металлопротеиназы-2 и -9
Комплементарные факторы	Адипсин, комплемент C3, фактор В
Ферменты	Белок – переносчик холестерина эфира, липопротеиновая липаза
Белки острой фазы ответа	α 1-Кислотный гликопротеин, гаптоглобин
Другие	Жирные кислоты; ингибитор тканевого активатора плазминогена-1; простациклин

И.И. Князькова, д. мед. н., профессор кафедры клинической фармакологии и внутренней медицины
Харьковского национального медицинского университета

Ожирение у женщин в период менопаузы

Продолжение. Начало на стр. 37.

Провоспалительным адипокинам (в частности интерлейкинам-1 и -6, лептину, резистину, фактору некроза опухоли и др.) отводится центральное место в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности, дислипидемии, артериальной гипертензии, атеросклероза, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, неалкогольного стеатогепатита и злокачественных новообразований [28]. Кроме того, ожирение ассоциируется и с другими проблемами менопаузы: вазомоторными симптомами, сексуальными нарушениями, остеопорозом, расстройствами мочеиспускания, хронической болезнью почек и др.

Следует отметить, что на правильную интерпретацию ИМТ оказывают влияние ряд факторов, среди которых — этническая принадлежность, мышечная масса, возраст и характер распределения жира при ожирении (табл. 3).

Несомненно, увеличение массы тела во время менопаузы является обычным явлением, что в значительной степени обусловлено гормональными сдвигами, характерными для этого периода. Также следует учитывать генетическую предрасположенность, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни, наличие заболеваний (болезнь Кушинга, гипотиреоз и др.), прием лекарственных средств (например, кортикостероидов, глитазонов и др.) и другие факторы (табл. 4).

Эстрогены

Эстрогены у женщин ответственны за накопление жира в подкожной клетчатке, особенно в ягодичной и бедренной областях. Реализация биологического эффекта эстрогенов осуществляется

при соединении с рецепторами, принадлежащими к семейству ядерных рецепторов. Исследованиями последних лет установлено существование двух типов эстрогеновых рецепторов (ЭР α , ЭР β), которые являются факторами транскрипции, регулируемыми экспрессию генов-мишеней. Однако считается, что дополнительно к геномному эффекту эстрогены могут также воздействовать за счет негеномных механизмов в зависимости от активации специфических рецепторов, расположенных на клеточной мембране.

Другие половые гормоны — андрогены — способствуют накоплению жира в области передней брюшной стенки. Развитие ожирения с метаболически неблагоприятным перераспределением жировой ткани с периферического на центральный тип в период менопаузы объясняют изменением баланса энергии, регуляции жировых клеток, повышенной кортикостероидной стимуляцией, влиянием факторов роста, относительной гиперандрогенией в условиях дефицита эстрогенов. Другим важным фактором, способствующим развитию центрального ожирения, является снижение секреции глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG) в печени, что увеличивает биодоступность андрогенов. Отмечено, что у женщин в период постменопаузы риск развития абдоминального ожирения в 4,88 раза выше, чем у в пременопаузе [33].

«Выключение» яичникового стероидогенеза запускает ряд компенсаторных механизмов внеяичниковой продукции эстрогенов. Установлено, что наряду с синтезом гормонов в яичниках жировая ткань является местом экстрагонадного синтеза половых

гормонов из андрогенов. Следовательно, уровень половых гормонов в крови определяет характер распределения жировой ткани, поскольку и в ней происходит накопление, интенсивная ароматизация половых гормонов и их секреция. Повышение продукции постменопаузальных эстрогенов по мере увеличения массы тела связано с участием жировой ткани в процессе ароматизации андрогенов. Следовательно, масса тела положительно коррелирует с уровнем эстрона и эстрадиола в крови. В результате масса висцерального жира увеличивается во время менопаузы на 44%, а масса гиноидного жира — примерно на 32% [34]. Предполагается, что эстрогены, полученные из ароматазы, не обладают протективными свойствами в отношении чувствительности к инсулину и развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышенного риска сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии и дислипидемии. Это проявляется более высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в период постменопаузы.

Половые гормоны и метаболизм жировой ткани

Стимуляция ЭР α в жировой ткани влияет на метаболическую активность адипоцитов. С помощью ЭР α реализуется положительное влияние эстрогенов на распределение жировой ткани, метаболизм глюкозы и воспаление [35]. Вместе с тем метаболизм жировой ткани фактически регулируется преимущественно адренергической системой. При стимуляции β -адренергических рецепторов увеличивается липолиз, тогда как активация α 2A-рецепторов оказывает антилиполитическое действие и способствует накоплению жира. Продемонстрировано, что эстрадиол увеличивает экспрессию α 2A-рецепторов в подкожной жировой ткани у женщин и не влияет на эти рецепторы в висцеральных жировых отложениях [36]. В другом исследовании отмечено, что активация ЭР α стимулирует β -адренорецепторы в висцеральной ткани и усиливает липолиз, что ведет к уменьшению слоя жировой ткани в области передней брюшной стенки. Установлено, что эстрогены увеличивают окисление жира в скелетных мышцах и ингибируют липогенез в печени и мышцах [32]. Таким образом, дефицит эстрогенов, обусловленный менопаузой, сопровождается увеличением висцеральных жировых отложений. В свою очередь, абдоминальное ожирение является основным фактором патогенеза инсулинорезистентности и метаболического синдрома. Висцеральная жировая ткань рассматривается в качестве потенциального медиатора между статусом менопаузы и степенью инсулинорезистентности. Однако в этом направлении необходимы дальнейшие исследования. Следует отметить, что самые тяжелые метаболические нарушения в период постменопаузы обнаруживаются у женщин с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью. Взаимосвязь между степенью висцерального ожирения и инсулинорезистентностью

Таблица 2. Биологически активные вещества, продуцируемые адипоцитами при ожирении (по P.M. Atapattu, 2015)	
Адипокины	Механизм действия
Ангиотензиноген, ангиотензин II, протеин, стимулирующий ацилирование, ИПФР-1, висфатин	Стимуляция липогенеза
Фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, резистин	Повышение инсулинорезистентности
Фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, ТФР- β , ИТАП-I; тканевой фактор	Прокоагулянтная активность
Лептин, интерлейкин-8, VCAM-1, ICAM-1, VEGF, FGF-2, MCP-1, IP-10, монобутирин	Стимуляция ангиогенеза

Примечание. ИТАП-I – ингибитор тканевого активатора плазминогена I; ИПФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; ТФР- β – трансформирующий ростовой фактор бета; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1-го типа; IP-10 – интерферон- α -индуцибельный протеин-10; FGF-2 – фактор роста фибробластов-2; MCP-1 – хемотаксический для макрофагов белок-1; VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

Таблица 3. Факторы, влияющие на интерпретацию ИМТ	
Фактор	Особенности влияния
Высокая мышечная масса (например, у спортсменов)	Меньший риск при более высоком ИМТ, спортсмены могут иметь более высокий ИМТ из-за большей мышечной массы, а не увеличения жирового слоя
Пол	У женщин коэффициенты жировых отложений больше, чем у мужчин с эквивалентным ИМТ
Возраст	Потеря мышечной массы сопровождается увеличением жирового слоя у лиц старших возрастных групп по сравнению с таковым у людей молодого возраста с эквивалентным ИМТ
Распределение жира	Абдоминальное ожирение с уменьшением мышечной массы может не приводить к изменению ИМТ, но повышает риски для здоровья

Таблица 4. Основные факторы, способствующие развитию изменений в организме в период менопаузы (по J. Kozakowski et al., 2017)		
Генетические факторы	Гормональные факторы	Экзогенные факторы
Наследственная предрасположенность Этническая группа Эпигенетические изменения	Быстрая гипостерогения Относительная гиперандрогения Низкие уровни глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG)	Нерациональное питание Низкая физическая активность Прием лекарственных средств (стероиды, инсулин и др.) Заболевания (гипотиреоз и др.)

Увеличение массы тела
Увеличение и перераспределение жировой ткани (от гиноидного до абдоминального ожирения)



Рис. 1. Роль гиперандрогении в развитии метаболического синдрома (по В.П. Сметник, 2007).

ГСПС – глобулин, связывающий половые стероиды; ФНО – фактор некроза опухоли

зависит не только от содержания эстрогенов, но и других половых гормонов (рис. 1).

Жировая ткань, особенно у пациентов с ожирением, является источником ряда адипокинов (см. выше). Одним из наиболее важных адипокинов является лептин – ключевой регулятор энергетического баланса в организме. Лептин передает информацию об энергетических запасах от жировой ткани к мозгу. Головной мозг, в большей степени гипоталамус, поддерживает энергетический гомеостаз и нормальную массу тела путем регуляции потребления пищи и расходования энергии [37]. Продemonстрировано, что содержание лептина в крови возрастает при увеличении массы жировой ткани, причем его секреция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. Уровень лептина отражает не только количество накопленного жира, но и нарушение энергетического обмена. Установлено, что эстрогены потенцируют действие лептина, увеличивая экспрессию и чувствительность его рецепторов в гипоталамусе [38].

Отмечена обратная корреляционная связь между уровнями эстрогенов и адипонектина – еще одного важного цитокина, обладающего противовоспалительным и антиатерогенным действием [39]. В отличие от других адипокинов, секреция которых увеличивается пропорционально увеличению массы жировой ткани, концентрация адипонектина в крови обратно коррелирует с массой жировой ткани. Адипонектин в мышечной ткани увеличивает окисление жиров, снижает внутриклеточное накопление липидов, улучшает чувствительность мышц к инсулину; в печени – уменьшает поступление жирных кислот и стимулирует их окисление; в сосудах – демонстрирует противовоспалительные и антиатерогенные свойства; в сердце – влияет на ремоделирование миокарда после ишемического повреждения (рис. 2).

Кроме того, эстрогены ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов, секретируемых в жировой ткани, таких как интерлейктин-6 или фактор некроза опухоли [41].

С клинической точки зрения заслуживает внимания воздействие половых гормонов на метаболизм жировых отложений и состояние липидного обмена. У женщин в период постменопаузы эстрогены стимулируют поддержание благоприятного профиля липидов, в то время как увеличение уровней андрогенов оказывает атерогенное действие [42].

В период перименопаузы в связи со снижением уровня эстрогенов у женщин часто наблюдается повышение артериального давления. На это влияют такие факторы:

- относительное повышение уровней андрогенов;
- активация ренин-ангиотензиновой системы (более высокие уровни ренина);
- увеличение содержания эндотелина-1 в плазме крови;
- высокая солечувствительность;
- повышение инсулинорезистентности;
- повышение активности симпатической нервной системы;
- увеличение массы тела.

Установлено, что распространенность артериальной гипертензии у женщин в возрасте старше 55 лет увеличивается по сравнению с таковой у мужчин [43]. Такая закономерность не прослеживается в более молодом возрасте. Патогенез артериальной гипертензии у женщин в перименопаузальный период

является достаточно сложным. Однако решающим представляется дефицит эстрогенов, ведущий к доминированию эффектов вазоконстрикции над вазодилатацией. Отмечено, что дефицит эстрогенов сопровождается снижением уровней простаглицлина и оксида азота в крови [44]. Установлено, что назначение эстрогенсодержащих препаратов в период физиологической менопаузы не сопровождается существенным снижением артериального давления, подтверждая многообразие патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии, например, вклад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и др. Следует также учитывать существенный вклад в развитие артериальной гипертензии таких факторов, как ожирение, инсулинорезистентность и воспаление.

Влияют ли эстрогены на аппетит?

Контроль аппетита и энергетического баланса в целом постоянно осуществляется в центральной нервной системе, главным образом, в гипоталамусе. В этой области расположены дугообразные, паравентрикулярные и вентромедиальные ядра. Активация специфических нейронов в этих структурах стимулирует орексигенный (увеличивает потребление пищи) или анорексигенный (уменьшает аппетит) эффект. В этой области экспрессируются оба типа рецепторов эстрогенов, но преимущественно ЭР α . В эксперименте установлено, что посредством активации ЭР α эстрогены регулируют активность проопимеланокортиновых нейронов дугообразного ядра гипоталамуса, которые вызывают ощущение сытости и ведут к анорексии [45]. Продemonстрировано, что в присутствии эстрогенов ингибируется экспрессия нейропептида Y – орексигенного пептида, продуцируемого в гипоталамусе [46]. Следовательно, эстрогены участвуют в центральной регуляции энергетического обмена и на уровне ЦНС снижают аппетит. Предполагается, что быстрое снижение уровней этих гормонов способствует существенному повышению аппетита.

Выводы

Менопауза обычно является причиной многих проблем женщин, одной из которых является увеличение массы тела. Доказано, что ожирение – независимый и самый значимый фактор риска развития ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа и др. Кроме того, ожирение и менопауза являются взаимоотяжеляющими факторами в плане развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, а также преждевременной смерти. Принимая во внимание растущую частоту избыточной массы тела и ожирения у всего населения, проблемы метаболизма, возникающие у женщин в период менопаузы, следует рассматривать не только как индивидуальные, но и социально-экономические. Лучшее понимание причин и механизмов увеличения массы тела в этот период жизни женщины позволяет считать, что ожирение не является неизбежным и ему можно эффективно противостоять, соблюдая принципы здорового образа жизни, а также при необходимости применяя медикаментозную коррекцию.

Литература

1. Ожирение и избыточный вес / Информационный бюллетень ВОЗ, октябрь 2017.
2. Nicklas T.A., Baranowski T., Cullen K.W., Berenson G. Eating patterns, dietary quality and obesity. J. Am. Coll. Nutr. 2001; 20: 599-608.
3. Ожирение и избыточный вес / Информационный бюллетень ВОЗ, 2013, № 311.
4. International Food Policy Research Institute. Nutrition Country Profile: Ukraine. 2014. http://globalnutritionreport.org/files/2014/11/gnr14_cp_ukraine.pdf (accessed Jan 15, 2015).
5. Flegal K.M., Kruszon-Moran D., Carroll M.D. et al. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. JAMA. 2016; 315(21): 2284-2291.
6. Centers for Disease Control and Prevention. NHANES Response Rates and Population Totals, 2015; http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/response_rates_cps.htm. Accessed April 10, 2016.
7. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. JAMA. 2014; 311(8): 806-814.
8. Прилепская В.Н., Гогаева Е.В. Ожирение у женщин в различные возрастные периоды // Гинекология. – 2002. – № 1. – С. 30-32.
9. Авксенова М.Н. Влияние ожирения на развитие менструальной дисфункции, гормональные показатели, липидный обмен у репродуктивно-способных женщин // Автореф... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2011.

10. Poretsky, L., Cataldo, N.A., Rosenwaks, Z. and Giudice, L.C. The insulin related ovarian regulatory system in healthy and disease. Endocrine Reviews. 1999; 20: 535-582.
11. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Исламова А.О. Менопауза: новый взгляд на старую проблему // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 1. – С. 7-12.
12. Князькова И.И. Лечение когнитивных нарушений у женщин в постменопаузе // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 9. – С. 51-53.
13. Asarian L., Geary N. Sex differences in the physiology of eating. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2013. 305(11): R1215-R1267.
14. Poehlman E.T. Menopause, energy expenditure, and body composition. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002; 81(7): 603-611.
15. Митченко Е.И. Метаболический синдром: состояние проблемы и лечебные подходы // Практична ангіологія. – 2005. – № 1.
16. Kwaśniewska M., Pikala M., Kaczmarszyk-Chałas K. et al. Smoking status, the menopausal transition, and metabolic syndrome in women. Menopause. 2012; 19: 194-200.
17. Eshtiagh R., Esteghamati A., Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. Maturitas. 2010; 65(3): 262-266.
18. Савочкина Ю.В. Патологические изменения в организме женщины в результате хирургической менопаузы // Охрана материнства и детства. – С. 66-72.
19. Практические рекомендации. Ведение женщин в пери- и постменопаузе / под ред. В.П. Сметник, Л.М. Ильина. – Ярославль: ИПК «Литера», 2010. – 222 с.
20. Беловол А.Н., Князькова И.И., Цыганков А.И. Лечение артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе // Вісник морфології. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 646-652.
21. Киселев А.Р., Нейфельд И.В., Балашов С.В. Факторы сердечно-сосудистого риска у женщин в постменопаузе // Клиницист. – 2014. – № 1. – С. 9-14.
22. Моисеенко С.В. Сердечно-сосудистая система у женщин после хирургической менопаузы (результаты десятилетнего наблюдения) // Автореф... канд. мед. наук. – Москва, 2011.
23. Rochlani Y., Pothineni N.V., Mehta J.L. Metabolic Syndrome: Does it Differ Between Women and Men? Cardiovasc Drugs Ther. 2015; 29(4): 329-338.
24. Walton C. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. Eur J Clin Invest. 1993; 23: 466-473.
25. Чазова И.Е. и др. Консенсус Российских кардиологов и гинекологов: ведение женщин в пери- и постменопаузе с сердечно-сосудистым риском // Consilium medicum. – 2008. – Т. 1, № 6. – С. 5-18.
26. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Состояние углеводного обмена у женщин в период менопаузы // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 15-20.
27. Goldbacher E.M., Bromberger J., Matthews K.A. Lifetime history of major depression predicts the development of the metabolic syndrome in middle-aged women. Psychosom Med. 2009; 71(3): 266-272.
28. Ковалева О.Н., Сорокин Д.И., Ащеулова Т.В. Влияние избыточной массы тела, ожирения и абдоминального типа распределения жировой ткани на формирование гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 39-44.
29. Кроненберг Г.М., Меллмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Ожирение и нарушения липидного обмена / пер. с англ под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл.-корр. РАМН Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 80.
30. Fruehbeck G. et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2001; 280: 827-847.
31. Atapattu P.M. Obesity at Menopause: An Expanding Problem. J Pat Care. 2015; 1: 103.
32. Kozakowski J., Gietka-Czernel M., Leszczyńska D., Majos A. Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability? Prz Menopauzalny. 2017 Jun; 16(2): 61-65.
33. Donato G.B., Fuchs S.C., Oppermann K. et al. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. Menopause. 2006; 13: 280-285.
34. Panotopoulos G., Raison J., Ruiz J.C. et al. Weight gain at the time of menopause. Hum Reprod. 1997; 12(suppl 1): 126-133.
35. Сметник В.П. Половые гормоны и жировая ткань // Ожирение и метаболизм. – 2007. – № 3. – С. 17-22.
36. Pedersen S.B., Kristensen K., Hermann P.A. et al. Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implications for the female fat distribution. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 1869-1878.
37. Zhou Y., Rui L. Leptin signaling and leptin resistance Front Med. 2013; 7(2): 207-222.
38. Fuente-Martin E., Garcia-Caceres C., Morselli E. et al. Estrogen, astrocytes and the neuroendocrine control of metabolism. Rev Endocr Metab Disord. 2013; 14(4): 331-338.
39. Twoogor S.S., Mantzoros C., Hankinson S.E. Relationship of plasma adiponectin with sex hormone and insulin-like growth factor levels. Obesity (Silver Spring) 2007; 15: 2217-2224.
40. Chandron M. et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care. 2003; 26: 2442-2450.
41. Pósa A., Szabó R., Csonka A. et al. Endogenous Estrogen-Mediated Heme Oxygenase Regulation in Experimental Menopause. Oxid Med Cell Longev. 2015; 2015: 429713.
42. Shelley J.M., Green A., Smith A.M.A. et al. Relationship of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. Ann Epidemiol. 1998; 8: 39-45.
43. Staessen J.A., van der Heijden-Spek J.J., Safar M.E., Den Hond E., Gasowski J., Fagard R.H. et al. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study. J Hum Hypertens 2001; 15: 511-8.
44. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балкова Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков: Форсинг, 2000.
45. Nestor C.C., Kelly M.J., Rønnekleiv O.K. Cross-talk between reproduction and energy homeostasis: central impact of estrogens, leptin and kisspeptin signaling. Horm Mol Biol Clin Invest. 2014; 17: 109-128.
46. Rebouças E.C., Leal S., Sá S.I. Regulation of NPY and α -MSH expression by estradiol in the arcuate nucleus of Wistar female rats: a stereological study. Neurol Res. 2016; 38: 740-747.

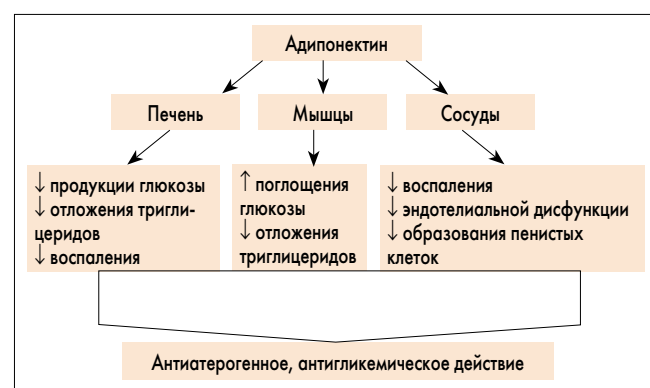


Рис. 2. Функции адипонектина (по M. Chandron et al., 2003)

К.В. Харченко, к. мед. н., завідувач відділення малоінвазивної хірургії Київського міського клінічного онкологічного центру;
Г.О. Вакуленко, професор кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
О.М. Ключов, головний лікар Київського міського клінічного онкологічного центру

Малоінвазивна хірургія — потенційний стандарт хірургічного лікування в онкогінекології

Основним методом лікування онкогінекологічної патології є хірургічний. Зважаючи на поширеність злоякісних новоутворень жіночих внутрішніх статевих органів, актуальним залишається удосконалення наявних та пошук нових методів оперативного лікування. Дедалі більшого поширення набувають ендоскопічні методики. Ця тенденція зумовлена не лише технічним прогресом, а й накопиченим досвідом, який підтверджує безпечність та ефективність малоінвазивних втручань.

Історія й термінологія

Перші спроби ендоскопічного обстеження людського тіла датуються V ст. до н.е.: ще у Стародавній Греції були розроблені й описані інструменти для візуалізації піхви та прямої кишки, які мало чим відрізнялися від сучасних аналогів. Гіппократ (460-377 рр. до н.е.) повідомляв про використання дзеркала для огляду прямої кишки та ексцизії кондилом. Аналогічний інструментарій застосовувався за часів Галена (129-201 рр.). Натомість дуже мало доказів використання ендоскопічного інструментарію протягом Середньовіччя. Арабська медична школа, яка активно розвивалася в той час, була обмежена релігією, що забороняла ендоскопічне вагінальне чи ректальне обстеження. Проте арабський лікар Альбукасім (980-1037 рр.) на теренах Європи розробив дзеркало, яке освітлювалося набором рефлекторів. Пізніше аналогічний пристрій описав італійський лікар Аранці (1530-1589 рр.) [1].

Сам термін «ендоскопія» до XIX ст. не згадується. Вперше його застосували Р. Bozzini (1773-1809 рр.), А.І. Desormeaux (1815-1894 рр.), J. Mikulicz (1850-1905 рр.) та ін., які намагалися використовувати природне чи штучне освітлення для огляду природних отворів людини. Еволюція інструментарію та поширення техніки ендоскопічних досліджень призвели до широкого вжитку терміна «ендоскопія». Н.С. Jacobaeus (1879-1937 рр.) був першим, хто виконав ендоскопічне дослідження грудної та черевної порожнини людини, авторська назва такого втручання — «лапароторакоскопія» (1911 р.). Подальші публікації інших авторів містили інші терміни — «перитонеоскопія» та «целіоскопія», які з часом були повністю замінені на «лапароскопію» [1].

Р. Palmer наприкінці 40-х рр. XX ст. був основним промотором лапароскопічних втручань у гінекології, а у 1962 р. виконав трубну фульгурацію. Вагомий внесок у розвиток лапароскопії зроблено винахідниками холодного світла та волоконної оптики у 1950-х рр. Ера відеолапароскопії розпочалась у 1962 р., коли американський хірург G. Bergs запропонував приєднати до лапароскопа камеру. Ця ідея перетворила лапароскопію з простої діагностичної техніки на лікувальну. На початку свого розвитку лапароскопія використовувалася переважно

в гінекології, де її переваги були очевидними, і більшість провідних експертів того часу були гінекологами. Однією з найвизначніших постатей є С. Nezhat, який активно розвивав відеолапароскопію, незважаючи на технічні складнощі, що виникали при роботі з обладнанням того часу [2, 3].

Наразі під «ендоскопією» розуміють хірургічну діагностичну техніку, а «лапароскопія» є різновидом ендоскопічних втручань. З розвитком ендоскопічної хірургії пов'язано виникнення протягом останніх десятиліть таких видів втручань, як трансліумінальна хірургія, однопортові лапароскопічні втручання, робот-асистована хірургія та інші.

Сьогодення

Американська асоціація гінекологів-лапароскопістів (AAGL) у 2010 р., ґрунтуючись на результатах численних досліджень, дійшла висновку, що переважна більшість гістеректомій з приводу доброякісної патології мають виконуватися лапароскопічно [49].

Згідно з результатами опитування членів Товариства гінекологів-онкологів (SGO), 83% онкогінекологів виконують малоінвазивні оперативні втручання, а 75,4% застосовують їх у >50% клінічних випадків. L.B. Conrad та співавт. (2015) зробили порівняння з результатами 2007 р. і виявили тенденцію до зростання кількості щомісячних лапароскопічних втручань серед респондентів. Зросла частка спеціалістів, які виконують як лапароскопічне стадіювання при раку ендометрія (з 72,2 до 85,0%, $p<0,0001$), раку яєчника (з 61,9 до 72,4%, $p=0,004$), раку шийки матки — РШМ (з 42,1 до 56,1%, $p=0,0003$), так і радикальні втручання з приводу РШМ (з 37,7 до 81,6%, $p<0,0001$), раку ендометрія та раннього раку яєчника («завжди» або «зазвичай», авт.) [4].

Рак шийки матки

Для РШМ статус лімфатичних вузлів є незалежним прогностичним фактором, який відіграє важливу роль у плануванні ад'ювантного лікування. Ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) не є досконалими методами для діагностики лімфогенного метастазування. Частота метастатичного ураження при Іа1 стадії коливається

в межах 0,1-2,6%, тому рутинна лімфаденектомія у такому випадку не виправдана [17]. При Іа2 стадії і більшому поширенні пухлинного процесу зростає частота ураження лімфатичних вузлів. Лапароскопічне стадіювання з експрес-патогістологічним визначенням N критерію є перспективним і може впливати на тактику лікування хворої. За даними систематичного огляду, 4-35% гістологічно підтверджених випадків метастатичного ураження поперекових лімфатичних вузлів було пропущено за результатами КТ, МРТ чи позитронно-емісійної та комп'ютерної томографії — ПЕТ-КТ [23].

За спостереженнями S. Marnitz і співавт. (2012), при Іа1-Іа2 стадії РШМ ($n=448$) у 12% хворих було діагностовано вторинне ураження лімфатичних вузлів, що дало підстави для відмови від виконання радикальної гістеректомії та зміни тактики лікування [18]. У проспективному дослідженні J.B. Schlaerth і співавт. (2002; $n=73$; Група з онкологічної гінекології — GOG) аналогічний показник становив 23,3% [21].

Перші дослідницькі групи доводили можливість виконання адекватного об'єму лімфодисекції лапароскопічно, як референтний метод застосовувалася лапаротомна ревізія та видалення залишкових лімфатичних вузлів (за їх наявності). У середньому їх кількість збільшувалася на 2,8. Проте в жодному випадку в залишених лімфатичних вузлах не було діагностовано наявності вторинного ураження [19, 20].

Більш пізні публікації наводять результати щодо можливості видалення більшої кількості лімфатичних вузлів лапароскопічно порівняно з відкритим доступом (25,5 проти 22; $p=0,01$) та зниження частоти локальних рецидивів (5,3 проти 17,2%; $p=0,018$) [22]. Це доводить високу прецизійність ендоскопічних технологій та раціональність їх застосування в хірургічному лікуванні хворих на РШМ. Окрім цього, сексуальна активність через 6 міс після лапароскопічних втручань значно краща, ніж після хірургічного втручання [16].

Метааналіз Y.Z. Wang і співавт. (2015; $n=1539$) показує значно меншу інтраопераційну крововтрату (у середньому на 268,4 мл; $p<0,01$), зниження ризику післяопераційних ускладнень (відносний ризик — ВР — 0,46; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,34-0,63) та тривалості



Г.О. Вакуленко



К.В. Харченко



О.М. Ключов

госпіталізації (у середньому на 3,22 дня; $p<0,01$) при лапароскопічних втручаннях порівняно з лапаротомними. Кількість видалених лімфатичних вузлів, частота інтраопераційних ускладнень та чистота країв резекції суттєво не розрізнялися між групами. Показники загальної (ВР 0,91; 95% ДІ 0,48-1,71; $p=0,76$) та безрецидивної (ВР 0,97; 95% ДІ 0,56-1,68; $p=0,91$) виживаності також були без суттєвих відмінностей [48].

Рак ендометрія

J.D. Wright і співавт. (2012), спираючись на базу даних Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), виконали аналіз результатів лікування хворих на рак ендометрія ($n=8545$) протягом 1997-2005 рр. Частка лапароскопічно прооперованих хворих була незначною (6,2%; $n=527$), що відображає період становлення та впровадження ендоскопічних хірургічних технологій у лікування онкологічних хворих. Сильний бік цього дослідження представлений аналізом віддалених результатів: доступ для виконання гістеректомії (відкритий чи лапароскопічний) не впливав на канцер-специфічну виживаність хворих з І стадією раку ендометрія [5].

Аналогічний аналіз даних SEER, виконаний J.D. Wright і співавт. у 2016 р. ($n=6304$), підтвердив тенденцію до впровадження малоінвазивних втручань: їх частка зросла з 9,3 до 61,7% протягом 2006-2011 рр. Автори пояснюють цей феномен активним розвитком не лише лапароскопії, а й робот-асистованих хірургічних втручань. Дослідниками доведена нижча частота ускладнень (22,7 проти 39,7%; $p<0,001$) та аналогічна загальна (ОР 0,89; 95% ДІ 0,75-1,04) і канцер-специфічна (ОР 0,83; 95% ДІ 0,59-1,16) смертність при малоінвазивних втручаннях порівняно з лапаротомними [53].

Н. Не і співавт. (2013) представили результати систематичного огляду, який базувалася на 9 рандомізованих контрольованих дослідженнях. Показано, що лапароскопічна хірургія має переваги над відкритою завдяки коротшій у середньому на 3,42 дня тривалості госпіталізації ($p<0,01$), нижчій частоті післяопераційних ускладнень

(15,8 проти 23,4%; $p<0,01$), хоча й характеризується вищою частотою інтраопераційних ускладнень (9,4 проти 7,0%; $p=0,02$) та більшою в середньому на 32,73 хв тривалістю оперативного втручання ($p<0,01$). Показники 3-річної загальної (87,0 проти 88,0%; $p=0,77$) та безрецидивної виживаності (87,5 проти 88,0%; $p=0,89$) достовірних відмінностей не мали [24].

Аналіз виживаності хворих, включених у дослідження GOG LAP2, показав, що лапароскопія не поступається лапаротомній хірургії, 5-річна загальна виживаність становила 89,8% в обох групах [25].

Результати Кокранівського огляду ($n=3644$) підводять достатню доказову базу під твердження про аналогічність онкологічних результатів при лапароскопічних та відкритих втручаннях (ВР 1,14; 95% ДІ 0,62-2,10 та ВР 1,13; 95% ДІ 0,90-1,42 для загальної та безрецидивної виживаності відповідно). При цьому відзначається суттєве зниження частоти післяопераційних ускладнень та тривалості госпіталізації [34].

Частим коморбідним фактором у хворих на рак ендометрія є ожиріння, яке може ускладнювати оперативне втручання, супроводжується підвищеним анестезіологічним ризиком та потенційно вищим рівнем післяопераційних ускладнень. Лапароскопічні втручання можуть бути виконані у >88% пацієток з ожирінням з прийнятним рівнем післяопераційних ускладнень та значно меншою частотою ускладнень з боку рани. Н. Mahdi і співавт. (2014) повідомляють, що частота післяопераційних ускладнень при лапароскопічних втручаннях не залежала від індексу маси тіла хворої. Лапароскопія дозволяє нівелювати вплив ожиріння (у тому числі й морбідного) на якість хірургічного лікування [12, 26, 27].

Іншим фактором ризику при раку ендометрія є вік хворої. За даними світової наукової літератури, лапароскопія може бути безпечно виконана в пацієток літнього віку з коротшим терміном госпіталізації, меншою крововтратою та результатами лікування, що відповідають таким у пацієток молодшого віку [28, 29].

Рак яєчника

Хірургічне стадіювання при раку яєчника призводить до збільшення стадії у 16-39,5% пацієток з ранньою формою захворювання [30]. Лапароскопічне комплексне стадіювання щонайменше еквівалентне лапаротомному, а то й перевершує його завдяки більш чіткій візуалізації парієтальної очеревини (у тому числі й діафрагмальної поверхні), можливості оптичного збільшення та кращій ідентифікації анатомічних структур. Лапароскопія дозволяє діагностувати дрібні пухлинні дисемінати (канцероматоз), які значно гірше діагностуються за допомогою інструментальних методів на доопераційному етапі [55, 56].

Діагностична лапароскопія має цінність не лише для визначення контингенту хворих, яким доцільне проведення додаткової системної протипухлинної терапії, але і для відбору пацієток, яким можливо виконати хірургічне циторедуктивне втручання в оптимальному об'ємі. Останній,

у свою чергу, є одним з основних прогностичних факторів, який позитивно впливає на успішність лікування хворих на рак яєчника. Прогностична точність позитивного висновку діагностичної лапароскопії складає 91,3%. Лапароскопія як більш об'єктивний порівняно з прогностичними шкалами метод дозволяє у 21,7% випадків перевести пацієток із групи нерезектабельних у групу резектабельних, у 32% випадків – навпаки [57].

На противагу РШМ та раку ендометрія, відносно незначна кількість досліджень присвячена циторедуктивній лапароскопії при раку яєчника. За результатами Кокранівських оглядів не виявлено жодних досліджень достатнього ступеня доказовості як для ранніх, так і для поширених форм раку яєчника [31, 33].

G. Voganі і співавт. (2014) представили метааналіз 5 порівняльних досліджень з включенням власних результатів лапароскопічного лікування пацієток. Автори зазначають різницю в середніх показниках щодо

зменшення крововтрати (175,7 мл), більшу тривалість оперативного втручання (16,8 хв), коротший термін госпіталізації (3,3 дня), більш ранній початок хіміотерапевтичного лікування (4,9 дня), зниження частоти післяопераційних ускладнень (5,3 проти 20,3%; ВР 0,25; 95% ДІ 0,12-0,53) у групі лапароскопічних втручань. При цьому була відсутня різниця в частоті інтраопераційних ускладнень (2,0 проти 0,8%; ВР 2,47; 95% ДІ 0,5-12,2), розривів капсули (7,2 проти 9,5%; ВР 0,78; 95% ДІ 0,35-1,73) та рецидивування (5,3 проти 8,3%; ВР 0,5; 95% ДІ 0,21-1,21) [32].

Біопсія сигнального лімфатичного вузла

Концепція сигнального лімфатичного вузла при солідних пухлинах була описана наприкінці ХХ ст. та отримала активний розвиток протягом останніх десятиліть. Сигнальний лімфатичний вузол – предиктор статусу лімфатичного колектора. Його ідентифікація та біопсія дозволяють індивідуалізувати хірургічну тактику, обґрунтовано

уникаючи лімфодисекцій та пов'язаних з ними ускладнень у відповідній категорії пацієнтів, або виконувати стандартні чи, навпаки, розширені лімфодисекції за показаннями.

У світовій науковій літературі описані різноманітні методики ідентифікації та біопсії сигнального лімфатичного вузла, у тому числі і в онкогінекологічних хворих. Цікавою з огляду на специфіку лапароскопічних втручань є методика з використанням флуоресцентних барвників (наприклад, індоціаніна зеленого).

Лімфатичний відтік від шийки матки відбувається поетапно до тазових лімфатичних вузлів, потім до поперекових. З метою ідентифікації сигнальних лімфатичних вузлів застосовується введення контрасту в шийку матки. За даними метааналізу Y. Wu і співавт. (2013), біопсія сигнального лімфатичного вузла дозволяє визначити 92,2% випадків метастатичного ураження з чутливістю методу 88,8% та прогностичною цінністю негативного результату 95,0% [42]. Зниження частоти хибнонегативних результатів досягається при білатеральному стадіюванні, а також у пацієток з розміром пухлини <2 см [43, 44].

При раку ендометрія лімфатичний відтік є більш складним, оскільки відбувається одночасно до тазових та поперекових лімфатичних вузлів. Це пояснює варіабельність технік введення контрасту (інтрацервікально, гістероскопічно, субсерозно, у модифікаціях чи комбінаціях) та, відповідно, їх результатів. Частота ідентифікації хибнопозитивних та хибнонегативних результатів коливається в межах 40-100%, 0-50% та 0-33% відповідно [45, 46]. Зазначений діапазон інформативності характерний для ранніх досліджень.

Результати метааналізу Н. Lin і співавт. (2017; $n=2236$) вказують на прогрес у розвитку концепції сигнального лімфатичного вузла при раку ендометрія. Рівень ідентифікації склав 83% (з використанням флуоресцентних барвників – 93%), чутливість – 91%. Отримані у цієї категорії хворих результати є вагомими доказами на користь зазначеної концепції [47].

Port-site метастази

Загалом їх частота є незначною і складає 0,1-0,43% при раку шийки матки і 0,06-0,33% при раку ендометрія [35, 36]. За даними систематичного огляду, який включав 397 первинних результатів досліджень, метастатичне ураження троакарних ран спостерігалось у 12 випадках [39]. Частота port-site метастазів при раку яєчника склала 0,89% [41]. З іншого боку, I. Vergote і співавт. (2005) повідомляють про рівень 17% при поширених формах раку яєчника [38]. F. Heitz і співавт. (2010) показали ще вищі результати – 47%, при цьому медіана безрецидивного періоду склала 31 день [40]. Медіана часу розвитку метастатичного ураження троакарних ран, за даними P.T. Ramirez і співавт. (2004), коливається від 17 днів (4-730 днів) для раку яєчника до 13,5 міс (6-21 міс) для раку ендометрія [37]. Вторинне ураження троакарних отворів при раку яєчника не мало прогностичного значення [38, 40]. O. Zivanovic і співавт. (2008)

Таблиця. Вартість лікування залежно від оперативного доступу				
Автор, рік	Країна	Середня вартість втручань		p
		лапаротомних	лапароскопічних	
N.M. Spirtos і співавт. (1996) [14]	США	Загальна (дол. США)		p<0,004
		19 158	13 809	
D.R. Scribner і співавт. (1999) [13]		Загальна (дол. США)		p>0,05
		5331	5198	
G.H. Eltabbakh і співавт. (2000) [12]		Загальна (дол. США)		p=0,295
		11 879	13 003	
M.C. Bell і співавт. (2008) [11]		Загальна (дол. США)		p=0,0001
		12 944	7570	
J.C. Barnett і співавт. (2010) [10]		Загальна з соціальної перспективи (дол. США)		ND
		12 847	10 128	
		Загальна з лікарняної перспективи (дол. США)		
		7009	6581	
J.D. Wright і співавт. (2012) [51]		Загальна (дол. США)		p<0,0001
		9618	11 774	
X. Yu і співавт. (2013) [7]		Загальна (дол. США)		ND
	36 492	37 202		
S. Kondalsamy-Chennakesavan і співавт. (2011) [9]	Австралія	Загальна (австрал. дол.)		ND
		17 657	13 612	
		Злоякісні новоутворення (австрал. дол.)		
		19 168	12 300	
Y.J.J. Rhou і співавт. (2013) [6]		Загальна (австрал. дол.)		p<0,0001
		8647	6797	
		Інтраопераційна (австрал. дол.)		
		2793	3793	
		Післяопераційна (австрал. дол.)		
		5853	3004	
M. Lee і співавт. (2011) [8]		Корея	Загальна (дол. США)	
	8218		9893	
Z. Lu і співавт. (2012) [52]	Китай	Загальна (дол. США)		p<0,001
		1638	2073	
P.J. Coronado і співавт. (2012) [50]	Іспанія	Загальна (євро)		p=0,394
		4681	4594	
S. Baffert і співавт. (2015) [16]	Франція	Загальна (євро)		p=0,8156
		10 991	11 262	
A. Pellegrino і співавт. (2016) [15]	Італія	Загальна (євро)		ND
		2846	2053	

Продовження на стор. 42.

К.В. Харченко, к. мед. н., завідувач відділення малоінвазивної хірургії Київського міського клінічного онкологічного центру;
Г.О. Вакуленко, професор кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
О.М. Ключов, головний лікар Київського міського клінічного онкологічного центру

Малоінвазивна хірургія — потенційний стандарт хірургічного лікування в онкогінекології

Продовження. Початок на стор. 40.

розподілили випадки port-site метастазування залежно від часу виникнення і показали, що граничне значення тривалості безрецидивного періоду в 7 міс має прогностичне значення (зменшення медіани виживаності з 37 до 12 міс при короткому безрецидивному періоді; $p=0,004$) [35].

Вартість лікування

Різними авторськими колективами проведено порівняльний аналіз витрат при відкритих та лапароскопічних втручаннях для різного контингенту онкогінекологічних хворих (табл.). Результати цього аналізу різняться у цифрових значеннях, що в першу чергу пов'язано з різноманітністю національних систем охорони здоров'я, а також з методологією аналізу.

Згідно з даними дослідження Y.J.J. Rho і співавт. (2013), проведеного в Австралії, витрати лікарні були більшими при виконанні відкритих гістеректомій порівняно з лапароскопічними ($p<0,0001$). Інтраопераційні затрати були вищими для лапароскопії, проте вартість післяопераційного лікування значно перевищувала таку в групі відкритих втручань, що не лише не компенсувало сумарні витрати, а й призводило до їх збільшення ($p<0,0001$) [6].

Результати дослідження X. Yu і співавт. (2013) мають описовий характер, тому оцінити відмінності між показниками неможливо [7]. Що стосується аналізу M. Lee і співавт. (2011), то трактування відмінностей у вартості лікування залежить від порогового значення «р», яким користується читач. Якщо цей показник складає менше 0,05, то відмінності можна трактувати як суттєві і робити висновок про вищу вартість лапароскопічного лікування. У разі використання значення $p<0,01$ відмінності між групами порівняння відсутні [8].

На окрему увагу заслуговує робота S. Kondalsamy-Chennakesavan і співавт. (2011), в якій представлено загальне порівняння вартості лікування не тільки залежно від оперативного доступу, а й з урахуванням частоти післяопераційних ускладнень та локалізацій онкогінекологічної патології. Відзначено, що загальна вартість та частота ускладнень (і, відповідно, пов'язаних з ними лікарняних витрат) були нижчими при лапароскопічних втручаннях. Незалежно від техніки оперативного втручання, вартість лікування була вищою у пацієнток, хворих на рак яєчника, проте первинна локалізація не є сильним предиктором для показника витрат. Автори доходять висновку, що при лапаротомному доступі (який за неускладненого перебігу характеризується більшими витратами), незалежно від інших факторів ризику, спостерігається значне зростання частоти післяопераційних ускладнень та вартості лікування, а впровадження

лапароскопічних втручань має доказове підґрунтя для підвищення якості хірургічної допомоги та її фінансової складової [9].

Лапароскопія — найдешевший варіант хірургічного лікування пацієнток з раком ендометрія, який, завдяки швидкому поверненню їх до звичного способу життя, є оптимальним із соціальної точки зору [10]. Навіть у пацієнток з індексом маси тіла понад 28 кг/м^2 можливе проведення хірургічного втручання з кращими післяопераційними результатами при аналогічній вартості [11].

За результатами проспективного багаточентрового дослідження, лапароскопія при аналогічних з лапаротомним втручанням затратах дозволяє виконати повноцінне хірургічне втручання у хворих на РШМ і забезпечує значно кращу якість життя пацієнток у післяопераційному періоді [16].

Іншим варіантом економічно обґрунтованого застосування лапароскопії може бути оваріальна абляція, яка у 97,2% випадків є більш ефективною за терапію гозереліном для преіперименопаузальних хворих на рак молочної залози. Інкрементальний коефіцієнт ефективності затрат на лікування при цьому становить 7849 доларів США, а вартість лікування гозереліном протягом ≥ 2 років перевищує таку для лапароскопічної оваріальної абляції [54].

Висновки

Зміна парадигми хірургічного лікування онкогінекологічних хворих відбулася завдяки розвитку ендоскопічних втручань, удосконаленню лапароскопічного інструментарію та хірургічних навичок. Результати численних досліджень доводять, що лапароскопічні операції, порівняно з лапаротомним хірургічним доступом, супроводжуються меншою частотою ускладнень, дозволяють виконувати адекватні об'єми хірургічних втручань і забезпечують оптимальний онкологічний результат. З огляду на істотне скорочення періоду реабілітації хворих, кращу якість життя та значно коротші строки повернення до звичної життєдіяльності, розвиток і впровадження малоінвазивних втручань у практику лікування онкогінекологічного контингенту швидко можуть перетворити їх на стандарт хірургічного лікування.

Література

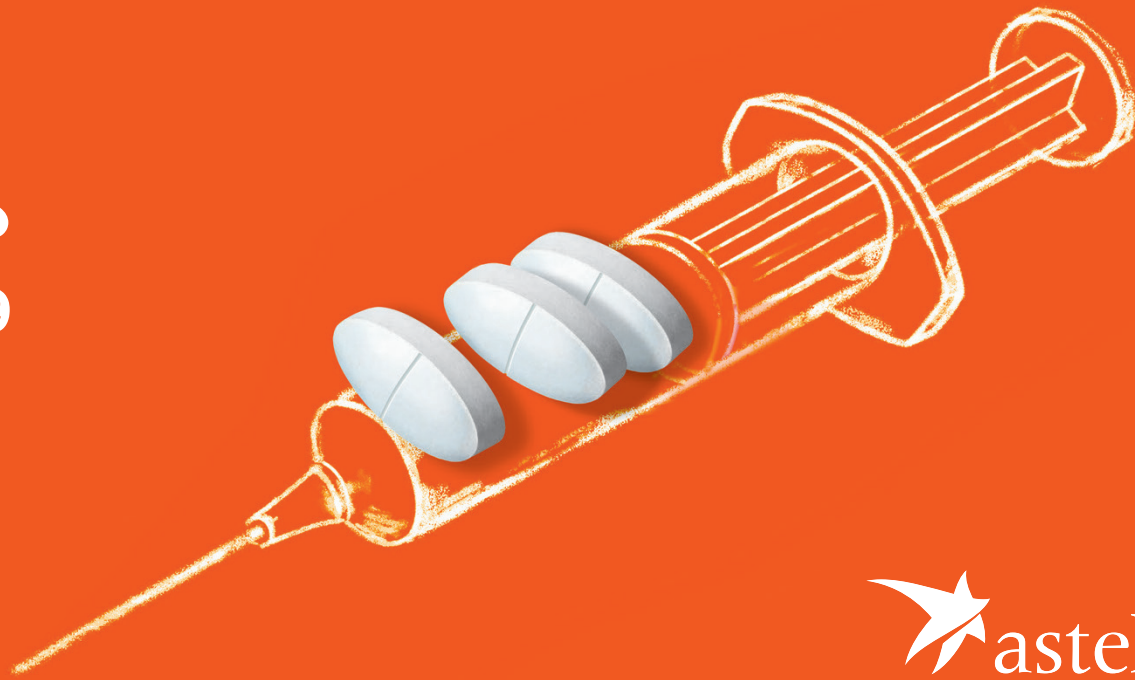
- Antoniou S.A., Antoniou G.A., Koutras C. et al. Endoscopy and laparoscopy: a historical aspect of medical terminology. *Surg Endosc*, 2012 Dec; 26(12): 3650-4.
- Arezzo A. The past, the present, and the future of minimally invasive therapy in laparoscopic surgery: a review and speculative outlook. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2014 Oct; 23(5): 253-60.
- Nezhat C., Nezhat F., Nezhat C. Operative laparoscopy (minimally invasive surgery): state of the art. *J Gynecol Surg*, 1992 Fall; 8(3): 111-41.
- Conrad L.B., Ramirez P.T., Burke W. et al. Role of minimally invasive surgery in gynecologic oncology: An updated survey of members of the Society of Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Cancer*, 2015 Jul; 25(6): 1121-7.

- Wright J.D., Neugut A.I., Wilde E.T. et al. Use and benefits of laparoscopic hysterectomy for stage I endometrial cancer among medicare beneficiaries. *J Oncol Pract*, 2012 Sep; 8(5): e89-99.
- Rhou Y.J., Pather S., Loadsman J.A. et al. Direct hospital costs of total laparoscopic hysterectomy compared with fast-track open hysterectomy at a tertiary hospital: a retrospective case-controlled study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2015 Dec; 55(6): 584-7.
- Yu X., Lum D., Kiet T.K. et al. Utilization of and charges for robotic versus laparoscopic versus open surgery for endometrial cancer. *J Surg Oncol*, 2013 May; 107(6): 653-8.
- Lee M., Kim S.W., Paek J. et al. Comparisons of surgical outcomes, complications, and costs between laparotomy and laparoscopy in early-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2011 Feb; 21(2): 251-6.
- Kondalsamy-Chennakesavan S., Gordon L.G., Sanday K. et al. Hospital costs associated with adverse events in gynecological oncology. *Gynecol Oncol*, 2011 Apr; 121(1): 70-5.
- Barnett J.C., Judd J.P., Wu J.M. et al. Cost comparison among robotic, laparoscopic, and open hysterectomy for endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2010 Sep; 116(3): 685-93.
- Bell M.C., Torgerson J., Seshadri-Kreadon U. et al. Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques. *Gynecol Oncol*, 2008 Dec; 111(3): 407-11.
- Eltabbakh G.H., Shamonki M.I., Moody J.M. et al. Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy? *Gynecol Oncol*, 2000 Sep; 78(3 Pt 1): 329-35.
- Scribner Jr. D.R., Mannel R.S., Walker J.L. et al. Cost analysis of laparoscopy versus laparotomy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1999 Dec; 75(3): 460-3.
- Spiro N.M., Schlaerth J.B., Gross G.M. et al. Cost and quality-of-life analyses of surgery for early endometrial cancer: laparotomy versus laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*, 1996 Jun; 174(6): 1795-9; discussion 1799-800.
- Pellegrino A., Damiani G.R., Fachechi G. et al. Cost analysis of minimally invasive hysterectomy vs open approach performed by a single surgeon in an Italian center. *J Robot Surg*, 2017 Jun; 11(2): 115-121.
- Baffert S., Alran S., Fourchette V. et al. Laparoscopic hysterectomy after concurrent radiochemotherapy in locally advanced cervical cancer compared to laparotomy: A multi institutional prospective pilot study of cost, surgical outcome and quality of life. *Eur J Surg Oncol*, 2016 Mar; 42(3): 391-9.
- Lee K.B., Lee J.M., Park C.Y. et al. Lymph node metastasis and lymph vascular space invasion in micro-invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*, 2006; 16: 1184-7.
- Marnitz S., Kohler C., Affonso R.J. et al. Validity of laparoscopic staging to avoid adjuvant chemoradiation following radical surgery in patients with early cervical cancer. *Oncology*, 2012; 83: 346-53.
- Childers J.M., Hatch K., Surwit E.A. The role of laparoscopic lymphadenectomy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1992; 47: 38-43.
- Fowler J.M., Carter J.R., Carlson J.W. et al. Lymph node yield from laparoscopic lymphadenectomy in cervical cancer: a comparative study. *Gynecol Oncol*, 1993; 51: 187-92.
- Schlaerth J.B., Spiro N.M., Carson L.F. et al. Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy followed by immediate laparotomy in women with cervical cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*, 2002; 85: 81-8.
- Van de Lande J., von Mensdorff-Pouilly S., Lettinga R.G. et al. Open versus laparoscopic pelvic lymph node dissection in early stage cervical cancer: no difference in surgical or disease outcome. *Int J Gynecol Cancer*, 2012; 22: 107-14.
- Smits R.M., Zusterzeel P.L., Bekkers R.L. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*, 2014; 24: 973-83.
- He H., Zeng D., Ou H. et al. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*, 2013; 20: 413-23.
- Walker J.L., Piedmonte M.R., Spiro N.M. et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol*, 2012; 30: 695-700.
- Tinelli R., Litta P., Meir Y. et al. Advantages of laparoscopy versus laparotomy in extremely obese women (BMI>35) with early-stage endometrial cancer: a multicenter study. *Anticancer Res*, 2014; 34: 2497-502.
- Mahdi H., Jernigan A.M., Aljebori Q. et al. The impact of obesity on the 30-day morbidity and mortality after surgery for endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015 Jan; 22(1): 94-102.
- Bogani G., Cromi A., Uccella S. et al. Perioperative and long-term outcomes of laparoscopic, open abdominal,

- and vaginal surgery for endometrial cancer in patients aged 80 years or older. *Int J Gynecol Cancer*, 2014; 24: 894-900.
- Frey M.K., Ihnow S.B., Worley-Jr. M.J. et al. Minimally invasive staging of endometrial cancer is feasible and safe in elderly women. *J Minim Invasive Gynecol*, 2011; 18: 200-4.
- Powless C.A., Aletti G.D., Bakkum-Gamez J.N. et al. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. *Gynecol Oncol*, 2011; 122: 536-40.
- Lawrie T.A., Medeiros L.R., Rosa D.D. et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 2: CD005344.
- Bogani G., Cromi A., Serati M. et al. Laparoscopic and open abdominal staging for early-stage ovarian cancer: our experience, systematic review, and meta-analysis of comparative studies. *Int J Gynecol Cancer*, 2014; 24: 1241-9.
- Rutten M.J., Leeftang M.M., Kenter G.G. et al. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Feb 21; (2): CD009786.
- Galaal K., Bryant A., Fisher A.D. et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Sep 12; (9): CD006655.
- Zivanovic O., Sonoda Y., Diaz J.P. et al. The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease. *Gynecol Oncol*, 2008; 111: 431-7.
- Martinez A., Querleu D., Leblanc E. et al. Low incidence of port-site metastases after laparoscopic staging of uterine cancer. *Gynecol Oncol*, 2010; 118: 145-50.
- Ramirez P.T., Frumovitz M., Wolf J.K. et al. Laparoscopic port-site metastases in patients with gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer*, 2004; 14: 1070-7.
- Vergote I., Marquette S., Amant F. et al. Port-site metastases after open laparoscopy: a study in 173 patients with advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2005; 15: 776-9.
- Palomba S., Falbo A., Russo T. et al. Port-site metastasis after laparoscopic surgical staging of endometrial cancer: a systematic review of the published and unpublished data. *J Minim Invasive Gynecol*, 2012; 19: 531-7.
- Heitz F., Ognjenovic D., Harter P. et al. Abdominal wall metastases in patients with ovarian cancer after laparoscopic surgery: incidence, risk factors, and complications. *Int J Gynecol Cancer*, 2010; 20: 41-6.
- Park H.J., Kim D.W., Yim G.W. et al. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2013; 209(58): e1-8.
- Wu Y., Li Z., Wu H. et al. Sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: a meta-analysis. *Mol Clin Oncol*, 2013; 1: 1025-30.
- Lukas R., Helena R., Jiri H.M. et al. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013; 13: 861-70.
- Lecuru F., Mathew P., Querleu D. et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 1686-91.
- Abu-Rustum N.R. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013; 12: 288-97.
- Touboul C., Bentivegna E., Uzan C. et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer: a review. *Curr Oncol Rep*, 2013; 15: 559-65.
- Lin H., Ding Z., Kota V.G. et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017 Jul 11; 8(28): 46601-46610.
- Wang Y.Z., Deng L., Xu H.C. et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer*, 2015 Nov 24; 15: 928.
- AAGL position statement: route of hysterectomy to treat benign uterine disease. *J Minim Invasive Gynecol*, 2011; 18: 1-3.
- Coronado P.J., Herraiz M.A., Magrina J.F. et al. Comparison of perioperative outcomes and cost of robotic-assisted laparoscopy, laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012 Dec; 165(2): 289-94.
- Wright J.D., Herzog T.J., Neugut A.I. et al. Comparative effectiveness of minimally invasive and abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2012 Oct; 127(1): 11-7.
- Lu Z., Yi X., Feng W. Cost-benefit analysis of laparoscopic surgery versus laparotomy for patients with endometrioid endometrial cancer: experience from an institute in China. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012 Jul; 38(7): 1011-7.
- Wright J.D., Burke W.M., Tergas A.I. et al. Comparative Effectiveness of Minimally Invasive Hysterectomy for Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*, 2016 Apr 1; 34(10): 1087-96.
- Hagemann A.R., Zigelboim I., Odibo A.O. et al. Cost-benefit of laparoscopic versus medical ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *Breast J*, 2011 Jan-Feb; 17(1): 103-5.
- Systematic review of laparoscopic comprehensive staging surgery in early stage ovarian cancer: a meta-analysis / Y. Lu, D.S.Yao, J.H. Xu // *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015. Vol. 54, № 1. P. 29-38.
- Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of apparent early ovarian cancer: 13-year experience / Q. Lu, H. Qu, C. Liu et al. // *Medicine (Baltimore)*, 2016. Vol. 95, № 20. E3655.
- Positron emission tomography-laparoscopy based method in the prediction of complete cytoreduction in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer / F. Fanfani, G. Monterossi, A. Fagotti et al. // *Ann Surg Oncol*, 2015. Vol. 22, № 2. P. 649-654.

Ін'єкційна ефективність в таблетках*⁹

при циститах
і пієлонефритах¹



Супракс® Солютаб®

Цефіксим

Препарат вибору для терапії неускладнених ІСШ
в умовах зростаючої резистентності до фторхінолонів^{2,4}

- Висока активність у відношенні *E. coli*³⁻⁵
- Висока концентрація в сечі та тканинах⁶⁻⁸
- Зручний режим дозування 1 раз на день¹



UA/11912/01/01 від 22.11.2016

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Супракс® Солютаб® (РП. №UA/1191/01/01 від 22.11.2016). 2. Сняжкова Л.А., Косова І.В. Антимикробная терапия неосложненных инфекций мочевых путей. Consilium medicum, 2014 (16), №7, с. 29-33. 3. Kresken M. et al. Clin Microbiol Infect. 2016; 22:63.e1-63.e5. 4. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016 — 144 с. 5. Палагин И.С. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2012, Том 14, № 4, с. 280-302. 6. Гаджиева З.К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей. Урология, 2013, №3, с. 84-91. 7. Stone J.W. et al. Cefixime, in-vitro activity, pharmacokinetics and tissue penetration Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1989) 23, 221-228. 8. Leroy A. Antimicrob. Agents Chemoter. 1995. 39 (6): 1240-1242. 9. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014 г., стр. 4-6

* Антибиотики у лікарській формі «таблетки, що диспергуються» забезпечують створенню крові концентрації активної речовини, що співставна з ін'єкційними лікарськими формами, і, як наслідок, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, що співставна з ефективністю парентеральних форм лікарських засобів.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу СУПРАКС® СОЛЮТАБ®

Склад: діючі речовини: цефіксим; 1 таблетка містить 400 мг цефіксиму (у вигляді цефіксиму тригідрату); **допоміжні речовини:** целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, ароматизатор полуничний (FA 15757 та PV 4284), магнію стеарат, сахарин кальцію, барвник оранжево-жовтий S (E 110). **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Основні фізико-хімічні властивості:** довгаста таблетка біло-оранжевого кольору з рискою з обох боків, із запахом полуниці. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотик групи цефалоспоринів III покоління. Код АТХ J01D D08. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** **Механізм дії.** Напівсинтетичний антибіотик із групи цефалоспоринів III покоління для прийому внутрішньо. Має бактерицидну дію. Механізм дії пов'язаний із пригніченням синтезу клітинної стінки бактерій. Цефіксим стійкий до дії бета-лактамаз, що продукуються багатьма грампозитивними і грамнегативними бактеріями. Спектр активності. Грампозитивні бактерії: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*. Грамнегативні бактерії: *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*. До препарату чутливі *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, більшість стафілококів (у т.ч. метицилінорезистентні штами), *Bacteroides fragilis* і *Clostridium spp.* Активність щодо *Enterobacter spp.* і *Serratia marcescens* варіабельна. В умовах клінічної практики цефіксим активний щодо грампозитивних бактерій: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*; грамнегативних бактерій: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*. **Фармакокінетика.** **Абсорбція.** При прийомі внутрішньо біодоступність становить 30-50 % і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у дорослих після перорального прийому в дозі 400 мг досягається через 3-4 години і становить 2,5-4,9 мкг/мл, після прийому в дозі 200 мг – 1,49-3,25 мкг/мл. Прийом їжі на абсорбцію препарату із травного тракту істотно не впливає. **Розподіл.** Після разового внутрішньовенного введення 200 мг цефіксиму об'єм розподілу становив 6,7 л, при досягненні рівноважної концентрації – 16,8 л. З білками плазми крові зв'язується приблизно 65 % препарату. Найвищі концентрації препарат утворює в сечі і жовчі. Цефіксим проникає через плаценту. Концентрація в крові пупочного канатика досягала 1/6-1/2 концентрації препарату в сироватці крові матері; у грудному молоці препарат не визначався. **Метаболізм і виведення.** Період напіввиведення у дорослих і дітей становить 3-4 години. Препарат не метаболізується у печінці; 50-55 % від прийнятої дози виводиться із сечею в незміненому вигляді протягом 24 годин. Приблизно 10 % цефіксиму виводиться з жовчю. **Фармакокінетика в особливих клінічних ситуаціях.** У разі наявності у пацієнта ниркової недостатності можна очікувати збільшення періоду напіввиведення, а отже, більш високої концентрації препарату в сироватці крові та уповільнення його елімінації з сечею. У пацієнтів із кліренсом креатиніну 30 мл/хв при прийомі 400 мг цефіксиму період напіввиведення збільшується до 7-8 годин, максимальна концентрація в сироватці крові становить у середньому 7,53 мкг/мл, а виведення із сечею за 24 години – 5,5 %. У пацієнтів із цирозом печінки період виведення зростає до 6,4 години, час досягнення максимальної концентрації – 5,2 години; одночасно збільшується частка препарату, що елімінується нирками. Максимальна концентрація в сироватці крові і площа під фармакокінетичною кривою не змінюються. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: - інфекції дихальних шляхів; - інфекції ЛОР-органів; - гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до цефіксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів (див. розділ «Особливості застосування»). Порфірія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Пробенецид (та інші блокатори канальцевої секреції) підвищує максимальну концентрацію цефіксиму в крові, сповільнюючи виведення цефіксиму нирками, що може призвести до симптомів передозування. Саліцилова кислота підвищує концентрацію вільного цефіксиму на 50 % внаслідок перемищення цефіксиму з місць зв'язування з протеїнами; цей ефект є залежним від концентрації. Карбамазепін може спричиняти підвищення цефіксиму концентрації у плазмі крові, тому доцільно контролювати його рівень у плазмі крові. Ніфедипін підвищує біодоступність цефіксиму. Фуросемід, аміноглікозиди підвищують нефротоксичність препарату. Потенційно, подібно до інших антибіотиків, при застосуванні цефіксиму може виникати зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. **Антикоагулянти кумаринового типу.** Цефіксим слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують терапію антикоагулянтами, наприклад варфарином. Оскільки цефіксим може посилювати дію антикоагулянтів, може виникати подовження протромбінового часу з чи без клінічних проявів кровотеч. Інші форми взаємодії: застосування цефалоспоринів може призводити до хібно-позитивної реакції при визначенні глюкози в сечі за допомогою розчинів Бенедикта, Фелінга або при застосуванні таблеток «Клінітест». Під час застосування цефіксиму може виникати хібно-позитивний прямий тест Кумбса. **Особливості застосування.** **Тяжкі шкірні реакції** У деяких пацієнтів, які отримували цефіксим, повідомлялося про серйозні побічні реакції шкіри, такі як епідермальний токсичний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона та медикаментозний висип на шкірі з еозинофілією і системними проявами (DRESS). У випадках виникнення серйозних шкірних побічних реакцій слід припинити застосування цефіксиму і призначити відповідне лікування та/або вжити необхідних запобіжних заходів. Реакції гіперчутливості Перед застосуванням цефіксиму необхідно ретельно оцінити анамнез пацієнтів щодо наявності у них реакцій гіперчутливості на пеніциліни та цефалоспорини або на інші лікарські засоби. Супракс® Солютаб® слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з алергічними реакціями на пеніциліни. У дослідженнях як in vivo (в організмі людини), так і in vitro було встановлено докази наявності перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та цефалоспоринами. Дані випадки реєструвалися рідко, виникали за анафілактичним типом, особливо після парентерального застосування. Антибіотики слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі будь-яких форм реакцій гіперчутливості, особливо після застосування лікарських засобів. При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити. **Зміни мікрофлори кишечника** Тривале застосування антибактеріальних лікарських засобів може призвести до росту нечутливих мікроорганізмів та порушення нормальної мікрофлори кишечника, що може призвести до надмірного розмноження *Clostridium difficile* і розвитку псевдомембранозного коліту. При легких формах псевдомембранозного коліту, спричинених застосуванням антибіотика, може бути достатнім припинення застосування лікарського засобу. Якщо симптоми коліту не зменшуються після відміни, слід призначити пероральний прийом ванкомицину, який є антибіотиком вибору в разі виникнення псевдомембранозного коліту. При виникненні коліту середнього ступеня тяжкості або тяжкого до лікування необхідно додати електроліти та розчини білків. Слід уникати одночасного застосування лікарських засобів, що зменшують перистальтику кишечника. Слід призначати з обережністю антибіотики широкого спектра дії пацієнтам із наявністю в анамнезі шлунково-кишкових захворювань, особливо коліту. **Дані лабораторних досліджень** При застосуванні лікарського засобу Супракс® Солютаб® можуть відзначатися зворотні зміни у показниках щодо функції печінки, нирок та крові (тромбоцитопенія, лейкопенія та еозинофілія). Ниркова недостатність У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю та у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, доза препарату Супракс® Солютаб® має бути відповідним чином зменшена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). **Анемія.** Після застосування цефалоспоринів були описані випадки виникнення гемолітичної анемії, в тому числі тяжкі випадки з летальним наслідком. Також повідомлялося, що мали місце повторні випадки виникнення гемолітичної анемії після застосування цефалоспоринів у пацієнтів, у яких раніше виникала гемолітична анемія після першого введення цефалоспоринів, включаючи цефіксим. Супракс® Солютаб® містить барвник оранжево-жовтий S (E 110) , що може спричиняти розвиток алергічних реакцій. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** У період вагітності або годування груддю препарат слід застосовувати з обережністю, якщо немає необхідності під надглядом лікаря. Відсутні дані щодо ембріотоксичності, проте в якості запобіжного заходу слід уникати застосування лікарського засобу в I триместрі вагітності. Невідомо, чи проникає цефіксим у грудне молоко. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Застосування лікарського засобу Супракс® Солютаб® не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У разі виникнення запаморочення слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим і дітям віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин одразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетку можна розділити на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції та/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48-72 годин. З метою запобігання ускладненням застосування цефіксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай продовжується 5-10 днів, а при інфекціях нижніх дихальних шляхів – протягом 10-14 днів. Лікування запалення середнього вуха зазвичай триває 10-14 днів. При інфекціях, спричинених бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникнення пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше 10 днів. При неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів у жінок препарат можна застосовувати протягом 1-3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну < 20 мл/хв необхідне зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень щодо дозування, пов'язаних з віком. **Діти.** Супракс® Солютаб® у формі таблеток, що диспергуються, застосовувати дітям віком від 12 років (для дітей меншого віку рекомендуються прийом суспензії для точного дозування). **Передозування.** У здорових добровольців було показано, що в дозах до 2 г на добу препарат має такий самий профіль безпеки, як і при застосуванні рекомендованих терапевтичних доз. **Лікування:** промивання шлунка; симптоматична і підтримуюча терапія. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні. Немає специфічного антитоду. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів в анамнезі алергії, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. У такому випадку слід провести діагностику псевдомембранозного коліту. Якщо даний діагноз підтверджується колоноскопією, застосування будь-яких антибіотиків слід негайно припинити і призначити пероральний прийом ванкомицину. Протипоказано застосовувати цефіксим у пацієнтів з алергічними реакціями на ванкомицин. **Протипоказання:** з боку системи крові: транзиторна лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, транзиторна нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, еозинофілія. У пацієнтів, які застосовували цефалоспорины, також відзначалися випадки гемолітичної анемії. Відзначалися ізольовані випадки порушення згортання крові; з боку печінки: жовтяниця, транзиторне підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ), лужної фосфатази, загального білірубину, ізольовані випадки гепатиту; з боку сечовидільної системи: транзиторне підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові; з боку органів дихання: задишка; з боку шкіри: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж шкіри, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, синдром медикаментозних висипань з еозинофілією та системними проявами (DRESS); з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, дисфорія; з боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху; загальні порушення: підвищення температури тіла, набряк обличчя; інші: анорексія, вагітні, спричинений Candida, генітальний свербіж. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 1 або 5, або 7 таблеток, що диспергуються, у блістері; по 1 (1 або 5, або 7 таблеток) та 2 (5 таблеток) блістери разом з інструкцією для медичного застосування в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А. Менаріні Меньюфекчуринг Лоджистикс енд Сервісес С.р.л., Італія. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Віа ді Скандіччі 37, 50143 Флоренція (ФІ), Італія. **Заявник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди. **Місцезнаходження заявника.** Сильвіуссвег, 62, 2333 BE Лейден, Нідерланди. Представництво в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, оф. 41. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В. на адресу: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел.: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26. **Дата останнього перегляду 22.11.2016.** **Інформація для фахівців охорони здоров'я.** Існують протипоказання. **Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на <http://www.drlz.com.kiev.ua>** **ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, 41, тел./факс +38 044 490 68 25**



Жінки різні – жіночі проблеми схожі



Залаїн

сертаконазолу нітрат

- ✱ **Сильна фунгіцидна дія**
- ✱ **Ефективний відносно *Candida alb.* та інших дріжджових грибів**
- ✱ **1 овуля для лікування вагінального кандидозу¹**

Бетадин[®]

Повідон-йод

- ✱ **Лікування гострих та хронічних вагінальних інфекцій, бактеріального вагінозу**
- ✱ **Профілактика інфекцій при діагностичних процедурах та хірургічних втручаннях²**



ЗАЛАЇН овулі. Р.П. №UA/1849/02/01. **Умови відпуску:** за рецептом. **Побічні реакції.** Може з'явитися транзиторна місцева подразнююча реакція (відчуття печіння та свербіж), алергічні реакції. **Виробник.** Фармацевтичний завод ЕГІС.

БЕТАДИН супозиторії. Р.П. №UA/6807/02/01. **Умови відпуску:** без рецепта. **Побічні реакції.** Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, включаючи свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк та інші. При виникненні побічних реакцій слід припинити застосування препарату та звернутися до лікаря.

Виробник. Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Залаїн.

² Інструкція для медичного застосування препарату Бетадин.

Представництво в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

