



Акушерство

Гінекологія

Репродуктологія



№ 3 (31)
жовтень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 89326



Член-кореспондент
НАМН України
Тетяна Татарчук

**Школа жіночого
здоров'я
«Акушерство.
Невиношування
вагітності»**

Читайте на сторінці **12**



Академік НАМН України
Валерій Запорожан

**Репродуктивне здоров'я
в Україні: тенденції,
досягнення, виклики
та пріоритети**

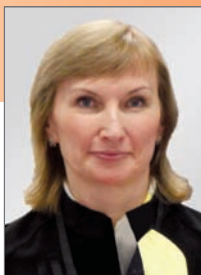
Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук,
професор
Юлія Давидова

**Актуальні питання
нутриціології
в акушерстві: роль
кальція і вітаміна D₃
в формуванні
благоприятних умов
для винашивания плода**

Читайте на сторінці **7**



Кандидат медичних наук
Ольга Ефименко

**Агоністи дофаміна:
6 мифів о ліченні
гіперпролактинемії**

Читайте на сторінці **10**



Кандидат медичних наук
Аліса Лиманська

**Миелопролиферативні
захворювання
і вагітність.
Прекоцепційне
консультування,
менеджмент,
послеродового періоду**

Читайте на сторінці **16**

Диклоберл[®]

diclofenac sodium

ВАШ
ВИБІР⁶

93,9%* „Золотий” стандарт
протизапальної терапії!¹



● Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}

● Більша ефективність, ніж у селективного
інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³

● Показує однакову переносимість в
порівнянні з селективним інгібітором
ЦОГ-2 мелоксикамом⁴

● Не впливає на метаболізм хряща^{5**}

● Можливість індивідуального підбору
доз⁶

● Наявність ін'єкційної форми, ретардних
капсул та ректальних свічок⁶

● В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК
диклофенак показує менший ризик гастро-
інтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

*** інгібування простагландину E₂⁸**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:
Сулозиторії: 1 сулозиторій містить диклофенак натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенак натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включачи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'язів і тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, перивісна дисменорея та аднексит (сулозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ДОР-органів, які супроводжуються больовим відчуттям, наприклад, при фарингітонзиліті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75), Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травми і операцій (Диклоберл[®] N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до диклофенаку або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незворотня крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Пенісна недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

¹ Pavlka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012; 28(1): 163-78.
² Warner TD, Giuliano AE, Voynov L, Bukacina A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999. *Pharmacology*.

³ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Bogaard B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group*. *Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10): 1142.

⁴ Oesser R, Le Parc JM, Vekoslav P and Liu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res*. 50, Supplment 1 (2001), S17-S23.

⁵ Biot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicout D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ТмбХ" в Україні,
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-68, факс: (044)494-33-69

Проктит (для форми Диклоберл[®] супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг на добу (Диклоберл[®] пігули, супозиторії та ретард). Ділову дозу розподіляти на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл[®] N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл[®]. У таких випадках (наприклад, колики) дозову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сторону). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл[®] (наприклад, супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

Побічні реакції. Біль у шлунку, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незнані кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергичний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нечіткі сновидіння, безсоння.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженою наказом МОЗ України N75 від 10.07.2014 N 483. Диклоберл[®] супозиторії 100 мг від 18.02.2015 N 76 та 50 мг від 18.02.2015 N 76. Диклоберл[®] ретард 100 мг від 03.03.2015 N 105. **Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Диклоберл[®] супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл[®] ретард 100 мг: Берлін-Хемі AG, Глінкер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл[®] N 75: А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.л., Віа Сетте Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

⁶ Інструкції для медичного застосування препарату Диклоберл[®] N75 від 10.07.2014 N 483. Диклоберл[®] супозиторії 100 мг від 18.02.2015 N 76 та 50 мг від 18.02.2015 N 76. Диклоберл[®] ретард 100 мг від 03.03.2015 N 105.

⁷ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Basilda G, Rodrigo L, Santolana S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-1738.
⁸ A Van Hecke, J Schwartz, M Dapre, J De Lapointe, A Dubois, W Tanaka, K Wyant, A Buntine, J Arnold, FH Wong, DL Ebel, BU Gertz and PJ De Schepelle. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol.* 2000; 40: 1109.

^{**} Дослідження "in-vitro"



ПРОТЕФЛАЗІД®

ЕТІОТРОПНА ТЕРАПІЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ



Рекомендоване одночасне застосування

Протефлазід® краплі та Протефлазід® супозиторії*



- ✓ папіломавірусна інфекція
- ✓ генітальний герпес
- ✓ інфекції змішаної етіології

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® краплі

Склад: 1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазід (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (1:1). Розчинник екстракції: етанол 96%. **Показання.** Лікування захворювань та профілактика рецидивів, спричинених: вірусами простого герпесу (Herpes simplex) 1-го та 2-го типів; вірусами опізувального герпесу та вітряної віспи (Herpes Zoster, 3-й тип); вірусами герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барра), гострої та хронічної активної форм; вірусами герпесу 5-го типу (цитомегаловірус). Лікування та профілактика грипу та інших ГРВІ, в тому числі пандемічних штамів грипу. У складі комплексного лікування гепатитів В та С; вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо); ВІЛ-інфекції та СНІДу. Етіотропна терапія легких та середніх форм дисплазії шийки матки (CIN1 та CIN2), спричиненої папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми. У складі комплексної терапії інших форм захворювань, викликаних папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунку або дванадцятипалої кишки. **Спосіб застосування та дози.** Схема прийому препарату Протефлазід®, краплі, в залежності від віку: від народження до 1 року 1 крапля на добу; 1 – 2 роки 1 крапля 2 рази на добу; 2 – 4 роки 2 краплі 2 рази на добу; 4 – 6 років 4 краплі 2 рази на добу; 6 – 9 років 9 крапель 2 рази на добу; 9 – 12 років 10 крапель 2 рази на добу; діти віком від 12 років та дорослі 12-15 крапель 2 рази на добу. Тривалість застосування препарату Протефлазід® залежить від показань та перебігу. **Побічні реакції.** В осіб із підвищеною чутливістю, можуть мати місце реакції гіперчутливості. Рідко – еритематозні висипання, свербіж. Спостерігаються поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу. У поодиноких випадках можливий головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм», ПрАТ «Біолі», ТОВ «Тернофарм», ПрАТ «Фітофарм», ПАТ «Фармак». **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

* Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії

Склад: діюча речовина: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазиду, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.), не менше 1,8 мг; допоміжні речовини: бутилгідроксіанізол (Е 320), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до одержання маси 3 г. **Показання.** Лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених вірусами простого герпесу (Herpes simplex) 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусами та вірусами Епштейна-Барра; вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штамми. У складі комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених збудниками запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, патогенні грибки, хламідії, мікоплазми, уреаплазми). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Супозиторії застосовувати вагінально. Для лікування генітальних захворювань, спричинених вірусами герпесу 1-го та 2-го типів, застосовувати по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 7-10 днів і більше до зникнення симптомів захворювання. Для лікування рецидивуючої герпетичної інфекції, у тому числі при наявності цитомегаловірусної інфекції та інфекції Епштейна-Барра – по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 10 днів протягом 3 місяців (щомісячно по 10 днів). У разі наявності папіломавірусної інфекції та/або герпетичних інфекцій у поєднанні з бактеріальними, грибковими інфекціями застосовувати по 1 супозиторію 2 рази на добу щомісячно по 14 днів протягом 3 місяців. **Особливості застосування.** Етіопатогенетичну терапію захворювань, зазначених у розділі «Показання», крім місцевої терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), необхідно доповнити пероральним застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за схемою та у дозах, вказаних у відповідній інструкції. **Побічні реакції.** Можливий незначний місцевий свербіж або печія слизової оболонки, які зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм», ТОВ «Фармекс Груп». **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм».



ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм».

Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, 136-Б

Тел/факс: (044) 594-05-96 office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua



www.proteflazid.com.ua

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Агонисты дофамина: 6 мифов о лечении гиперпролактинемии О.А. Ефименко	10-11
Миелопролиферативные заболевания и беременность. Прекоцепционное консультирование, менеджмент беременности, послеродового периода А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова	16-17
Ізоімунізація: світовий досвід вирішення проблеми	19
Эффективное обезболивание должно быть безопасным: возможности мультимодального подхода к анальгезии Р.А. Ткаченко, Е.В. Грижимальский.	21-22
Мио-инозитол: терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников Л.В. Калугина, Т.И. Юско	31-32
Венозная тромбоземболия: определение безопасности применения низкомолекулярных гепаринов В.А. Заболотнов	41
Оцінка лікувального та профілактичного потенціалу препарату Канефрон® Н при веденні вагітних з хронічними запальними захворюваннями верхніх сечовидільних шляхів Р.З. Шеремета, О.В. Шуляк	44-45
Небезпека внутрішньоутробних герпесвірусних інфекцій та їх профілактика на етапі планування вагітності В.С. Копча, Н.Г. Шпікула, І.В. Ліпковська	48-50
ГІНЕКОЛОГІЯ	
Сравнительное исследование эффективности применения диклофенака натрия в форме суппозитория для послеоперационной анальгезии при гинекологических хирургических вмешательствах	4
Основні аспекти репродуктивного здоров'я жінки: вітамін D Т.Ф. Татарчук.	13
Особенности предменструального синдрома у женщин с эндометриозом: варианты терапевтических подходов Т.Ф. Татарчук, Н.Ф. Захаренко, И.П. Манояк	14-15
Прекоцепционный подход к профилактике воспалительных осложнений беременности Ю.В. Давыдова, А.А. Огородник	24-25
Систематический обзор данных по оценке применения экстракта <i>Vitex agnus-castus</i> при предменструальном синдроме, постменопаузальных нарушениях и бесплодии М. Rafeian-Kopaei, М. Movahedi	27
Пути преодоления антибиотикорезистентности при лечении вагинальных инфекций В.А. Потапов	29
Повидон-йод (Бетадин®) в современной акушерско-гинекологической практике Е.Н. Носенко, Т.Я. Москаленко, А.В. Рутинская	34-35
Нові підходи у лікуванні лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку М.А. Флаксемберг	38
Можливості мелатоніну в корекції клімактеричних розладів С.М. Геряк	47
АКУШЕРСТВО	
Актуальные вопросы нутрициологии в акушерстве: роль кальция и витамина D ₃ в формировании благоприятных условий для вынашивания плода Ю.В. Давыдова, А.А. Огородник, А.А. Тарнавская и др.	7
Школа жіночого здоров'я «Акушерство. Невиношування вагітності» Т.Ф. Татарчук, В.І. Медведь, О.В. Рикова та ін.	12
Эффективная метаболическая коррекция гестационных осложнений В.В. Бобрицкая	36-37
РЕПРОДУКТОЛОГІЯ	
Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети В.М. Запорожан, J. Wladimiroff, О.В. Богомолець та ін.	8-9
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я	
Нобелевскую премию 2018 года в области физиологии и медицины присудили за открытие терапии онкологических заболеваний путем ингибирования негативной регуляции иммунной системы.	39-40

**ВІБУРКОЛ**
Вироблено в Німеччині!



**НЕ ТАБЛЕТКА, НЕ УКОЛ –
БУДЕ ЗРУЧНО З ВІБУРКОЛ**

Препарат спазмолітичної, знеболювальної,
седативної, дезінтоксикаційної та протизапальної дії

ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ **З народження**

Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Вібуркол, супозиторії ректальні.
Р. П. № UA 6662/01/01 від 04.07.17. Склад. Діючі речовини: Atropa bella-donna D2, Calcium carbonicum Hahnemannii D6, Matricaria recutita D1, Plantago major D3, Pulsatilla pratensis D2, Solanum dulcamara D4. Показання. Запальні процеси різної локалізації ЛОР-органів, статевих органів у жінок; інфекційні захворювання (ГРВІ, гострі захворювання верхніх дихальних шляхів, інфекційно-запальні процеси внутрішніх органів), нервово збудження, стан судомної готовності. Побічні реакції. У дуже рідко виникають випадках можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж.
Виробник: «Біологічне Хайльміттель Хеель ГмбХ», Німеччина.
Макет затверджено Замовником – 13.08.2018р.

АНОНС



II Ізраїльсько-Український науковий симпозіум
«Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та мілітарній медицині»
8-9 листопада 2018 року, м. Київ

Планується проведення секцій:

- Особливості травм та їх ведення у вагітних
- Сепсис та проблеми антибіотикорезистентності
- Корекція гемостазу та лікування кровотеч
- Критичні стани в акушерстві та екстрагенітальна патологія
- Неврологічні захворювання у вагітних та особливості нейроаксіальної анестезії
- Анестезія та інтенсивна терапія у вагітних із супутньою екстрагенітальною патологією
- Ведення пацієнтів у періопераційному періоді та проблеми мультимодальної анальгезії
- Інтенсивна терапія на етапах медичної евакуації
- Тактична медицина
- Особливості інфузійної терапії критичних станів
- Інновації в акушерстві, анестезіології та інтенсивній терапії

У рамках симпозіуму доповіді представлять провідні вітчизняні та ізраїльські фахівці в галузі анестезіології, акушерства, гінекології та військової медицини на чолі з віце-президентом асоціації анестезіологів Ізраїлю, професором Zlotnik Alexander. Заплановано також майстер-класи.

Місце проведення: м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 21
Клінічна лікарня «Феофанія», конференц-центр

Контактна інформація оргкомітету:
В.В. Петриченко (відпов. секретар), тел.: (097) 997-19-88;
Н.А. Пряникова (адміністратор), тел.: (050)448-93-38,
e-mail: nataliya.pryanykova@rimon.in.ua

Сравнительное исследование эффективности применения диклофенака натрия в форме суппозитория для послеоперационной аналгезии при гинекологических хирургических вмешательствах

Боль, безусловно, является одним из самых тревожных симптомов, сопровождающих практически любое заболевание. При этом едва ли не каждый врач, и прежде всего анестезиолог, считает облегчение боли пациента одной из своих основных обязанностей. В целом, все медицинские сотрудники, так или иначе связанные с контролем острой боли, должны действовать как единый слаженный механизм, ключевым звеном которого является врач-анестезиолог.

В соответствии с классификацией, особое внимание в послеоперационный период следует уделять именно острой, а не хронической боли. Особая необходимость в срочной аналгезии в данный период объясняется рядом физиологических механизмов, активирующихся на фоне острой боли и негативно сказывающихся на общем состоянии пациента. Так, возникновение боли, как правило, сопровождается уменьшением глубины дыхания и легочного комплайенса (показатель растяжения легочной ткани), повышением мышечного тонуса и увеличенным потреблением кислорода. Стресс, возникающий на фоне острой боли, может также стать причиной отрицательного азотистого баланса, а чрезмерная стимуляция симпатической нервной системы болевыми импульсами ассоциирована с высоким риском развития ишемии и инфаркта миокарда. Кроме того, ограничение пациентом физической активности вследствие болевых ощущений может в дальнейшем привести к развитию тромбоза глубоких вен.

Немаловажной причиной безотлагательной и качественной аналгезии в послеоперационный период является психологический аспект острой боли. Страх, беспокойство и дискомфорт не только вызывают у пациента сомнения относительно целесообразности и эффективности лечебных процедур, но и довольно часто являются основными причинами отказа или уклонения от строгого следования рекомендациям врача. В результате это приводит к более длительному пребыванию пациента в стационаре, неудовлетворительным результатам лечения, а также к большому расходу ресурсов со стороны органов здравоохранения и увеличению стоимости медицинских услуг.

Современная концепция послеоперационной аналгезии предусматривает зависимое от времени улучшение комфорта для пациента (чем дольше пациент находится в стационаре, тем лучшие условия должны быть ему обеспечены), назначения более безопасных, удобных в применении и менее дорогих анальгетиков.

Во всем мире для послеоперационного обезболивания часто используют опиоидные анальгетики, применение которых ассоциировано с высоким риском развития целого ряда нежелательных побочных реакций: избыточный седативный эффект, тошнота, рвота, зуд, а также угнетение дыхания. Поэтому при выборе опиоидных анальгетиков важно учитывать ключевые аспекты в механизме их действия. К примеру, один из наиболее распространенных, в частности в Индии, представителей группы опиоидных анальгетиков — трамадол — характеризуется центральным действием, имеет умеренное сродство к μ -рецепторам и слабую аффинность к κ - и δ -опиоидным рецепторам (K. Cummings, M.A. Naguib, 2015). С точки зрения силы анальгетического воздействия эффективность трамадола в 5-10 раз ниже таковой морфина, однако потенциал к развитию толерантности и зависимости у него значительно ниже. В дополнение к тому, что трамадол, по сути, является агонистом μ -опиоидных рецепторов, он также способствует усилению функции нисходящего тормозного пути в спинном мозге (угнетает синтез серотонина, блокирует обратный захват серотонина и норадренина). Кроме того, к положительным качествам трамадола также следует отнести то, что его анальгетическое воздействие не сопровождается угнетением дыхания и характеризуется высокой эффективностью в отношении снижения выраженности послеоперационной боли.

Наиболее привлекательной альтернативой опиоидам с точки зрения профиля безопасности из-за отсутствия большого количества свойственных им побочных эффектов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП в дополнение к хорошему анальгетическому эффекту также характеризуются жаропонижающим и противовоспалительным действием.

Одним из представителей НПВП, заслуживающих особого внимания, является производное уксусной кислоты — диклофенак. Как и все НПВП, диклофенак также ингибирует синтез простагландинов, предотвращая связывание субстрата арахидоновой кислоты с активным центром фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который имеет две изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В то время как ЦОГ-1 является

конститутивной (т.е. активна всегда), отвечает за синтез простагландинов, участвующих в ряде физиологических функций организма (поддержание нормальной функции почек, защита слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, продукция проагрегационного фактора — тромбоксана A₂) и функционирует постоянно, ЦОГ-2 — индуцибельна. Она начинает вырабатываться в клетках только при определенных обстоятельствах, в частности при воспалении, и играет важную роль в медиации боли и воспаления, а также в повышении температуры тела (лихорадка). Безусловно, угнетение периферического синтеза простагландинов в совокупности с ингибированием центральной индукции ЦОГ-2 имеет большое значение для ноцицепции. Благодаря высоким показателям пиковой аналгезии и низкой стоимости диклофенак следует рассматривать как наиболее рациональное решение при выборе НПВП.

Исходя из вышесказанного, для определения эффективности послеоперационной аналгезии после проведения абдоминальных хирургических вмешательств гинекологического профиля под спинальной анестезией в данном исследовании были изучены диклофенак (в форме раствора для внутримышечного введения и суппозитория) и трамадол (раствор для внутривенного введения).

Материалы и методы

В данном рандомизированном сравнительном исследовании приняли участие 90 пациенток в возрасте 20-40 лет с массой тела 40-80 кг, ростом 150-170 см и физическим статусом, соответствующим I-II классу по шкале Американского общества анестезиологов (ASA). Основными критериями исключения из исследования являлись наличие противопоказаний к проведению регионарной анестезии (геморрагический диатез, локальная или генерализованная инфекция в зоне предполагаемой анестезии, прием антикоагулянтов), аллергии на обезболивающие средства (НПВП, опиоиды и бупивакаин), неврологических, психических, кислотно-пептических нарушений, сердечно-сосудистых (аритмий, ишемической болезни сердца или пороков сердечных клапанов), респираторных заболеваний, а также патологии почек и/или нестабильной гемодинамики.

После проведения оперативного вмешательства под спинальной анестезией бупивакаином в зависимости от способа послеоперационной аналгезии пациентки были рандомизированы в три группы (по 30 человек в каждую):

- 1-я группа — получавшие диклофенак натрия внутримышечно в дозе 1,5 мг/кг массы тела 3 р/сут в течение 2 дней;
- 2-я группа — получавшие диклофенак натрия в форме суппозитория 100 мг 2 р/сут в течение 2 дней;
- 3-я группа — получавшие раствор трамадола гидрохлорида внутривенно в дозе 2 мг/кг 3 р/сут в течение 2 дней.

После введения первой дозы анальгетика оценку эффективности обезболивания определяли по нескольким критериям, в том числе по основным физиологическим показателям пациентки: частоте сердечных сокращений (ЧСС), артериальному давлению (АД) и частоте дыхания (ЧД).

Глубину седации измеряли при помощи специально модифицированной для этого исследования 4-уровневой шкалы Ramsay, согласно которой:

- 0 — отсутствие седации, пациентка в сознании и взволнована;
- 1 — седация присутствует, но пациентка реагирует на голос;
- 2 — седация присутствует, пациентка реагирует на легкое прикосновение;
- 3 — седация присутствует, пациентка реагирует только на средние и сильные физические стимулы;
- 4 — глубокая седация, пациентка спит и не реагирует на раздражители.

Интенсивность боли, в свою очередь, определяли посредством визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) баллами от 0 до 10, где, по мнению пациентки, 0 соответствовал отсутствию болевых ощущений, а 10 — сильной боли. Оценку боли проводили через 2, 4, 8, 16, 24 и 32 ч после операции. В случае если показатели ВАШ превышали 5 баллов, пациенткам выполняли вспомогательную аналгезию пентазоцином в дозе 0,5 мг/кг в/м.

Результаты

При сравнении исходных данных ЧСС, АД, ЧД с итоговыми (спустя 2 дня после операции) статистически значимых различий в показателях у пациенток всех трех групп отмечено не было ($p > 0,05$). В ходе исследования было определено, что средний показатель интенсивности боли по шкале ВАШ в 1-й группе (диклофенак в/м) составил $3,13 \pm 0,89$ балла через 8 ч, $2,46 \pm 0,63$ балла — через 24 ч и $1,36 \pm 0,49$ балла — через 48 ч после операции. Для 2 (диклофенак суппозитории) и 3-й групп (трамадол в/в) эти показатели составили $3,56 \pm 0,73$ и $2,93 \pm 0,64$ балла — через 8, $2,53 \pm 0,62$ и $2,43 \pm 0,56$ балла — через 24, $1,33 \pm 0,61$ и $1,26 \pm 0,50$ балла — через 24 ч соответственно. Полученные при помощи межгруппового сравнительного анализа данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы в показателях ВАШ. Во всех трех группах применяемые анальгетические средства обеспечили высокую эффективность в отношении уменьшения выраженности послеоперационной боли. Что касается седации, то в 1 и 2-й группах она отсутствовала, в то время как в 3-й группе все же наблюдался незначительный седативный эффект; полученные показатели имели статистически значимость ($p = 0,001$). Проведение вспомогательной аналгезии потребовалось у 13,33% пациенток 1-й группы, у 20% — 2-й и у 6,66% — 3-й группы.

У пациенток, получавших диклофенак в/м, зафиксированы следующие побочные эффекты: у 10% — тошнота, а у 3,3% — рвота. В группе получавших инъекции трамадола в/в этот показатель был значительно выше: у 23,3% — тошнота, у 10% — рвота. При этом во 2-й группе ни у одной из пациенток, применявших диклофенак в форме суппозитория, побочных эффектов отмечено не было. Такие побочные эффекты, как головокружение, головная боль или угнетение дыхания, отсутствовали во всех трех группах.

В ходе исследования 6 (20%) пациенток 1-й группы предъявили жалобы на болезненные ощущения в месте инъекции. Участницы 2-й группы никаких жалоб на дискомфорт вследствие применения суппозитория не предъявляли. В итоге все участники исследования, в частности врачи-хирурги, были удовлетворены результатами послеоперационной аналгезии диклофенаком в форме суппозитория. Как отмечают авторы исследования, применение суппозитория позволяет избежать ряда нежелательных побочных эффектов (гастрит, тошнота, рвота) и поэтому как нельзя лучше подходит для послеоперационной аналгезии у пациентов после длительного голодания (как одного из необходимых условий передоперационной подготовки). Более того, диклофенак при ректальном введении не вызывает угнетение дыхания и обеспечивает обезболивающий эффект, сходный по глубине с таковыми при в/м введении, а также в/в введении трамадола. Кроме того, диклофенак в форме суппозитория является экономически выгодным решением в сравнении с остальными вышеприведенными средствами для послеоперационной аналгезии и не требует специальных навыков применения, а потому может безопасно использоваться пациентками самостоятельно, в амбулаторном режиме, без постоянного наблюдения в стационаре.

Выводы

Таким образом, правильный подход к послеоперационной аналгезии является необходимым условием для обеспечения качественного ухода за пациентами при оказании квалифицированной медицинской помощи. Оптимальный подход к уменьшению выраженности боли после операций гинекологического профиля должен гарантировать комфорт пациентки и обеспечить наиболее эффективную и легкую амбулаторную и послеоперационную реабилитацию. Диклофенак в форме суппозитория в этом случае имеет ряд преимуществ, поскольку является экономически выгодным и удобным средством, обладает не только эквивалентной инъекционным формам анальгетической эффективностью, но и высоким профилем безопасности в сравнении с опиоидными обезболивающими средствами.

Статья печатается в сокращении.

Khobragade S.M. Comparison of intramuscular diclofenac sodium, diclofenac sodium suppository and intravenous tramadol for postoperative analgesia in gynaecological surgeries done under spinal anaesthesia. Int J Res Med Sci. 2018 Sep; 6(9): 3034-3041.

Перевел с англ. **Антон Вовчек**



Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. 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

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 імені академіка О.М. Лук'янової 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

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

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 фізіатрії і 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

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

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**

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) 364-40-16**

Відділ передплати та розповсюдження **(044) 364-40-28**

Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.

Підписано до друку 31.10.2018 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.

Форум Лікарів Сімейної Медицини

Форум лікарів сімейної медицини

23-24 листопада 2018 року

UBI Конференц Хол «BUSINESS» (на в'їзді в м. Васильків)
Передбачена доставка учасників від метро Теремки, м.Київ

В рамках Форуму:

- Конференція «Лікар приватної практики – запорука успішної реформи охорони здоров'я в Україні»
- Медична виставка
- Екскурсія до МЦ «ЮБІАЙ», який є прикладом сучасної клініки сімейної медицини та використовує велику кількість інноваційних інструментів

Основна мета Форуму – показати місце та важливу роль лікаря первинної ланки в сучасній системі надання медичної допомоги в Україні і світі. Надати сучасні інструменти та інноваційні розробки, які допоможуть сімейному лікарю створити та реалізувати успішну приватну медичну практику.

Організатор Форуму:

УКРАЇНЬСКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ

Сайт форуму:

uabm-forum.org

АНОНС

Українська академія дерматовенерології

Medical Knowlege Hub

Кафедра дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика

З нагоди 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Ювілейна науково-практична конференція

Дерматовенерологія в розробках молодих науковців

22-23 листопада, м. Київ

Тематика конференції

- Діагностика захворювань шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом
- Міждисциплінарні питання в практиці дерматовенеролога
- Хронічні дерматози та дерматологічні синдроми
- Алергодерматози
- Епідеміологічні фактори у венерології
- Дитяча дерматовенерологія
- Естетична медицина
- Трихологія

Контактні телефони: +380 (44) 413-53-52; +380 (98) 467-07-77.

Здоров'я України

5



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): 437–449.

Реклама лікарського засобу для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Повну інформацію наведено в Інструкції для застосування препарату. РП № UA/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байер», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.

У макеті використано графічне (художнє) зображення L.UA.MKT.CH.06.2018.0202

** Згідно з результатами дослідження, проведеного компанією Nicholas Hall Group of Companies за даними 2015 року, оприлюдненими 13 квітня 2017 року.



Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор, руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии, А.А. Огородник, к. мед. н., А.А. Тарнавская, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины имени Е.М. Лукьяновой», г. Киев; Р.М. Федько, Ю.Р. Кажмир, Ужгородский городской родильный дом

Актуальные вопросы нутрициологии в акушерстве: роль кальция и витамина D₃ в формировании благоприятных условий для вынашивания плода

Акушерская нутрициология – направление в медицине, которое охватывает весь спектр факторов, влияющих на создание условий, благоприятных для зачатия и развития плода. Данное направление включает в себя современные возможности нутрициологии и варианты решения проблем, а также меры предосторожности при их использовании.

Аntenатальный период представляет собой окно, во время которого любое воздействие на обменные процессы в организме матери может влиять на ее здоровье, состояние плода и, самое главное, на долгосрочные результаты у потомства.

Необходимо проявлять осторожность, поскольку определенные варианты терапии могут привести к нежелательным побочным эффектам у плода и иметь долгосрочные осложнения. Вызовы в акушерской нутрициологии также уникальны, так как по ряду причин, связанных с этическими, практическими и другими проблемами, проведение рандомизированных плацебо-контролируемых исследований затруднено.

Дефицит витамина D во время беременности

Дефицит и недостаточность витамина D распространены во всем мире. Данные масштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности дефицита витамина D у женщин, включая беременных и кормящих матерей [4, 5, 9, 11].

Потребность в витаминах возрастает во время беременности, на что указывает повышение уровня 1,25-дегидроксивитамина D (1,25(OH)2D) в I и III триместрах. При этом уровень 1,25(OH)2D, который прямо не коррелирует с уровнем 25 гидроксивитамина D (25(OH)D), физиологическим повышением концентрации активного метаболита, усилением абсорбции кальция в кишечнике и повышенной плотностью кальция (250 мг/сут в III триместре). Все перечисленное указывает на важную роль витамина D во время беременности. В последнее время большое внимание уделяется иммуномодулирующему, анальгетическому, противомикробному и противоопухолевому потенциалу витамина D [1, 14, 18, 19, 21].

В настоящее время накоплено достаточно данных о том, что нарушение обмена витамина D негативно влияет на здоровье матери и новорожденного. Основными последствиями являются материнский гиперпаратиреоз, остеопения, неонатальная гипокальциемия, тетания, отсроченная оксификация вершины черепа, увеличенный размер черепа, родничков [15, 17, 22, 23].

Следует отметить, что существует взаимосвязь между низким уровнем витамина D и неблагоприятными последствиями для здоровья беременной (гестационная гипертензия, сахарный диабет с гипертензией, рецидивирующие потери беременности, преждевременные роды, повышенная частота первичных кесаревых сечений и послеродовой депрессии) [2, 6, 7, 12, 15].

Согласно данным рандомизированных клинических исследований, обеспечение витамином D при его дефиците приводит к повышению уровня 25(OH)D у беременных и новорожденных. В ходе проведения трех масштабных контролируемых исследований (общее число пациенток, которые приняли в них участие, составило 1539) было установлено, что при адекватном восполнении витамина D достоверно снижалась частота его дефицита. Отсутствие эффекта отмечено только в исследовании, в котором использовали дозу витамина D – 400 МЕ [2, 9, 12, 16, 17].

В США было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование при участии беременных. Женщин рандомизировали на 3 группы: I группа получала витамин D в суточной дозе 2000 МЕ и стандартные витамины для беременных, II группа – 4000 МЕ витамина D в сутки и стандартные витамины для беременных, III группа (плацебо) – 1 таблетку плацебо и стандартные витамины для беременных.

После указанного курса средний уровень витамина D, который определяли у всех пациенток, составлял 79 нмоль/л в группе плацебо, 105 нмоль/л в группе, которая получала витамин D в суточной дозе 2000 МЕ, и 119 нмоль/л в группе, в которой применяли дозу 4000 МЕ. Различия между группами были статистически значимым (p<0,0001); уровень витамина D были выше, чем в большинстве других исследований, даже в группе плацебо [2, 13, 14]. При этом почти 30% участниц были исключены из анализа из-за отсутствия комплаенса. Кроме того, при снижении дефицита витамина D не было обнаружено различия при оценке перинатальных исходов.

Таблица 1. Биологическая роль витамина D в функционировании репродуктивной системы женщины		
Внутренние органы	Механизм действия витамина D	Репродуктивная система
Внутриядерный рецептор витамина D (VDR) экспрессируется в кишечнике, паращитовидных железах, иммунных клетках	VDR – активированный лигандом транскрипционный фактор, который относится к суперсемейству рецепторов ядерных гормонов	VDR экспрессируется в гипоталамо-гипофизарной оси, яичниках, матке, плаценте, что предполагает регуляторную роль витамина D в репродуктивной физиологии
Эффект активного 1,25(OH)2D на клетках-мишенях отражает геномную активность. Есть данные о дополнительном негеномном сигнальном механизме – через связанный с мембраной рецептор с быстрым ответом на стероид (MARRS, Egr57/Grp58). Действует в кишечнике, кости, паращитовидной железе, печени, моноцитах, β-клетках поджелудочной железы	Связывание рецептора с лигандом инициирует: фосфорилирование рецепторов, ядерную транслокацию, рекрутирование, гетеродимеризацию с ретиноидным рецептором 9-цис-формы (RXR)	Гетеродимерные комплексы VDR/RXR связываются коактиваторами стероидных рецепторов Сигнализация через VDR дополнительно связана с экспрессией гена CYP19 (ароматазы), функционально связывающей витамин D с семейством репродуктивных стероидных гормонов

В своем докладе Институт медицины США (2011) рекомендовал для беременных дозу 25(OH)D – 600 МЕ в день специально для поддержания костного метаболизма, но не более 4000 МЕ в день для предупреждения гиперкальциемии. Данные рекомендации одобрены Американским колледжем акушерства и гинекологии (ACOG), который предлагает применять дозу 25(OH)D1000-2000 МЕ в день при дефиците витамина D (<20 нг/мл) [2, 13, 14].

Адекватное обеспечение витамином D является действенным способом увеличить уровень этого витамина у беременных, особенно тех, которые живут в условиях высоких широт (где меньше солнечного облучения) – в странах Северной Европы, США и Канаде. Жителям этих стран рекомендуют придерживаться диетических рекомендаций, которые включают употребление масла печени трески и обогащенных молочных продуктов [2, 11, 16]. Клинические исследования по изучению изменения статуса витамина D только с помощью модификации диеты не проводились.

Механизм действия витамина D и его биологическая роль в функционировании репродуктивной системы женщины представлены в таблице 1.

В таблице 2 приведены данные о роли витамина D в регуляции репродуктивной функции.

Каково значение адекватного обеспечения кальцием и витамином D для плода? Потребность плода в кальции достигает своего максимума в III триместре, восполнение этой потребности реализуется за счет повышения в 2 раза уровня свободного и связанного 1,25(OH)2D у матери, что приводит к двойному усилению абсорбции кальция в кишечнике. Вследствие увеличения потребления и поглощения кальция значимо усиливается экскреция кальция в почках (абсорбционная гиперкальциурия) [2, 12-14].

На поздних сроках беременности увеличивается резорбция костной ткани матери, о чем свидетельствует повышение маркеров резорбции кости в сыворотке крови и моче. Это может указывать на то, что запасы кальция в скелете матери активно мобилизуются из-за интенсивного потребления кальция плодом. Стоит отметить, что если женщина входит в беременность с низкой пиковой костной массой, то она находится в группе риска по развитию остеопороза [15, 16].

Обмен кальция во время беременности регулируется фето-плацентарным комплексом, при этом реализуются две основные адаптивные цели. Одна из них заключается в обеспечении достаточного уровня кальция для минерализации скелета, а другая – в поддержании уровня внеклеточного кальция, который необходим для тканей плода (стабильности клеточной мембраны, свертывания крови, сердечных сокращений). Плод человека обычно накапливает 21 г кальция, и 80% этого количества кальция – только в III триместре, что определяет ежедневную потребность в кальции, которая составляет 200 мг [13, 14, 16].

Для того чтобы получить необходимое количество кальция и регулировать его уровень, плод использует плаценту, почки, костную систему и кишечник матери. При этом фето-плацентарный комплекс функционирует относительно независимо от организма матери, участвует в минерализации скелета плода и поддержании нормального уровня кальция в крови даже при наличии у матери значительной гипокальциемии и дефицита витамина D.

Важную роль в этих процессах играет паратгормонсвязанный протеин (PTH-related protein, PTHrP) – основной регулятор транспорта плацентарного кальция, при этом и PTHrP, и PTH могут действовать на эмбриональную кость и почки для регулирования уровня кальция в крови [15, 16]. PTHrP продуцируется эмбриональными паращитовидными железами, скелетом плода, трофобластами, амнионом, хорионом, пуповиной. При этом его уровень в венах пуповины выше, чем в артериях пуповины, это подтверждает то, что именно плацента может быть для плода важным источником системно циркулирующего PTHrP.

Все вышеизложенное свидетельствует о чрезвычайной важности обеспечения нормального эмбрио- и хориогенеза, в частности

Таблица 2. Роль витамина D в регуляции репродуктивной функции		
Регулируемый процесс	Экспериментальная модель	Данные обследованных женщин
Фолликулогенез	+	±
Стероидогенез	+	–
Имплантация плодного яйца	+	+
Значимость при беременности	+	+
Значимость для новорожденного	+	+

Таблица 3. Группы беременных, которым показаны прекоцепционная профилактика и прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих кальций и витамин D	
Вид патологии	Заболевания
Эндокринная патология	Сахарный диабет Послеоперационный гипотиреоз и гипопаратиреоз Поликистоз яичников и генитальный эндометриоз Длительный прием супрессивных доз левотироксина Аутоиммунный тиреоидит, сопровождающийся гипотиреозом Ожирение
Заболевания почек	Гломерулонефрит
Акушерская патология в анамнезе	Преждевременные роды Презклампсия
Заболевания в детском возрасте, связанные с нарушением обмена кальция	Рахит Снижение плотности костной ткани

адекватного обеспечения кальцием и витамином D на этапе прекоцепционной профилактики и на ранних сроках беременности. Следует отметить, что в этот период в организме беременной из-за особенностей метаболизма всасывание кальция в кишечнике затруднено, поэтому целесообразно рассчитывать только на поступление кальция с пищей, особенно у беременных из групп высокого риска с наличием коморбидных состояний [2, 6, 7].

На фармацевтическом рынке Украины представлен витаминно-минеральный комплекс для беременных Элевит® Пронаталь, в состав которого входит витамин D₃ – 500 МЕ, кальция пантотенат – 10 мг, кальций (в виде кальция аскорбата дигидрата, кальция пантотената, кальция гидрофосфата безводного) – 125 мг.

Учитывая особенности обмена кальция во время беременности, в течение 3 месяцев прекоцепционной подготовки, а также в период гестации до 14-16 недель для профилактики дефектов нервной трубки и нарушений фоллатного обмена необходимо рекомендовать прием комплекса Элевит® Пронаталь. Также целесообразно применять препарат в III триместре беременности, когда потребность в кальции и регуляторе обмена – витамине D – наиболее высока.

Целевую прекоцепционную подготовку, которая включает следование рекомендациям по длительному приему кальция и витамина D (входящих в состав комплекса Элевит® Пронаталь), необходимо проводить у беременных из групп высокого риска, наиболее чувствительных к нарушению адекватного потребления кальция (таблица 3).

Выводы

1. Адекватное обеспечение кальцием и витамином D имеет особое значение во время беременности, которое обусловлено тем, что они играют важнейшую биологическую роль в профилактике нарушений течения беременности, перинатальных осложнений и развития ряда заболеваний в дальнейшей жизни ребенка (аутоиммунные заболевания, бронхиальная астма и др.).

2. На сегодняшний день считается, что во время беременности необходим прием витамина D для достижения общего уровня 25(OH)D не менее 40 нг/мл – значения, при котором конверсия 25(OH)D в 1,25(OH)2D оптимальна и связана с более низким риском развития заболеваний.

3. Витаминно-минеральный комплекс Элевит® Пронаталь, который содержит в своем составе достаточное количество кальция и витамина D, необходимо принимать во время прекоцепционной подготовки, а также в течение всей беременности, включая III триместр. Использование Элевит® Пронаталь обеспечивает защиту организма матери и плода, а также геномный импринтинг для создания благоприятных условий для нормального развития плода, что является залогом здоровья будущего ребенка.

Список литературы находится в редакции.
Статья впервые опубликована в журнале «Перинатология и педиатрия», № 3, 2018 г.

Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети

За матеріалами пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю



Почесна президія. Вшанування пам'яті академіка В.І. Грищенка

20-21 вересня 2018 року у м. Києві за підтримки Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Національної академії медичних наук (НАМН) України, Асоціації акушерів-гінекологів України, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України та Київської міської державної адміністрації відбулися пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (до 90-річчя академіка В.І. Грищенка). Традиційно цей масштабний науковий форум збирає провідних вітчизняних та іноземних науковців і лікарів-практиків, які охоче діляться власним досвідом із колегами, демонструють свої досягнення, дискутують на актуальні теми акушерства та гінекології, шукають оптимальні шляхи для вирішення найбільш важливих проблем та висувають пропозиції щодо вдосконалення діагностики, лікування і профілактики захворювань жіночого населення. У науково-практичній конференції взяли участь шановані в усьому світі вчені з Німеччини, Великобританії, Італії, Чехії, Словенії, Польщі, Латвії, які представили аудиторії нові стратегії ведення пацієнток із гінекологічною патологією та ускладненим перебігом вагітності, що ґрунтуються на даних доказової медицини, та проілюстрували їх показовими клінічними випадками.

У рамках науково-практичної конференції працювали кілька секцій, які охопили найбільш актуальні напрями вітчизняної і світової гінекології та акушерства: захворювання шийки матки, екстрагенітальну патологію, ендокринну гінекологію, пухлинні та передпухлинні захворювання, гінекологічну патологію у віковому аспекті, оперативну гінекологію, невідкладні стани в акушерстві, прикладні аспекти сучасних лікувальних стратегій в європейській гінекології та акушерстві, репродуктивне здоров'я жінки, основні аспекти перинатології та медицини плода. Напередодні конференції 19 жовтня 2018 р. на базі Центру симуляційних методів навчання (ЦЕСИМЕН) Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика проведено клінічний майстер-клас із використанням симуляційних технологій «Оперативні вагінальні пологи та дистонія плечиків».

Науковий форум вразив учасників своєю масштабністю вже з перших хвилин. Перед тим, як члени президії зайняли свої почесні місця, відбулося грандіозне лазерне шоу, яке створило святкову атмосферу та додало натхнення та ентузіазму для інтенсивної дводенної роботи заради надважливої мети — збереження здоров'я нації.



Під час урочистого відкриття науково-практичної конференції зі вступним словом виступив президент ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», академік НАМН України, ректор Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Валерій Миколайович Запорожан.

— Асоціація акушерів-гінекологів України — одна з найбільш активних громадських організацій у нашій державі, яка у своїй роботі завжди дотримується європейських стандартів. Цьому ми завдячуємо нашим іноземним колегам, адже співпраця з представниками світової медичної спільноти відкриває нові горизонти для вдосконалення вітчизняної медицини. Завдяки їх підтримці постійно проводяться наукові семінари, школи, конгреси, майстер-класи, на яких українські лікарі мають можливість отримати найактуальнішу інформацію, ознайомитися з інноваційними технологіями, підвищити свій професійний потенціал.

Знакова для усіх акушерів та гінекологів України подія приурочена до 90-річчя від дня народження видатної постаті вітчизняної медицини, академіка В.І. Грищенка. Варто наголосити, що усі досягнення та здобутки нинішніх вчених і лікарів-практиків на державному та міжнародному рівні «побудовані»

на фундаменті, закладеному великими попередниками. Для багатьох акушерів-гінекологів, у тому числі учасників конференції, В.І. Грищенко був Вчителем і наставником, а його наукові праці та монографії і сьогодні не втрачають своєї актуальності. Період наукової діяльності Валентина Івановича та його батька Івана Івановича збігся зі стрімким розвитком акушерства та гінекології в Україні, а їхні відкриття та інновації стали відомими далеко за її межами.

Видатні іноземні науковці щороку проявляють великий інтерес до пленуму та науково-практичної конференції Асоціації акушерів-гінекологів України, охоче долучаються до їх проведення для того, щоб поділитися з колегами останніми новинами та сучасними досягненнями в акушерстві та гінекології, медицині плода та організації охорони здоров'я матерів та дітей. Для української медичної спільноти велика зацікавленість зарубіжних колег є свідченням високого рівня організації науково-медичного форуму.

Під час урочистої частини заходу відбулося нагородження видатних вчених, які присвятили життя науці та активно поширюють свій науковий доробок серед лікарів-практиків. За активну співпрацю з Асоціацією акушерів-гінекологів України, навчання українських спеціалістів, представлення інтересів асоціації на міжнародному рівні сертифікат почесного міжнародного члена президії Асоціації акушерів-гінекологів України вручено голові комітету з питань здоров'я жінок та прав людини Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), директору школи спеціалізації гінекології та акушерства Університету Турину, члену міжнародної ради Асоціації акушерів-гінекологів України, професору Chiara Benedetto (м. Турин, Італія) та міжнародному консультанту з питань жіночого здоров'я, першому генеральному директору FIGO (2007-2016 рр.), професору Hamid Rushwan.



До привітання учасників конференції також приєднався почесний міжнародний член президії Асоціації акушерів-гінекологів України, голова постійної комісії з акредитації навчальних закладів Європейської ради та колегії акушерства і гінекології (EBCOG), професор Yuriy Wladimiroff.

Іноземні колеги у своїх виступах неодноразово відзначали високий рівень організації пленуму та науково-практичної конференції, а також висловлювали подяку за теплий прийом у м. Києві.



На важливій місії лікарів акушерів-гінекологів у збереженні здоров'я нації у своєму вступному слові наголосила голова комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, доктор медичних наук, професор Ольга Вадимівна Богомолець.

— Найцінніший скарб нашої держави — це людський потенціал. На жаль, з кожним роком чисельність населення України зменшується на 200 тис. осіб. Тому пріоритетним напрямом державної політики є збереження здоров'я та життя її громадян. Сучасним лікарям випало працювати у буремні для України часи, коли на її території безупинно ведуться бойові дії, а реформування медицини перебуває на початковому етапі. Проте зміни нинішнього стану системи охорони здоров'я неможливі без її глобальної модернізації. Ключовим аспектом реформування медичної галузі є впровадження загальнообов'язкового державного медичного страхування. За таких умов кожен українець матиме гарантії на отримання якісної медичної допомоги.

Завдяки знанням та досвіду акушерів-гінекологів народжуються нові покоління українських громадян, а отже, їх віддана праця певною мірою впливає на майбутнє держави. Тому важливим завданням для них, так само як і для лікарів будь-якої спеціальності, є безперервне навчання та постійне вдосконалення професійної майстерності. Наукові заходи такого масштабу — чудова можливість для вітчизняних лікарів здобути безцінні знання, які допоможуть вивести медицину в Україні на новий рівень.



Безперечно, в українській медицині ще існує безліч проблем, які потребують пошуку ефективних шляхів їх вирішення. Проте є зворотний, позитивний, бік медалі, який демонструє ті кроки, які зроблено на шляху покращення системи охорони здоров'я в нашій державі.

Саме на цих здобутках акцентувала увагу у своєму виступі директор департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації, доктор медичних наук, професор Валентина Григорівна Гінзбург.

— Для кожного лікаря акушера-гінеколога головним пріоритетом його наукової та практичної діяльності є охорона здоров'я матерів та дітей. Саме цю мету поставили перед собою органи державного управління та місцевого самоврядування м. Києва. Минулого року для родопомічних закладів придбано обладнання на суму 135 млн грн., яке є необхідним для впровадження скринінгу глухоти у новонароджених та ретинопатій у недоношених дітей для подальшої оперативної корекції. Пологові будинки оснащені сучасними ультразвуковими апаратами експертного класу, дихальними апаратами для підтримання адекватної вентиляції легень у дітей, народжених із критично низькою масою тіла. Щороку виділяються кошти на закупівлю лікарських засобів. Наступним кроком на шляху покращення медичної допомоги стане оснащення пологових будинків обладнанням для фетальної хірургії.

Учасників конференції також привітали академік НАМН України, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Геннадійович Антипкін (він наголосив на важливості

профілактики захворювань репродуктивної системи у жінок як ефективного шляху зниження загальної захворюваності у нашій країні), **президент-засновник ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Борис Михайлович Венцківський та член правління Європейської мережі інтернів та молодих лікарів акушерів-гінекологів (ENTOG) Dr. Jure Klanjscek.**

Цьогорічний пленум акушерів-гінекологів України присвячений 90-річчю від дня народження основоположника репродуктивної медицини в Україні академіка Валентина Івановича Грищенка. Перед початком пленарних засідань відбувся показ біографічного короткометражного фільму про видатного вченого, який увійшов в історію вітчизняної науки як інноватор та засновник української школи репродуктології.

Валентин Іванович Грищенко народився 27 листопада 1928 року у м. Харкові у сім'ї видатного українського лікаря акушера-гінеколога, професора Івана Івановича Грищенка. У 1951 р. В.І. Грищенко із відзнакою закінчив лікувальний факультет Харківського медичного інституту, потім вступив до клінічної ординатури відділення акушерства та гінекології Харківського науково-дослідницького інституту охорони дитинства і материнства ім. Н.К. Крупської. Педагогічна діяльність професора розпочалась у 1956 р. на кафедрі акушерства та гінекології Харківського медичного інституту, яку В.І. Грищенко у 1968 р. очолював. У 1954 р. Валентин Іванович захистив кандидатську, а у 1964 р. — докторську дисертацію. У 1979 р. В.І. Грищенко став членом-кореспондентом, а у 1988 р. — академіком Національної академії наук (НАН) України. Протягом 18 років Валентин Іванович був проректором з наукової роботи Харківського національного медичного університету, а починаючи з 1983 р. — директором Інституту проблем кріобіології та кріомедицини НАН України.

Коло наукових інтересів молодого та перспективного вченого було досить широким. Свій нелегкий, проте надзвичайно цікавий та відзначений революційними відкриттями шлях вчений розпочав із вивчення скоротливої функції матки при пологах. Частина праць вченого присвячена ролі епіфізу в регуляції фізіологічних та патологічних процесів у жіночому організмі, деяким аспектам перинатології. Та найбільш відомі в Україні та за її межами праці вченого стосуються впливу низьких температур на організм, органи, тканини, клітини та субклітинні структури, а також характеру дії різних кріопротекторів, швидкості охолодження, процесів кристалізації кріоконсервованих об'єктів.

Значним досягненням В.І. Грищенка стала організація виїзних акушерсько-реанімаційних бригад. Завдяки їх роботі істотно знизився рівень материнської смертності.

Сьогодні на базі Інституту проблем кріобіології та кріомедицини НАН України функціонує кріобанк ембріональних клітин, тканин та донорської сперми, який вперше створив в Україні В.І. Грищенко. Валентин Іванович був одним із засновників наукового напрямку біології та медицини стовбурових клітин. На кафедрі кріобіології ЮНЕСКО, яку заснував та довгий час очолював В.І. Грищенко, створена та успішно реалізується програма з розроблення методів виділення кріоконсервованих клітин і тканин, які містять стовбурові клітини та їх похідні. Під пильним керівництвом видатного вченого за допомогою біотехнологій створено сертифіковані кріоконсервовані препарати плаценти та засобів із клітин дорослого організму і культивованих клітин.

В.І. Грищенко — автор понад тисячі наукових праць, кількості авторських свідоцтв та патентів на винаходи. Валентин Іванович був редактором розділу «Акушерство та гінекологія» Великої медичної енциклопедії, членом редакційної колегії журналу «Акушерство та гінекологія», «Педіатрія, акушерство та гінекологія», головним редактором журналу «Проблеми кріобіології», членом редколегії журналу Cryobiology, Cryoletters, головою Наукового товариства з кріобіології та кріомедицини України. Професор виховав 33 доктора та 129 кандидатів медичних та біологічних наук, які продовжують розвивати вітчизняну науку. За вагомих внесок у вітчизняну та світову науку вченого відзначили низкою нагород: Державною премією УРСР,

СРСР, України в галузі науки і техніки, премією ім. В.Ф. Снегирьова АМН СРСР, премією АН України ім. О.О. Богомольця, орденом «Знак Пошани», орденом «За заслуги» III ступеня, орденом «За заслуги» II ступеня, ювілейною медаллю «За доблесну працю», золотою медаллю Польської академії медичних наук, удостоєний звання Заслуженого діяча науки і техніки України. У 2010 р. Міжнародне товариство кріобіологів нагородило академіка В.І. Грищенка почесною медаллю ім. Люїє (Basile Luquet) та удостоїло звання Стюфеллоу як одного з найкращих кріобіологів світу.

Проблемам репродукції людини Валентин Іванович присвятив 30 років життя. Він першим в Україні почав використовувати допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) — метод штучної інсеминації донорською спермою, метод екстракорпорального запліднення та інші — для лікування безпліддя. У результаті багаторічних спроб, експериментів та клінічних досліджень, які проводилися за ініціативи В.І. Грищенка, команда спеціалістів зрештою досягла довгоочікуваної цілі — у 1991 році вперше в Україні народилась дівчинка, зачаття якої відбулося *in vitro*.

Валентин Іванович створив перший у нашій країні Центр репродукції людини «Імплант» у м. Харкові, який сьогодні названий на честь свого засновника, нині — Клініка репродуктивної медицини імені академіка В.І. Грищенка.

Складно переоцінити внесок академіка В.І. Грищенка у вітчизняну та світову науку. Він заклав фундамент сучасної репродуктології, відкрив нові, на той час неймовірні та майже фантастичні, горизонти у галузі ДРТ. Своє життя видатний науковець присвятив тайнству зачаття нового життя — найбільшого дива у світі. Та не менш важливою місією Валентина Івановича було передати сучасним медикам дух самовідданого служіння справі збереження здоров'я людини та вірності високим ідеалам медичного працівника, без якого неможливий розвиток науки.



Учасники конференції вшановують пам'ять академіка В.І. Грищенка хвилиною мовчання



Найтепліші слова про видатну постать медичної науки, вимогливого до себе та колег професіонала, людину великої душі та люблячого батька висловила донька академіка, **завідувач кафедри перинатології та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Ольга Валентинівна Грищенко:** «Крім того, що Валентин Іванович був фундатором репродуктології в Україні, він був чудовим хірургом, брався за найскладніші клінічні випадки, які інші лікарі вважали безнадійними. Я висловлюю подяку від імені усіх учнів-послідовників В.І. Грищенка за те, що він зумів передати свої знання та вміння наступним поколінням, які продовжують активно працювати задля прогресу науки та медицини».



Про досягнення репродуктивної медицини в Україні у своїй вступній лекції розповів **президент Української асоціації репродуктивної медицини, завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Буковинського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олександр Михайлович Юзько.**

— Вітчизняна репродуктивна медицина своїми здобутками певною мірою завдячує вдалому старту наукової діяльності академіка В.І. Грищенка. Враховуючи негативну динаміку народжуваності в Україні, сьогодні репродуктивна медицина є, як ніколи, актуальною. Рівень народжуваності в Україні є вищим тільки порівняно з двома країнами — Польщею та Німеччиною. В інших країнах (Ізраїлі, США, Індії, Єгипті, Казахстані, Білорусі, Росії, Бразилії, Великобританії) рівень народжуваності є значно вищим. Протягом останніх років демографічна ситуація у нашій країні істотно погіршилась. За останнє десятиліття чисельність населення в Україні знизилась на 9% (у тому



Інформаційний стенд Видавничого дому «Здоров'я України»

числі жіночого населення — на 6%). Значно зменшилась і кількість пологів, тому сьогодні кожна вагітність — на вагу золота. З огляду на українські реалії ДРТ стали необхідними та незамінними. Сьогодні в Україні немає статистичних даних про кількість жінок, які завагітніли та народили дітей природним шляхом, проте ми володіємо точною інформацією про тих жінок, які відчули шаста материнства завдяки ДРТ.

Слід зауважити, що в Україні галузь ДРТ має належне законодавче забезпечення, яке представлено цілою низкою законів та наказом МОЗ України, в якому все чітко прописано. Згідно з даними Національного реєстру, починаючи з 1999 р. динаміка кількості циклів ДРТ в Україні стабільно позитивна і в середньому становить 25 тис. циклів за 1 рік. Здавалося б, цей показник є досить високим, але реальну ситуацію щодо стану репродуктивної медицини відображає кількість циклів ДРТ на 1 млн населення держави. За цим показником (470 циклів) Україна майже удвічі відстає від найближчого сусіда Австрії та у 6 разів від лідера цього рейтингу — Данії, де виконується 2726 циклів ДРТ протягом року (А.Р. Ferraretti, 2012). Клініки репродукції людини в Україні мають можливість провести величезну кількість циклів ДРТ. Проте фінансовий тягар за їх реалізацію повністю лягає на плечі пацієнток. Для покращення ситуації державі необхідно переглянути свою позицію щодо підтримки галузі лікування безпліддя за допомогою методів ДРТ.

Глобальною проблемою державного масштабу є ігнорування українцями факту безпліддя, через це статистичні дані щодо рівня безпліддя в Україні не відповідають реальній ситуації. Згідно із статистичними даними МОЗ України, кількість безплідних жінок та чоловіків становить 0,12%, у той час як у США — 13,25%. Значуща відмінність показників у різних країнах демонструє неадекватне сприйняття українцями такої серйозної медико-соціальної проблеми, як безпліддя. Та, незважаючи на низький рівень усвідомлення українцями реального стану речей, в Європейському реєстрі рівнів вагітності (%) за застосуванням ДТР у 2015 р. Україна має один із найкращих показників. За нашими даними, в Україні починаючи з 1999 р. зареєстровано 54 739 дітей, народжених у матерів після застосування ДРТ.

Якщо поринути у світову історію репродуктивної медицини, то першим та революційним досягненням стало народження у 1978 р. першої дитини «з пробірки» у природному циклі завдяки двом вченим Р. Едвардсу та Р. Стептоу, а вже у 1981 р. У. Говард та Дж. Джонс представили методику IVF (англ. *in vitro* fertilization — запліднення *in vitro*) за допомогою hMG (англ. human menopausal gonadotropin — менопаузальний гонадотропін людини).

Засновником української школи репродуктології був академік В.І. Грищенко, котрий зміг створити штучні умови, в яких відбулося запліднення. І нарешті у березні 1991 року у м. Харкові народилась дівчинка Катя — перша в Україні дитина «з пробірки». Уся наукова спільнота завдячує Валентину Івановичу, адже його інноваційні ідеї та далекоглядність дали поштовх розвитку перспективного напрямку науки — репродуктології.

На пленарних та секційних засіданнях виступи доповідачів одразу захоплювали аудиторію своїми сміливими та унікальними ідеями. Розглянуті у рамках конференції проблеми є актуальними як для лікарів-практиків, так і для авторитетних науковців. А запрошені гості з провідних європейських клінік продемонстрували новітні досягнення та прогресивні методики лікування гінекологічної патології.

Після інтенсивної роботи учасники конференції, доповідачі та іноземні гості були запрошені на дружню вечерю, під час якої мали змогу поспілкуватися, обговорити прослухані виступи, обмінятися враженнями та насолодитися захопливою культурною та музичною програмою.

Підготувала Ілона Цюпа



З вітальним словом до учасників конференції звертається академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Ю.Г. Антипкін

Агонисты дофамина: 6 мифов о лечении гиперпролактинемии

Анализируя вопросы, наиболее часто задаваемые при обсуждениях докладов в рамках различных научно-практических мероприятий, несложно понять, что множество современных практикующих акушеров-гинекологов при ведении пациенток с гиперпролактинемией часто сталкиваются с рядом проблем. Эти проблемы преимущественно связаны с неоднозначным отношением к назначению агонистов дофамина, начиная от сомнений в целесообразности их применения и заканчивая длительностью курса лечения.

Наша редакция решила определить наиболее распространенные мифы о применении агонистов дофамина в лечении гиперпролактинемии и развеять их. Для этого мы обратились за помощью к старшему научному сотруднику отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», кандидату медицинских наук Ольге Алексеевне Ефименко.

? Ольга Алексеевна, расскажите, пожалуйста, следует ли предпринимать какие-либо действия при наличии характерных для гиперпролактинемии симптомов (нарушение менструального цикла, бесплодие, мастопатия и т.п.) в случае нормального уровня пролактина? Стоит ли снижать концентрацию данного гормона?

– В случаях когда уровень пролактина находится в пределах нормы (около 5-25 нг/мл), причина указанных нарушений может заключаться в другом, и не связана с нарушением гормонального фона. Назначать агонисты дофамина – группу препаратов, снижающих концентрацию пролактина, – в соответствии

с инструкцией для их применения, стоит если только показатель превышает норму. В целом определение уровня пролактина и подтверждение или исключение диагноза гиперпролактинемии сегодня является довольно простой задачей, поскольку данная методика не требует больших затрат времени и средств.

? О каких методиках выявления уровня пролактина идет речь?

– Наиболее распространенным, простым и надежным методом определения уровня пролактина в сыворотке крови на сегодняшний день является радиоиммунный анализ, применяющийся в большинстве современных лабораторий и клиник. Для этого у пациентки в любой день менструального цикла натошак производится забор крови из вены, в которой при помощи специальных анализаторов и измеряется концентрация пролактина.

? Что такое hook-effect, как часто с этим можно столкнуться в клинической практике и как его избежать?

- Феномен hook-effect представляет собой не что иное, как артефакт

в методике определения уровня пролактина и некоторых других пептидных гормонов. При анализе данные указывают на незначительное повышение концентрации гормона или его нормальный уровень при очень высоких истинных значениях. Механизм возникновения этого явления можно вкратце описать на примере умеренного повышения уровня пролактина при значительных размерах опухоли (макропролактиномы). Так, вследствие сдавливания ножки гипофиза объемным новообразованием sellarной области можно получить ложноотрицательный результат. Кроме того, не стоит забывать, что причиной таких противоречий может также являться несовершенство лабораторной диагностики, в том числе и ошибки в технике выполнения анализа.

Хочу обратить внимание: в своей клинической практике врач гинеколог-эндокринолог может ни разу не столкнуться с данным феноменом из-за крайне низкой его распространенности. Однако это не значит, что к этому не нужно быть готовым! При малейших сомнениях в корректности полученного при анализе результата, как это может случиться при наличии аденомы гипофиза большого размера, рекомендуется последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных выводов.

❓ Если повышение уровня пролактина было подтверждено, как можно интерпретировать результаты анализа?

– Все зависит от уровня пролактина, насколько выраженной является гиперпролактинемия. Если концентрация пролактина соответствует ≤ 250 нг/мл, то в данном случае речь идет о функциональной гиперпролактинемии. При этом, как правило, опухолевые новообразования не определяются. В случае концентрации пролактина 250-500 нг/мл следует учитывать возможность наличия у пациентки микропролактиномы. Соответственно, при повышении уровня пролактина выше 500 нг/мл необходимо применить визуализационные методы диагностики, так как в данном случае существует высокая вероятность того, что у пациентки будет обнаружена макропролактинома.

 Возвращаясь к вопросу о терапевтических тактиках в отношении снижения уровня пролактина, расскажите, пожалуйста, насколько рациональным является назначение агонистов дофамина и есть ли особые рекомендации по их использованию?

– Практически при любом повышении уровня пролактина, особенно когда показатели превышают 80 нг/мл, золотым стандартом лечения, в соответствии с Национальным консенсусом по ведению пациентов с гиперпролактинемией, является назначение агонистов дофамина, таких как каберголин или бромокриптин, либо растительных препаратов дофаминергического действия. При этом



О.А. Ефименко

каберголин (Достинекс) является препаратом первой линии как наиболее эффективное средство в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли гипофиза. Курс лечения должен основываться на назначении минимально эффективных доз (1 таблетка Достинекс = 0,5 мг каберголина) в соответствии с рекомендованным режимом приема (1 таблетка однократно или 1/2 таблетки 2 р/неделю).

Через месяц после окончания курса лечения определяют уровень пролактина. Если он находится в пределах нормы, то курс лечения каберголином в такой же дозе и кратности приема должен быть продолжен как минимум до 6 мес.

 Существуют опасения, что терапия каберголином (Достинекс) является симптоматической и после прекращения его приема концентрация пролактина сразу возвращается к повышенным показателям. Так ли это?

— Одна из главных ошибок в применении препарата Достинекс заключается в том, что при приеме этого лекарственного средства уровень пролактина нормализуется в краткие сроки, но требует постоянного контроля в соответствии с вышеуказанным курсом лечения. Тем не менее большинство клиницистов после одноразового достижения нормальной концентрации пролактина отменяют его прием, соответственно, уже в скором времени уровень пролактина возвращается к исходным показателям (ошибка № 1).

Еще одним заблуждением является утверждение, что чем выше уровень пролактина, тем выше должна быть стартовая доза препарата (ошибка № 2). Основываясь на рекомендациях Национального консенсуса, сколь высоким ни был бы уровень пролактина, начинать прием агонистов дофамина следует с минимально эффективных доз. Дозу можно повышать в зависимости от переносимости препарата. При этом концентрацию пролактина следует контролировать каждые 4 недели с титрованием дозы препарата для достижения минимальной эффективной дозы.

О каких еще ошибочных мнениях относительно применения препарата Достинекс в клинике гиперпролактинемии следует знать?

– Сегодня распространен миф о том, что у пациенток с гиперпролактинемией, проходящих курс терапии препаратом Достинекс, осуществление репродуктивных планов является невозможным (ошибка № 3). Категорически не согласна! При бесплодии, обусловленном гиперпролактинемией, наступление беременности на фоне приема препарата



Достинекс не только возможно, но, по сути, является основной целью терапии. Что же касается вероятности развития гипопролактинемии на фоне приема препарата Достинекс, то, исходя из личного опыта и данных многих международных исследований, теоретически развитие данного эффекта возможно, однако на практике почти никогда не встречается. Тем не менее в отношении нарушений уровня пролактина всегда следует быть начеку, и в дополнение к первому определению его уровня через 1 мес после начала терапии препаратом Достинекс я бы рекомендовала проводить повторные анализы 1 раз в 2 мес.

Пролактин является физиологическим гормоном. Зачем так часто проводить измерение его уровня и какие могут быть рекомендации к диагностике?

— Пролактин — это один из самых важных гормонов, который принимает участие в целом ряде процессов жизнедеятельности. Ему свойственны около 80 различных биологических эффектов и свыше 300 биологических функций. Пролактин принимает участие не только в процессах лактации, но и в регуляции секреции инсулина, синтеза прогестерона и поддержания нормального менструального цикла.

Пролактин опосредованно осуществляет регуляцию репродуктивной системы. Именно поэтому в ряде случаев (нарушение менструального цикла, мастопатия, бесплодие и т.п.) определение уровня пролактина является первоочередным и наиболее целесообразным решением. Безусловно, при указанных состояниях нарушение уровня секреции пролактина не всегда является основной их причиной, однако исключение гиперпролактинемии посредством такого быстрого, легкого и экономически выгодного метода, как радиоиммунный анализ, позволит значительно упростить дальнейшую диагностику.

К примеру, мастопатия является состоянием, которое не всегда обусловлено гиперпролактинемией, поэтому для исключения или подтверждения возможных нарушений секреции пролактина достаточно единожды определить его уровень. В приказе Министерства здравоохранения Украины «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи в Украине» от 05.07.2011 № 417 для подтверждения диагноза «мастопатия» рекомендовано двукратное определение уровня пролактина, в то время как во всем мире практикуется методика однократного определения. Тем не менее даже с учетом, что в 90% случаев будет достаточно однократного измерения, я рекомендовала бы при наличии сомнений в истинности результатов проводить повторное определение уровня пролактина.

Насколько необходимой является медикаментозная терапия агонистами дофамина при мастопатии? Какова вероятность возникновения новообразований при отсутствии лечения?

— Действительно, как и указано в литературных источниках, пролактин играет ключевую роль в патогенезе гиперпролиферативных процессов (молочная железа является органом-мишенью для пролактина). В современной литературе также приводятся данные, что практически у 50% пациенток с гиперпролактинемией отмечаются гиперпластические процессы в молочной железе. Тем не менее риск развития гиперпролиферативных процессов

и малигнизации, как правило, нарастает при высоком уровне пролактина, именно тогда, когда назначение агонистов дофамина (Достинекс) является целесообразным.

Ольга Алексеевна, как Вы считаете, какие еще заблуждения могут встречаться при назначении агонистов дофамина?

— Достинекс — это гормон (ошибка № 4). Безусловно, это неправда, Достинекс является агонистом дофамина (производное спорыньи), по сути, активной молекулой, способной регулировать гормональный фон, в частности корректировать нарушения баланса пролактина.

Лечение объемных опухолевых процессов в гипофизе возможно только хирургически и медикаментозная терапия исключена (ошибка № 5). В случае наличия опухоли, как микро-, так и макропролактиномы, первым этапом и золотым стандартом в лечении является назначение каберголина. Хирургическое лечение следует рассматривать лишь в том случае, если медикаментозная терапия не принесла результата. Следует также отметить, что даже после проведения оперативного вмешательства с целью удаления опухоли гипофиза назначение агонистов дофамина, в частности каберголина, является крайне необходимым для предотвращения развития рецидивов.

Недоступность лечения агонистами дофамина из-за высокой стоимости (ошибка № 6). Высокая терапевтическая эффективность и режим приема препарата Достинекс позволяют принимать его достаточно редким курсом (1/2-2 таблетки 2 р/неделю). Соответственно, полный курс лечения не является настолько затратным, как это может показаться на первый взгляд. Препарат выпускается в двух упаковках (по 2 и 8 таблеток).

Резюмируя полученные в беседе с Ольгой Алексеевной Ефименко сведения, следует развеять наиболее распространенные мифы о применении агонистов дофамина — каберголина (Достинекс) в лечении гиперпролактинемии.

✓ Достинекс не является гормоном, хотя способен положительно влиять на гормональный фон, нормализуя уровень пролактина.

✓ Прекращать прием агонистов дофамина при однократном достижении нормального уровня пролактина нельзя. Необходимо проводить полный курс лечения в течение 6 мес с учетом постоянного контроля концентрации пролактина у пациентки.

✓ Каким высоким ни был бы уровень пролактина, начинать прием препарата Достинекс следует с минимально эффективных доз.

✓ Назначение агонистов дофамина патогенетически обосновано при мастопатии с повышенным уровнем пролактина.

✓ Каберголин является золотым стандартом и препаратом выбора при пролактиномах гипофиза.

✓ Медикаментозная терапия гиперпролактинемии требует настойчивости и терпения, однако дает широкие возможности в коррекции гормонального гомеостаза и восстановления фертильности.

Подготовил **Антон Вовчек**

Статья напечатана при поддержке Представительства «Пфайзер Экспорт Би. Ви.» в Украине

PP-DOS-UKR-0009

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

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 — 375 грн
- на 6 місяців — 750 грн
- на 12 місяців — 1500 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/п 26000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс — **89326**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 340 грн,

на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс — **37635**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 340 грн,

на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс — **37634**

Періодичність виходу — 5 разів на рік

Вартість передплати на рік — 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс — **37638**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 340 грн,

на півріччя — 170 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 — 340 грн,

на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс — **37639**

Періодичність виходу — 6 разів на рік

Вартість передплати на рік — 510 грн,

на півріччя — 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс — **37633**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 340 грн,

на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс — **37631**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 340 грн,

на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс — **49561**

Періодичність виходу — 4 рази на рік

Вартість передплати на рік — 340 грн,

на півріччя — 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс — **86683**

Періодичність виходу — 3 рази на рік

Вартість передплати на рік — 225 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/п 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

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

Школа жіночого здоров'я «Акушерство. Невиношування вагітності»

5-6 жовтня у м. Києві розпочала роботу друга частина науково-практичного модуля Школи жіночого здоров'я – «Акушерство. Невиношування вагітності». Школа жіночого здоров'я уже набула статусу традиційної зустрічі кращих спеціалістів у галузі акушерства та гінекології, потужної платформи обміну практичним досвідом, обговорення прогресивних тенденцій в акушерстві та гінекології, нових міжнародних рекомендацій. Науковими керівниками заходу були заступник директора ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук і завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Володимир Ісаакович Медведь.

Характерною ознакою Школи жіночого здоров'я стала участь у ній, окрім акушерів-гінекологів, кращих вітчизняних експертів – спеціалістів із суміжних галузей медицини. Зокрема, на заході були присутні член правління Української асоціації репродуктивної медицини, доктор медичних наук, професор Олександр Михайлович Феськов; директор Клініки репродуктивної медицини ім. академіка В.І. Грищенко, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Микола Григорович Грищенко; професор кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Галина Анатоліївна Анохіна; професор кафедри променевої діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти Інеса Миколаївна Сафонова; член правління Асоціації неонатологів України, професор кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Дмитро Олександрович Добрянський та ін. Крім вітчизняних експертів, знайомих в Україні та за її межами, в рамках науково-практичного модуля свої доповіді представили й іноземні гості – професори Asher Bashiri (Ізраїль) та Kris Porre (Бельгія).

Проведення науково-практичної конференції «Школа жіночого здоров'я «Акушерство. Невиношування вагітності» збіглося із важливим для кожного спікера й учасника святом – Всесвітнім днем учителя. Для того щоб залишатися професіоналом, кожен лікар зобов'язаний постійно вдосконалювати свої практичні навички, здобувати нові знання. Усіма досягненнями, кожним врятованим життям лікарі завдячують насамперед своїм наставникам: шкільним учителям та університетським викладачам, які спрямували молодий потенціал у правильне русло, медичним та науковим наставникам, разом із якими відточувалася майстерність спеціаліста, та тим видатним ученим, чий науковий праці стали настільними книгами юних та уже досвідчених медиків. Тому перед початком роботи конференції хвилююче мовчання вшанували пам'ять видатних постатей українського акушерства та гінекології, котрих уже немає серед нас.

Із вітальним словом перед учасниками заходу виступив професор Володимир Ісаакович Медведь.

За підтримки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», зокрема за ініціативи члена-кореспондента НАМН України, професора Т.Ф. Татарчук, щорічно проводяться семінари та конференції, присвячені темі вагітності високого ризику. Невиношування вагітності – це актуальна проблема сучасного акушерства. За ініціативи Європейського фонду з догляду за новонародженими (European Foundation for the Care of Newborn Infants) 17 листопада визнано Міжнародним днем недоношених дітей. Саме в цей день до невиншування вагітності як до глобальної проблеми людства привертають увагу не тільки медичної спільноти, а й усього суспільства.

Згідно зі статистичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я за 2010 р., у світі передчасно народжуються 15 млн дітей, що у середньому становить 7,5% пологів (6,2-11,9%). Ці 7,5% пологів зумовлюють 69-83% перинатальних втрат. Щороку у світі помирає понад 1 млн недоношених малюків. У недоношених дітей, які вижили, ймовірність розвитку захворювань (у тому

числі інвалідизуючих) у 10 разів вища, а ризик дворазової госпіталізації протягом першого року життя досягає 95%.

Так, від хвороби гіалінових мембран на 2-му дні життя помер недоношений син президента США Джона Кеннеді – Патрік Кеннеді. Він народився 7 серпня 1963 р. на 35-му тижні вагітності з масою тіла 2110 г. Незважаючи на те, що це сталося в одній із найрозвинутіших країн світу в авторитетній і заможній сім'ї, врятувати малюка не вдалося.

Згідно з результатами дослідження, у якому вивчали частоту летальних випадків і рівень захворюваності серед недоношених дітей (n=4446), прослідковується чітка кореляція цих показників із терміном народження дитини. Так, при народженні дитини на 22-му тижні вагітності показник летальності становив 95%, захворюваності – 98%; на 23-му тижні частота летальних випадків знижувалася до 74%, а рівень захворюваності – до 84%; на 24-му тижні вагітності летальність становила 44%, захворюваність – 57%; на 25-му тижні вагітності – 22 і 38% відповідно (J.E. Tyson, 2008).

При обговоренні теми недоношеності варто зупинитися на фінансовому аспекті проблеми. Безумовно, ціну здоров'я дитини виміряти неможливо. Проте американські колеги порівняли вартість термінових і передчасних пологів. Виявилось, що фінансові витрати у першому випадку є у 10 разів меншими.



Отже, наведені статистичні дані із різних джерел обґрунтовують високу актуальність проблеми невиншування вагітності, що передбачає розроблення та широке впровадження ефективних методів профілактики передчасного народження дітей. Сьогодні до втручання щодо запобігання невиншуванню вагітності із доведеною ефективністю належать припинення куріння, лікування препаратом прогестерону і цервікальний серкляж (таргетна інтервенція), зменшення кількості перенесень кількох ембріонів при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій, зменшення кількості індукцій пологів за немедичними показаннями, скринінг і лікування вагінальних інфекцій (Chang et al., 2013).

Для кращого сприйняття інформації науково-практичний модуль «Акушерство. Невиношування вагітності» був розділений на 4 блоки, кожен із яких присвячувався основним аспектам проблеми. Перший блок стосувався предикції передчасних пологів, а саме – лабораторним та інструментальним маркерам, ключовим факторам ризику та ролі генетичних чинників ризику невиншування вагітності. Другий блок наукового модуля присвячувався запобігання патологічним станам, асоційованим із невиншуванням вагітності, та їх лікуванню. Спікери детально висвітлювали значення застосування прогестинів як таргетного втручання для запобігання невиншуванню вагітності, накладення шва на шийку матки та цервікального пессарія, можливості токолізу. Запрошені експерти з різних медичних галузей у рамках третього та четвертого блоків модуля обговорювали особливі клінічні умови невиншування вагітності: допоміжні репродуктивні технології, анемія, інфекції, які передаються статевим шляхом, дисфункція щитоподібної залози.

Уже традиційним форматом обговорення актуальних питань діагностики й лікування акушерської та гінекологічної патології у рамках Школи жіночого здоров'я є клінічні дуети. Погляди різних спеціалістів на одну і ту саму проблему розширюють межі її сприйняття, відкривають інші сторони та нові можливості діагностики, лікування та профілактики. Міждисциплінарний підхід стає все



актуальнішим напрямом у медицині, він дає можливість налагодити тісний взаємозв'язок між фахівцями і забезпечити індивідуальний підхід до ведення кожної пацієнтки.

Про лабораторні предиктори невиншування вагітності у форматі клініко-лабораторного консиліуму говорили професор Тетяна Феофанівна Татарчук і керівник клінічного напрямку лабораторії «Сінево» Ольга Василівна Рикова. Т.Ф. Татарчук наголосила на тому, що згідно з рекомендаціями Американської асоціації репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) за 2013 р., звичне невиншування вагітності є патологією, що відрізняється від безпліддя і характеризується втратою двох клінічних (підтверджених за допомогою ультразвукового чи гістологічного дослідження) вагітностей. У рекомендаціях Європейської асоціації репродуктології людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) за 2018 р. зазначено, що втрата вагітності – це спонтанна загибель плода до того, як він стане життєздатним. Це поняття включає всі випадки загибелі плода від зачаття до 24-го тижня вагітності. У зв'язку із тим, що проблема невиншування вагітності досягла великих масштабів, у рекомендаціях ESHRE (2018) йдеться про потребу зміни поведінки щодо здоров'я. Перший пункт цих рекомендацій передбачає обізнаність жінок щодо рівня і факторів ризику втрати вагітності у різні вікові періоди (найнижчим є ризик втрати вагітності у 20-35 років, після 40 років він різко зростає). Стрес також спричиняє ризик втрати вагітності. Проте пари повинні бути проінформовані про відсутність на сьогодні переконливих доказів того, що стрес є прямою причиною втрати вагітності.

Сьогодні відома велика кількість причин невиншування вагітності. Раннє виявлення предиктивних маркерів цих патологічних станів дозволить провести їх прицільну корекцію та запобігти передчасним пологам. О.В. Рикова детально зупинилась на діагностиці антифосфоліпідного синдрому, дисфункції щитоподібної залози, генетичних аномалій, імунологічних, метаболічних та ендокринних розладів, інфекційних захворювань.

Остаточна тактика ведення, обстеження та лікування має ґрунтуватися на всіх відомих факторах підвищення ризику невиншування вагітності, враховувати вік жінки та її партнера, особистий і сімейний анамнез, емоційний стан пари, а також технічні та фінансові можливості. Незважаючи на наявні сучасні методи діагностики, більш ніж у половині випадків істинну причину патології встановити не вдається, що зумовлює потребу постійного пошуку нових методів дослідження та лікування.

Про повторну втрату вагітності та сучасні підходи до лікування пацієнток із такою патологією відповідно до нових міжнародних рекомендацій і протоколів розповів професор Asher Bashiri (Ізраїль). У своїй доповіді іноземний спікер акцентував увагу на останніх рекомендаціях ESHRE (2018), зокрема на діагностичних аспектах предикторів звичного невиншування вагітності та методах його лікування.

Таким чином, одним із важливих питань сучасного акушерства є вагітність високого ризику. Ця тема об'єднує великий перелік патологічних станів, тому у рамках науково-практичного модуля обговорювалася проблема невиншування вагітності як одна з найбільш наболілих проблем сучасності. Значне підвищення частоти передчасних пологів зумовлене зміною способу життя сучасної жінки: підвищення соціальної, політичної ролі в суспільстві, контролювана фертильність, внаслідок чого збільшується кількість пологів у пізньому віці, стрес, куріння, «нездоровий» спосіб життя, обтяжений сімейний анамнез тощо. У зв'язку зі збільшенням впливу негативних факторів на організм жінки акушерам-гінекологам необхідно зосередити увагу на методах, які б мінімізували дію цих чинників та їх наслідки для здоров'я матері та майбутніх поколінь. Однією з важливих умов запобігання невиншуванню вагітності є інформованість з цього приводу жінки та її партнера.

Підготувала Ілона Цюпа



Основні аспекти репродуктивного здоров'я жінки: вітамін D

Сьогодні якість надання кваліфікованої медичної допомоги та результати лікування в акушерсько-гінекологічній практиці певною мірою залежать від лікаря-ендокринолога. Зважаючи на основні особливості організму вагітних або жінок, які планують вагітність, особливо з гінекологічною патологією, перед початком лікування дуже важливо оцінити їх стан, зокрема можливу наявність у них метаболічних порушень. Саме на підготовчому етапі необхідною є тісна співпраця між лікарем акушером-гінекологом та ендокринологом. З огляду на актуальність проблеми метаболічних порушень насамперед слід звернути увагу на дефіцитні стани у жінок. Висвітлення цієї складної теми розпочнемо з недостатності вітаміну D.



Для більш детального розгляду цього питання пропонуємо нашим читачам ознайомитися з експертною думкою члена-кореспондента НАМН України, президента ВГО «Асоціація гінекологів-ендокринологів України», заступника директора з наукової роботи, завідувача відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктора медичних наук, професора Тетяни Феофанівни Татарчук.

— Ще у 2003 р. уведено Нобелівську премію за впровадження фітотерапевтичних тактик у стандартні підходи до профілактики порушень опорно-рухового апарату (рахіту) на тлі дефіциту вітаміну D. У 50-х рр. XX ст. визначили більшість ефектів вітаміну D (протидіабетичний, антипроліферативний, імуномодулювальний, нормоглікемічний, антидепресантний, гіполітичний, гіпотензивний та ін.) на різні фізіологічні процеси у людському організмі. Незважаючи на це, донедавна дефіцит вітаміну D пов'язували тільки з порушеннями опорно-рухового апарату (рахітом, остеопорозом та ін.), а не із серйозною ендокринною патологією. І лише з 2000 року після того, як встановили його нейростероїдну, нейропротективну, нейротропну функції та отримали нові дані у результаті досліджень із вивчення специфічних рецепторів, розпочалася «нескелетна» ера використання вітаміну D.

Слід зазначити, що рецептори до нього знаходяться у 38 органах, у тому числі в усіх тканинах репродуктивних органів, а саме: в ендометрії, міометрії, яєчниках та цервікальному каналі. Цей вітамін бере участь у синтезі ключових статевих гормонів (13% прогестерону, 9% естрадіолу та 21% естрогену). Саме тому у клінічній практиці лікаря-гінеколога дуже часто трапляються випадки, коли у пацієнток у періоді перименопаузи після нормалізації рівня вітаміну D відновлюється менструальний цикл.

У сучасному розумінні вітамін D — це гормон, адже до його основних функцій у організмі належить регуляція понад 2000 генів (приблизно 1/6 частина людського геному). У свою чергу, вітамін D-дефіцитні стани слід розглядати як гормональне порушення, яке потребує замісної терапії, тобто призначення засобів, які містять у своєму складі вітамін D у вигляді ергокальциферолу (вітаміну D₂) чи холекальциферолу (вітаміну D₃). Необхідність прийому таких засобів зумовлена низкою факторів, які перешкоджають відновленню нормального рівня вітаміну D природним шляхом.

Насамперед розвінчаємо найбільш поширені міфи щодо синтезу вітаміну D у людському організмі. Як відомо, одним з основних чинників, які стимулюють його продукцію, є сонячне світло. В Україні світлові хвилі сонця мають необхідну довжину, за якої підвищується синтез вітаміну D у шкірі, тільки у літній період з 10:00 до 14:00 год, тобто коли сонце знаходиться у зеніті (коли довжина вашої тіні не перевищує вашого зросту). Однак саме у цей час перебувати на сонці не тільки не рекомендовано, а й може бути небезпечно. Крім цього, слід враховувати такі стримувальні фактори, як міський смог, засоби для захисту шкіри від ультрафіолетового випромінювання (креми, спреї, олії тощо). Що стосується міського населення, то у цей проміжок часу більшість людей перебувають на робочому місці у закритому приміщенні.

Другий міф полягає в тому, що повноцінне відновлення рівня вітаміну D в організмі забезпечує його надходження з їжею (печінка тріски, лосось, яєчний жовток, коров'яче молоко, сир тощо). Безперечно, доповнення раціону харчування їжею, збагаченою вітамінами та мінералами, — це раціональний підхід для збереження та покращення стану здоров'я. Однак із продуктами харчування надходить не більше 30% від фізіологічної потреби у вітаміні D, і для забезпечення його добової норми об'єм вживаної їжі має значно перевищувати звичайний, що може бути шкідливим як для шлунково-кишкового тракту, так і для організму загалом. Таким чином, жодний із вказаних способів нормалізації рівня вітаміну D не здатний задовольнити фізіологічну потребу (100 МО — для дорослих, 400 МО — для дітей, 1000 МО — для вагітних), але вони є необхідними складовими комплексу засобів для підтримання його нормального рівня.

У світі дефіцит вітаміну D — дуже поширена проблема, і навіть має характер пандемії. Так, в Європі кількість населення, яке має недостатність вітаміну D, становить приблизно 57%. Водночас в Україні цей показник сягає 81,8%. До основної групи ризику належать діти, особи похилого віку, а також ті, хто мало перебуває на сонці, тобто більшість сучасних українців. Що стосується українських жінок усіх вікових категорій, то лише у 6,1% із них відзначається нормальний рівень вітаміну D (Ю.І. Комісаренко, 2013; В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, 2013; В.В. Поворознюк, 2014).

Забезпечення постійної концентрації вітаміну D у крові у межах 30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л) дозволяє знизити ризик розвитку низки серйозних патологічних станів. Ще у 2015 р. дефіцит вітаміну D внесено до переліку факторів, які підвищують ризик онкопатології, зокрема раку грудної залози. Окрім цього, недостатність цього вітаміну асоційована з порушенням статевого дозрівання, що призводить до настання раннього менархе у дівчат, а також із ожирінням у дітей, яке є одним із основних факторів ризику аномально раннього статевого дозрівання. У жінок значний дефіцит вітаміну D може спричиняти тяжкі порушення репродуктивного здоров'я, а саме: синдром полікістозу яєчників (СПКЯ), лейоміому матки, прееклампсію, а у вагітних може спровокувати розвиток гестаційного діабету та передчасні пологи.

Основним діагностичним критерієм дефіциту вітаміну D є його рівень у крові:

- до 20 нг/мл (59 нмоль/л) — дефіцит;
- 20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л) — субоптимальний рівень;
- 30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л) — норма;
- 50-100 нг/мл (125-250 нмоль/л) — високий рівень;
- >100 нг/мл (125-250 нмоль/л) — небезпечний рівень.

Оскільки вітамін D бере участь у синтезі структурних білків епітелію, його недостатність може призводити до десквамації епітелію і, як наслідок, до розвитку вагініту. З цієї причини, а також завдяки властивостям вітаміну D відновлювати та підтримувати баланс нормальної мікрофлори його дефіцит слід розглядати як незалежний фактор ризику розвитку бактеріального вагінозу, зокрема у вагітних.

У гінекологічній практиці найбільш поширеними патологічними станами, асоційованими з дефіцитом вітаміну D, є передчасне виснаження яєчників, ожиріння, дисфункція жирової тканини та інсулінорезистентність на тлі СПКЯ. Слід зазначити, що у 2016 р. Європейське товариство кардіологів (ESC) включило СПКЯ та прееклампсію до переліку основних факторів ризику розвитку кардіоваскулярних порушень, що

призводять до значного підвищення показників захворюваності та смертності серед жіночого населення.

Дані систематичного огляду 2013 року підтверджують зворотній зв'язок рівнів вітаміну D у сироватці крові та показників інсулінорезистентності у пацієнток зі СПКЯ. З'ясовано, що прийом вітаміну D і кальцію протягом 3 міс сприяє зниженню сироваткових рівнів загального тестостерону та андростендіону, а також нормалізації менструальної функції. У жінок із безпліддям на тлі СПКЯ у результаті лікування метформіном у поєднанні з кальцієм та вітаміном D збільшується кількість домінуючих фолікулів порівняно з тими жінками, котрі отримували метформін та плацебо, а частота овуляцій при застосуванні кломіфену цитрату є нижчою у пацієнток із гіповітамінозом (B. Rashidi, F. Haghollahi, M. Shariat 2009; F. Ranizad, A. Mahban, T. Mahmoudi, 2011; M. Grundmann, F. von Versen-Höynck, 2011).

Згідно з практичними рекомендаціями з надходження вітаміну D та корекції його дефіциту, у Центральній Європі діти та підлітки віком 1-18 років мають отримувати 600-1000 МО вітаміну D на добу (15-25 мкг/добу), дорослі та особи похилого віку — 800-2000 МО (20-50 мкг/добу), літні люди (65 років і старше) — додатково 800-2000 МО (20-50 мкг/добу) протягом усього року у зв'язку зі зниженням синтезу вітаміну D у шкірі (P. Pludowsky, 2013). Слід зазначити, що жінки, які планують вагітність, мають розпочати/продовжити

додатковий прийом засобів вітаміну D відповідно до рекомендацій для дорослих. Адекватне надходження вітаміну D в організм необхідно забезпечити до настання вагітності, а призначати його у дозі 1500-2000 МО на добу (37,5-50 мкг/добу) слід починаючи принаймні з II триместру вагітності. Акушери-гінекологи мають розглядати призначення засобів вітаміну D вагітним незабаром після підтвердження вагітності. За можливості періодично потрібно здійснювати моніторинг концентрації вітаміну D у сироватці крові для визначення досягнення оптимального рівня та ефективності додаткового прийому вітаміну D.

Таким чином, забезпечення нормального рівня вітаміну D в організмі дозволяє запобігти багатьом серйозним порушенням, є запорукою здоров'я жінки та збереження її репродуктивної функції. Незважаючи на велику кількість способів підтримання нормального рівня вітаміну D, забезпечити необхідне його надходження природним шляхом, особливо у сучасних умовах (тривале перебування у закритому приміщенні, недотримання повноцінного раціону харчування, ненормований робочий день тощо), не тільки складно, а й у більшості випадків неможливо. Саме тому у багатьох європейських країнах особливу увагу приділяють використанню засобів, які містять у своєму складі вітамін D у стандартизованих дозах. Одним із таких засобів, представлених на фармацевтичному ринку України, є продукт компанії «Юніфарм Інк.» (США) — Детрімакс®. Одна капсула засобу містить 25 мг та 50 мг холекальциферолу (вітаміну D₃) (1000 МО та 2000 МО відповідно), розчиненого у сафлоровій олії, що покращує його засвоєння.

Підготував **Антон Вовчек**



ДЕТРИМАКС®

ЕНЕРГІЯ СОНЦЯ У КОЖНІЙ КАПСУЛІ!

вітамін D₃
для дорослих

Нова форма
2000 МО

розчинений у
сафлоровій олії

- ДОПОМАГАЄ ВІДНОВЛЕННЮ ТА ЗМІЦНЕННЮ ІМУНІТЕТУ
- СПРИЯЄ ЗМЕНШЕННЮ СИМПТОМІВ ДЕПРЕСІЇ, АПАТІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ^{1,2}
- РЕГУЛЮЄ КАЛЬЦІЙ - ФОСФОРНИЙ ОБМІН

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ DETRIMAX.COM.UA

1. Speeding S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. Nutrients. 2014 Apr 11;6(4):1501-18. doi: 10.3390/nut6041501.
2. Thomas L, Al-Anazi F. Sun Exposure and Behavioral Activation for Hypovitaminosis D and Depression: A Controlled Pilot Study. Community Ment Health J. 2017 Nov 21; doi: 10.1007/s10997-017-0209-5.
Інформація призначена виключно для спеціалістів сфери опіки про здоров'я.
Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Детрімакс, капсули масою 100 мг (60 або 120 капсул у флаконі). Склад (на 1 капсулу): холекальциферол 25 мкг (вітамін D₃ 1000 МО); допоміжні речовини: масло сафлорове, обліпихи, желатин, гідроксид, вода. Для отримання детальної інформації рекомендується ознайомитися з інформаційною листівкою та токсичним маркуванням.
Виробник: Юніфарм, Інк., (Unipharm, Inc.), США. Адреса представництва в Україні: м. Київ, вул. Пилипенка, 13, 44/31, тел. +38 044 594 70 00. 2-86-03MAX-0218

UNIPHARM

Т.Ф. Татарчук, член-корреспондент НАМН України, д. мед. н., професор, Н.Ф. Захаренко, д. мед. н., І.П. Манояк, відділення ендокринної гінекології, ГУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка Е.М. Лукьянкової НАМН України», г. Київ

Особенности предменструального синдрома у женщин с эндометриозом: варианты терапевтических подходов

Актуальной проблемой в гинекологии является предменструальный синдром (ПМС), характеризующийся физическими и психоэмоциональными проявлениями, которые нарушают соматическое и психическое состояние женщин, приводят к снижению их работоспособности, усложняют коммуникацию в профессиональных и личных отношениях, а со временем создают условия для нервно-психической дезадаптации. ПМС относится к широко распространенным (отмечается у 20-80% женщин репродуктивного возраста, у 5-10% пациенток – в тяжелой форме), но наименее изученным состояниям [7]. Согласно последним данным, ПМС можно рассматривать как функциональное расстройство центральной нервной системы (ЦНС) вследствие действия неблагоприятных внешних факторов на фоне врожденной или приобретенной лабильности гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы [1].



Т.Ф. Татарчук



Н.Ф. Захаренко

ПМС представляет собой многогранный симптомокомплекс, включающий более 150 симптомов и проявляющийся нервно-психическими, вегетососудистыми и обменно-эндокринными нарушениями в лютеиновую фазу менструального цикла.

В возникновении ПМС определенную роль играют личностные факторы, факторы внешней среды и преморбидный фон. По мнению некоторых исследователей, в возрасте до 29 лет ПМС наблюдается у 20% женщин, 30-39 лет – у 47% и в 40-50 лет у 55% женщин [2]. По данным некоторых авторов, ПМС фиксируют у 28,8% практически здоровых женщин [2]. По данным С.М. Шардина, ПМС встречается у 92% женщин с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и 72,4% – с сахарным диабетом. Часто наблюдается ПМС у женщин с психическими заболеваниями: при маниакально-депрессивном психозе – у 86,4% пациенток, при психопатиях – у 68,3%, при неврозах – у 81,4%, при алкоголизме – у 72,2%; он встречается у 41,5% больных с пороками сердца. ПМС имеет место у 95% пациенток с генитальным эндометриозом, и его лечение наряду с купированием симптомов эндометриоза приобретает особое значение [2, 3, 6, 7].

Клинические проявления эндометриоза, как правило, характеризуются различной степенью выраженности болевых ощущений, зачастую трансформирующихся в хроническую тазовую боль. При этом хроническая патологическая болевая импульсация обеспечивает высокий уровень невротизации больных, влечет за собой особенности поведения и изменения личности, формирует условия для развития депрессивных состояний и астенизации [5, 7, 8]. Таким образом, само наличие эндометриоза уже формирует предпосылки для развития различных клинических проявлений ПМС.

Согласно гормональной теории, ПМС – следствие относительной или абсолютной гиперэстрогении в лютеиновой фазе цикла, что является абсолютно характерным для женщин с эндометриозом. Повышение уровня эстрогенов в сыворотке крови вызывает задержку натрия, это приводит к накоплению межклеточной жидкости и отекам. Кроме того, дополнительный синергичный эффект достигается вследствие влияния эстрогенов на секрецию альдостерона путем изменения дофаминэргической передачи или обмена дофамина. Прогестерону присуще натрий-диуретическое действие, способствующее повышению диуреза. При гиполитеинизме, характерном для ПМС, жидкость задерживается в тканях, что клинически проявляется периферическими отеками, масталгией, вздутием живота, увеличением массы тела, артралгиями. Раздражительность, головную боль и некоторые другие неврологические и психические проявления ПМС можно объяснить как отеком головного мозга, так и особенностями метаболизма прогестерона в ЦНС [3, 7]. При нормальном метаболизме прогестерона в ЦНС образуется аллопрегненолон, обладающий способностью стимулировать А-рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и повышать активность хлоридных ионных каналов нейронных мембран, обеспечивая анксиолитический (седативный) эффект. В случае нарушения метаболизма прогестерона образуются прегненолон и прегненолона сульфат, являющиеся антагонистами как А-, так и В-ГАМК рецепторов. Наличие В-ГАМК рецепторов не только в ЦНС,

но и в других системах и органах, может в некоторой степени объяснить полиморфизм клинических проявлений ПМС.

Во время лютеиновой фазы эндометрий выделяет простагландины, а нарушение их секреции приводит к дисменорее и ПМС [3]. Изменение гемодинамики малого таза в виде гипертензии и спазма сосудов или длительной вазодилатации и венозного застоя, вызванного недостатком магния и повышением концентрации простагландина $F_{2\alpha}$, обуславливает гипоксию клеток, накопление аллогенных веществ, раздражение нервных окончаний и возникновение боли внизу живота перед менструацией и в ее первые дни [3].

Отмечено, что у здоровых женщин перед менструацией количество магния в эритроцитах увеличивается [3, 9]. Имеются данные, что у женщин с ПМС концентрация ионизированного магния во 2-ю фазу цикла снижена, а коэффициент Ca^{2+}/Mg^{2+} повышен [3]. Дефицит магния и витамина B_6 часто сочетаются – дефицит пиридоксина сопровождается клиническими симптомами, которые часто наблюдаются при недостаточности магния [4]. Некоторые авторы указывают на связь возникновения симптомов ПМС с недостатком витамина B_6 в лютеиновую фазу (теория циклического авитаминоза) [3]. При дефиците магния и витамина B_6 развиваются недостаток прогестерона и относительная гиперэстрогения [3]. Выявлено, что, в свою очередь, избыток эстрогенов может привести к недостатку витамина B_6 , который является коферментом в заключительной стадии образования дофамина и серотонина [3, 6]. Причиной недостаточности дофамина в мозге может быть и дефицит магния. Поэтому прием магния и витамина B_6 дает возможность изменить ситуацию, приводит к увеличению уровня дофамина и серотонина, что уменьшает выраженность симптомов ПМС. Магний и витамин B_6 способствуют увеличению выработки простагландина E_1 и снижению таковой простагландина E_2 из ненасыщенных жирных кислот, поступающих с пищей, тем самым положительно влияя на симптомы депрессии и мигрени при ПМС [3]. Магний приводит к снижению выработки простагландина $F_{2\alpha}$ клетками эндометрия, его релаксации и уменьшению выраженности циклического болевого синдрома [3, 6, 9]. Магний вызывает гипертрофию гломерулярной зоны коры надпочечников, секретирующей альдостерон, что ведет к задержке жидкости. В клинической практике дефицит магния чаще всего становится очевидным не только при ПМС, но и при миоме матки, эндометриозе, патологическом климаксе и дисменорее (состояниях, имеющих особую выраженность у женщин с эндометриозом).

Учитывая высокую частоту развития ПМС на фоне эндометриоза, его полиэтиологичность, противоречивость теорий патогенеза, вариативность клинической картины, целью данного исследования стала оптимизация способов терапии ПМС с учетом его особенностей при генитальном эндометриозе [6].

Материалы и методы

В исследование включены 64 женщины репродуктивного возраста от 19 до 40 лет (средний возраст составил $32,2 \pm 5,4$ года) с ПМС легкой и средней степени выраженности, которые были распределены на две клинические группы. Группы исследования были сравнимы

по возрасту, формам ПМС и степени выраженности генитального эндометриоза.

Все пациентки перед обследованием и лечением подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Первую группу исследования составили 30 пациенток, получающие гидрогестерон в дозе 10 мг 2 раза в день в сочетании с Гамалате B_6 по 2 таблетки 3 раза в день. Во 2-ю группу вошли 34 пациентки, получающие гидрогестерон согласно рекомендациям нормативных документов – по 10 мг 2 раза в день.

Препарат Гамалате B_6 был выбран с учетом его состава. Он содержит комбинацию активных веществ: ГАМК, γ -амино- β -оксимасляную кислоту, витамин B_6 , которые являются естественными компонентами тканей головного мозга, а также магния глутамата гидробромид. Препарат оказывает нейрорегулирующее воздействие на процессы в головном мозге, легкий седативный и церебротонический эффект. Прием Гамалате B_6 обеспечивает экзогенное поступление ГАМК в нервную систему. Высокий уровень ГАМК выполняет нейротрансмиттерную функцию и подавляет процессы возбуждения, участвует в транспортировке и использовании глюкозы в мозге, в клеточном дыхании и оксидативном фосфорилировании, регуляции синтеза протеинов в головном мозге.

Предложен следующий режим лечения Гамалате B_6 : по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев. Схема терапии гидрогестероном: по 10 мг 2 раза в день с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 3 циклов. Выбранная терапия продолжалась 3 месяца.

С целью мониторинга эффективности назначенной терапии нами проводилась субъективная и объективная оценка динамики клинических симптомов по специально разработанной анкете через 3 и 6 месяцев лечения. Независимая оценка болевого синдрома осуществлялась по методу многомерной семантической дескрипции с применением Мак-Гилловского опросника (McGill Pain Questionnaire; В.В. Кузьменко и соавт., 1986).

Полученные цифровые данные обрабатывали с использованием современных методов медицинской статистики с помощью программы Microsoft Office Excel и применением критерия Стьюдента. Разницу между сравниваемыми величинами считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Клиническая картина ПМС у участниц исследования характеризовалась следующими симптомами: дисменорея имела место у 46 (69,14%) пациенток, раздражительность – у 49 (74,26%), депрессия – у 28 (44,18%), слабость – у 22 (35,72%), нарушение пищевого поведения – у 23 (36,17%), мастодиния – у 41 (64,86%) пациентки, отечность век, лица, пальцев рук – у 22 (35,72%), увеличение массы тела во 2-й фазе цикла – у 19 (30,08%), головная боль – у 21 (32,9%), акне – у 11 (17,86%), повышение температуры тела – у 5 (4,7%) пациенток исследуемых групп. Вышеперечисленные симптомы относятся преимущественно к нервно-психической и отеочной формам ПМС.

Через 3 месяца терапии в обеих исследуемых группах отмечено существенное уменьшение количества женщин с дисменореей по сравнению с показателем до лечения (рис. 1).

При этом разница между количеством женщин с дисменореей в 1 и 2-й группах была статистически достоверна (23,30 и 35,29% соответственно; $p < 0,05$). Через 6 месяцев от начала терапии количество женщин с дисменореей в обеих группах существенно не изменилось по сравнению с таковым через 3 месяца лечения (30,0% в 1-й группе и 44,11% во 2-й группе; $p < 0,05$).

При оценке выраженности дисменореи согласно Мак-Гилловскому опроснику нами обнаружено снижение среднего рангового индекса боли у женщин 1 и 2-й групп через 3 месяца терапии (с $52,1 \pm 5,7$ до $5,0 \pm 0,5$ и с $49,3 \pm 4,7$ до $7,8 \pm 0,8$ балла соответственно; $p < 0,05$). Через 6 месяцев после начала лечения результаты сохранились, при этом более стойкий эффект отмечался в 1-й группе ($5,4 \pm 0,98$ против $8,3 \pm 1,30$ балла соответственно; $p > 0,05$; рис. 2).

Болевые ощущения при ПМС у участниц исследования, которые оценивали по среднему значению количества выбранных дескрипторов, стали также существенно слабее через 3 месяца лечения (снижение с $15,7 \pm 1,1$ до $2,7 \pm 0,4$ балла в 1-й группе и с $13,9 \pm 0,8$ до $4,3 \pm 0,6$ балла во 2-й группе; $p < 0,05$). Через 6 месяцев после начала терапии отмечалось сохранение ее результатов, при этом более стойкий эффект выявлен у пациенток 1-й группы ($3,1 \pm 0,30$ балла в 1-й группе и $5,5 \pm 0,73$ — во 2-й; $p > 0,05$; рис. 3).

Таким образом, мониторинг клинических симптомов через 6 месяцев от начала терапии дал возможность выявить более стойкие результаты лечения у пациенток 1-й группы. Это свидетельствует в пользу эффективности лечения дисменореи по схеме, включающей Гамалате В₆ по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 месяцев на фоне приема дидрогестерона по 10 мг 2 раза в день с 16-го по 25-й день цикла.

Нами выявлена положительная динамика симптомов негативной аффектации (раздражительности и депрессии) у женщин обеих групп. Так, в обеих группах доля женщин с проявлениями раздражительности имела тенденцию к уменьшению через 3 месяца терапии в сравнении с исходной (36,6 и 41,1% против 86,6 и 73,5% до начала терапии в 1 и 2-й группах соответственно). Через 6 месяцев от начала лечения доля женщин с симптомами раздражительности и депрессии

в группах исследования значимо не изменилась относительно таковой через 3 месяца лечения и составила 43,3% в 1-й и 47,1% — во 2-й группе.

В ходе исследования выявлена статистически значимая положительная динамика симптомов, вызванных задержкой жидкости у женщин с ПМС (отежности, масталгии). Так, доля женщин с симптомами отечности ощутило уменьшилась через 3 месяца терапии в сравнении с исходной в группах наблюдения (23,3 и 23,5% против 56,6 и 52,9% до начала терапии в 1 и 2-й группах соответственно; $p < 0,05$). Через 6 месяцев после начала терапии эффект лечения сохранялся (33,3 и 35,3% в 1 и 2-й группах соответственно).

Отмечена положительная динамика в результате использования предложенных схем лечения и в отношении уменьшения выраженности масталгии (26,6 и 29,4% через 3 месяца лечения против 46,6 и 47,0% до начала терапии в 1 и 2-й группе соответственно; $p > 0,05$).

Выводы

1. Клиническая картина ПМС на фоне генитального эндометриоза характеризуется доминированием симптомов отеочной и нервно-психической форм ПМС.
2. Полученные нами данные свидетельствуют о клинической целесообразности использования Гамалате В₆ в комплексной терапии женщин с эндометриозом и симптомами ПМС.

Литература

1. Татарчук Т.Ф., Венцовская И.Б., Шевчук Т.В. Предменструальный синдром — междисциплинарная проблема // Мистецтво лікування. — 2004. — № 4 (10). — С. 36-43.
2. Пересадка О.А. Предменструальный синдром: патогенез, клинические проявления, лечение // Медицинские новости. — 2010. — № 8. — С. 15-18.
3. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Е.В. Роль магния в патогенезе предменструального синдрома // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 3.
4. Майоров М.В., Жученко С.И. Применение препаратов магния в амбулаторной гинекологии // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2011. — № 1. — С. 14-18.
5. Татарчук Т.Ф., Захаренко Н.Ф., Маноляк И.П., Ковбасий В.П. Удосконалення лікувальної тактики ведення жінок з ендометріозом // Репродуктивна ендокринологія. — 2014. — № 4(18). — С. 24-27.
6. Захаренко Н.Ф., Ковбасий В.П., Маноляк И.П. Особенности терапии предменструального синдрома у женщин с эндометриозом // Репродуктивна ендокринологія. — 2014. — № 3(17). — С. 80-87.
7. Zukov I., Ptacek R., Raboch J. et al. Premenstrual dysphoric disorder-review of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy. Prague Med Rep. 2010; 111(1): 12-24.
8. Direkvand-Moghadam A., Sayehmiri K., Delpisheh A., Kaikhavandi S. Epidemiology of Premenstrual Syndrome (PMS)—A Systematic Review and Meta-Analysis Study. J Clin Diagn Res. 2014 Feb; 8(2): 106-109.
9. Garalejic E., Bojovic-Jovic D., Damjanovic A., Arsic B., Pantic I., Turjacanin-Pantelic D., Perovic M. Hamilton anxiety scale (HAMA) in infertile women with endometriosis and its correlation with magnesium levels in peritoneal fluid. Psychiatr Danub. 2010 Mar; 22(1): 64-67.

37

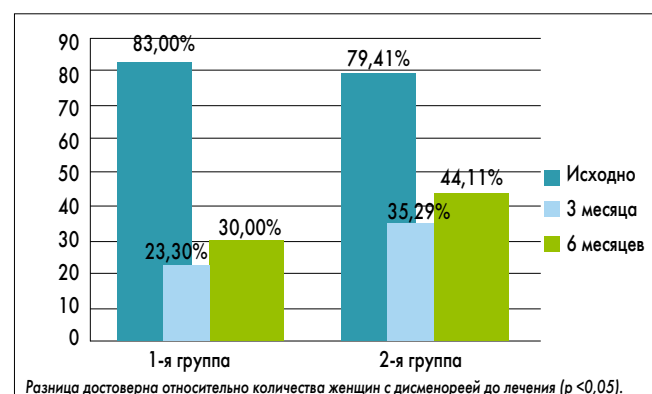


Рис. 1. Динамика проявления дисменореи у женщин с ПМС и эндометриозом на фоне проводимой терапии

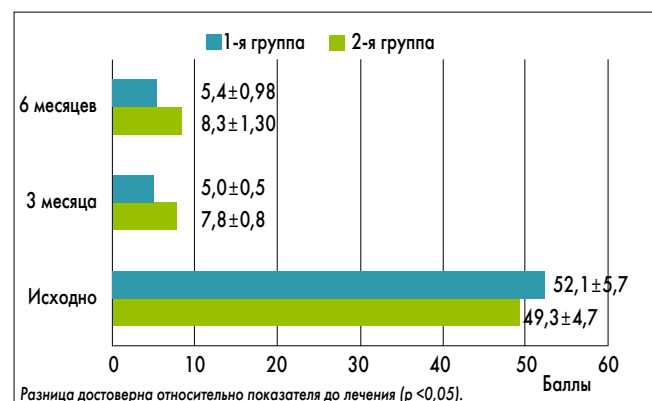


Рис. 2. Средний индекс боли у участниц исследования согласно Мак-Гилловскому опроснику

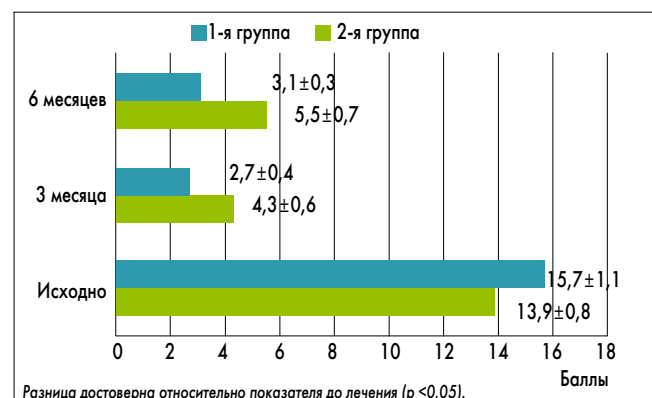


Рис. 3. Среднее количество дескрипторов у участниц исследования согласно Мак-Гилловскому опроснику

Гамалате В₆

Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

Фармакологічна група: Психостимулятори та засоби для покращення пам'яті. Код АТХ N06B X. **Показання:** Дорослим як допоміжний засіб при функціональному астенічному синдромі, емоційній лабільності, порушенні концентрації уваги та пам'яті, депресії та астенії, невражливості до адаптації. **Побічні реакції:** При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, які зникають при зменшенні дози. Не викликає пом'якшення алергічних реакцій. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, уникати наслідків, гостра ниркова недостатність. **Примітка:** Підвищені концентрації в крові можуть викликати порушення ритму серця та підвищення тиску крові. Інструкція наведена у скороченому виданні. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики.

ferrer



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 имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Миелопролиферативные заболевания и беременность. Преимплантационное консультирование, менеджмент беременности, послеродового периода

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) – группа заболеваний, сопровождающихся трансформацией полипотентной стволовой кроветворной клетки и характеризующихся пролиферацией одного или нескольких ростков миелопоэза (табл. 1). Для пациенток с МПЗ характерным является отсутствие филадельфийской хромосомы [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016) МПЗ включают 7 подкатегорий: хронический миелолейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, миелофиброз, хронический эозинофильный лейкоз, неклассифицированные миелопролиферативные неоплазии [2].

Актуальность

Данная группа заболеваний включает потенциально злокачественные состояния. Частота МПЗ составляет 6-9 случаев на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости приходится на возраст 60-70 лет, но для эссенциального тромбоцитоза характерен другой пик заболеваемости – 30 лет [3]. Понимание генетических факторов развития данной группы заболеваний, расширение диагностических возможностей и увеличение среднего возраста наступления беременности обуславливают рост числа случаев выявления МПЗ у женщин, планирующих реализовать репродуктивную функцию.

До настоящего времени не разработано руководство по ведению беременности у таких пациенток. Выбор методик лечения данных состояний вне беременности довольно широк, но в связи с решением женщины реализовать репродуктивную функцию возникает ряд проблем, обусловленных в основном эмбрио- и фетотоксичностью используемых препаратов. Беременность, которая сама по себе является состоянием, сопровождающимся гиперкоагуляцией, в сочетании с предшествующими нарушениями функций системы кроветворения повышает риск тромботических осложнений.

Наиболее частыми осложнениями беременности у пациенток с МПЗ являются тромботические осложнения (5,2%), кровотечения в антенатальном или послеродовом периоде (5,2%), потеря беременности в I триместре (25-40%), антенатальная гибель плода (10%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – ПОНРП (3,6%), патологическая инвазия плаценты (4,5%). Эти показатели у данной категории пациенток выше, чем в общей популяции [4]. Стоит особо подчеркнуть, что у них отмечают высокий риск нарушений формирования фетоплацентарного комплекса, непосредственно связанных с патологией формирования спиральных артерий, что может привести к развитию плацентарной дисфункции, синдрома задержки роста плода, преэклампсии [5]. Пристального внимания требуют женщины с мутацией гена *JAK2 V617F*, поскольку риск тромботических осложнений у них в два раза выше [3].

Поэтому, учитывая указанные факторы, наступлению беременности у пациентки с данной патологией должны предшествовать преимплантационное консультирование и прегравидарная подготовка, с наступлением беременности обязателен перинатальный консилиум акушера-гинеколога и гематолога для определения тактики ведения беременности, родов и послеродового периода.

Целью данного исследования является изучение особенностей ведения



А.Ю. Лиманская



Ю.В. Давыдова

беременности у женщин с миелодиспластическим синдромом и разработка рекомендаций по прегравидарной подготовке и менеджменту беременности у данной группы пациенток.

Результаты исследования

Проанализированы данные англоязычной литературы (PubMed, Medline, Cochrane library, Google Search), всего – 230 публикаций за 10 лет, по ключевым словам: «миелопролиферативные состояния», «эссенциальная тромбоцитемия», «беременность». Наиболее релевантная информация получена из двух источников.

Наиболее важным является алгоритм формирования стратегии преимплантационной подготовки пациентки с МПЗ, состоящий из нескольких этапов.

1-й этап

Во время первого преимплантационного визита следует провести перинатальный консилиум с гематологом,

Таблица 1. Диагностические критерии миелопролиферативных неоплазий

Критерии	Истинная полицитемия	Первичный миелофиброз	Эссенциальная тромбоцитемия
Большие	Гемоглобин >185 г/л (мужчины), >165 г/л (женщины) или наличие мутации <i>JAK2 V617F</i> или <i>JAK2</i> эксон 12 мутации	Пролиферация мегакариоцитов и атипия, сопровождающаяся фиброзом ретикулина и/или коллагена Клиническая картина, не соответствующая критериям ВОЗ для истинной полицитемии, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома или других миелоидных неоплазий Наличие мутации <i>JAK2 V617F</i> или другого клонального маркера или отсутствие доказательств наличия фиброза костного мозга	Стабильный уровень тромбоцитов >450×10 ⁹ /л Пролиферация мегакариоцитов со зрелой морфологией Клиническая картина, не соответствующая критериям ВОЗ для истинной полицитемии, первичного миелофиброза, хронического миелолейкоза, миелодиспластического синдрома или других миелоидных неоплазий Наличие <i>JAK2 V617F</i> или другого клонального маркера, отсутствие факторов, свидетельствующих о реактивном тромбоцитозе
Малые	Гиперцеллюлярность костного мозга, миелопролиферация всех трех ростков, субнормальный уровень эритропоэтина, формирование эндогенной эритроидной колонии <i>in vitro</i>	Лейкоэритробластоз Повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови Анемия Спленомегалия	

определить группу риска конкретной пациентки и решить вопрос о необходимости циторедуктивной терапии. Критерии высокого риска осложнений беременности у пациенток с МПЗ представлены в таблице 2 [4].

2-й этап

Если пациентка принимает препараты гидроксимочевина или анагредид, их следует постепенно отменить. Рекомендованный «чистый» период для гидроксимочевина составляет 3 месяца.

3-й этап

Проводится мониторинг уровня тромбоцитов, гематокрита, объема эритроцитов (PCV). Целевой уровень тромбоцитов составляет $400 \times 10^9/\text{л}$.

4-й этап

Циторедуктивная терапия интерфероном-2 α (IFN-2 α) требуется при увеличении PCV, персистирующем тромбоцитозе или наличии у пациентки критериев высокого риска осложнений беременности.

5-й этап

Управление тромботическими рисками:

- при отсутствии противопоказаний (бронхиальная астма, язвенная болезнь желудочно-кишечного тракта, кровотечение) все пациентки должны получать аспирин в дозе как минимум 75 мг/сут в течение беременности и 6 недель послеродового периода. При наличии болезни Виллебранда прием аспирина не допускается;
- терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) рекомендована при наличии указанных факторов высокого риска, а также при персистирующих нарушениях кровотока в маточных артериях.

С осторожностью терапия НМГ назначается пациенткам с массивным кровотечением в анамнезе и уровнем тромбоцитов $<1000 \times 10^9/\text{л}$;

- применение компрессионных чулок в течение беременности и 6-12 недель после родоразрешения.

6-й этап

Материнский мониторинг включает контроль показателей общего анализа крови, мочи, артериального давления ежемесячно до 24 недель беременности и каждые 2 недели после родоразрешения. Фетальный мониторинг включает ультразвуковое исследование (УЗИ) в сроке 12 и 20 недель. При аномальных показателях доплерометрии кровотока в маточных артериях в сроке 20 недель повторное исследование необходимо провести в 24 недели. При персистирующем нарушении кровотока в маточных артериях после 24 недель следует увеличить дозу НМГ до 40 мг 2 р/сут, в дальнейшем интенсифицировать терапию препаратами IFN-2 α и быть готовыми к досрочному родоразрешению.

7-й этап

Метод родоразрешения определяется индивидуально, при этом необходимо оценить перинатальные риски для плода и матери. Применяются методики для уменьшения кровопотери. Тромбопрофилактика возобновляется сразу после устранения риска массивного кровотечения.

8-й этап

Терапию НМГ и аспирином следует продолжить в течение 6 недель после родоразрешения.

9-й этап

При необходимости терапия гидроксимочевина, анагредидом или IFN-2 α

Таблица 2. Критерии высокого риска осложнений беременности у пациенток с МПЗ

- ✓ венозный или артериальный тромбоз в анамнезе;
- ✓ случаи кровотечений, связанных с МПЗ, в анамнезе;
- ✓ предшествовавшие осложнения беременности:
 - 3 потери беременности в сроке до 10 недель;
 - ≥ 1 потери беременности после 24 недель;
 - патологическая инвазия плаценты;
 - антенатальная гибель плода;
 - массивное ante- или постнатальное кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии;
- ✓ количество тромбоцитов $>1500 \times 10^9/\text{л}$;
- ✓ сахарный диабет или гипертензия, требующие лечения;
- ✓ наличие мутации гена JAK2 V617F



Клинический случай 1

Пациентка М., 32 года. Из анамнеза: за 3 года до наступления беременности диагностирован синдром Бадда – Киари, который являлся манифестацией МПЗ – идиопатического миелофиброза. Получила курс IFN, прооперирована в объеме установки сава-фильтра с последующим курсом пегилированного IFN в течение 12 мес, поддерживающим курсом продолжительностью 3 мес после годовичного перерыва. После чего пациентка в состоянии клинической ремиссии планировала беременность с преконцепционным перинатальным консилиумом в составе акушера-гинеколога и гематолога.

При наступлении беременности уровень тромбоцитов был $400\,000\text{ Ед/мкл}$. Во время беременности получала аспирин в дозе 75 мг/сут.

В 33 недели родоразрешена путем кесарева сечения в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Масса тела ребенка – 1990 г, оценка по шкале Апгар – 6 баллов.

В послеродовом периоде пациентка получала НМГ в дозе 40 мг/сут в комплексе с компрессией нижних конечностей. Грудное вскармливание сохранено.

Клинический случай 2

Пациентка С., 23 года. Беременность 2-я. В анамнезе: 2 года назад беременность, осложненная преэклампсией, закончилась антенатальной гибелью плода.

Во время данной беременности в сроке 22 недели диагностирована эссенциальная тромбоцитемия. Назначен НМГ в дозе 40 мг/сут, аспирин – 75 мг/сут.

Родоразрешена в 36 недель в связи с дистрессом плода в стадии субкомпенсации, установленным посредством доплерометрии. Антенатально диагностирован синдром задержки развития плода. За сутки до родоразрешения НМГ был отменен. Интраоперационная кровопотеря минимальная – 500 мл. Масса тела ребенка – 1350 г, оценка по шкале Апгар – 5,5 балла. В послеоперационном периоде пациентке назначен НМГ 40 мг/сут, рекомендована компрессия нижних конечностей.

может быть возобновлена сразу после родоразрешения, но в таком случае грудное вскармливание необходимо отменить [3].

Выводы

1. Ведение пациенток с МПЗ требует тщательного планирования на преконцепционном этапе, этапе прегравидарной подготовки, непосредственно во время беременности, при родоразрешении и в послеродовом периоде ввиду большого количества возможных осложнений.
2. Наиболее вероятные осложнения – тромбоэмболические.
3. В каждом конкретном случае необходимо рассматривать вопрос о проведении антикоагулянтной, антитромбоцитарной терапии.

Литература

1. Рукавицын О.А., Поп В.П. // Хронические лейкозы. – М., 2004. – С. 44-81.
2. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H., Kvasnicka H.M., Vannucchi A.M., Guglielmelli P., Orzi A. and Tefferi A. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J. 2018 Feb; 8(2): 15.
3. Edahiro Y., Ando J., Suzuki T., Fukumura Y., Masuda A., Sakayori S., Takeda J., Maruyama Y., Makino S., Itakura A., Komatsu N. Multiple Placental Infarcts in a Pregnant Woman with Essential Thrombocythemia: A Case Report. Intern Med. 2018 Aug; 10.
4. Pavord S., Hunt B. The obstetric hematology manual. – New York, 2010. – 266 p.
5. Bohiljea R.E., Cirstoiu M.M., Ionescu C.A., Niculescu-Mizil E., Vlădăreanu A.M., Voican I., Dimitriu M., Turcan N. Primary myelofibrosis and pregnancy outcomes after low molecular-weight heparin administration: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2017 Nov; 96(46).
6. Management and outcomes of 27 pregnancies in women with myeloproliferative neoplasms // Lapoirie J., Contis A., Guy A., Lifermann F., Viillard J.F., Sentilhes L., James C., Duffau P. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Jun; 26: 1-8.
7. Current challenges in the management of essential thrombocythemia // Kleman A., Singavi A.K., Michaelis L.C. Clin Adv Hematol Oncol. 2017 Oct; 15(10): 773-783.

Імуноглобулін антирезус Rh₀ (D) людини – запобігає резус-сенсibiliзації¹



- **ВООЗ** рекомендує введення анти-D – імуноглобуліну Rh-негативним жінкам протягом 72 годин після народження Rh-позитивної дитини як ефективний метод профілактики Rh-ізоімунізації та ГХПН².

- введення **300 мкг** анти-D імуноглобуліну у вагітних з 28 тижня та породіль - це єдиний шлях профілактики Rh-ізоімунізації згідно **Наказу МОЗ №676**.³

- асоціація акушер-гінекологів США, асоціація акушер-гінекологів Канади і Британська асоціація гематологів^{4,5,6} рекомендують введення **300 мкг** анти-D імуноглобуліну для профілактики Rh-ізоімунізації

1.ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ІМУНОГЛОБУЛІН АНТИРЕЗУС Rh₀ (D) ЛЮДИНИ 2.Рекомендації ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. 3. Клінічний протокол з акушерської та гінекологічної допомоги «ведення вагітності у жінок з імунними конфліктами за наказом № 676 мов України від 31.12.2004 про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. 4. Kilpatrick et al Guidelines for Perinatal Care, 8th Edition 2017 AAP Committee on Fetus and Newborn and ACOG Committee on Obstetric. 5. Karen Fung et al SOGC clinical practice guidelines Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 2003. 6.H. Qureshi et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn Transfusion Medicine © 2014 British Blood Transfusion Society.

ВИТЯГ З ІНСТРУКЦІЇ для медичного застосування лікарського засобу Імуноглобулін антирезус Rho (D) людини. Діючі речовини – специфічні антитіла до анти-Rho(D) – 300 мкг (титр антитіл до анти-Rho (D) 1:2000); **допоміжні речовини** – гліцин (глікокол, кислота амінооцтова), натрію хлорид. **Форма випуску.** Розчин для ін'єкцій. Код АТХ. J06B B01. Специфічні імуноглобуліни. Імуноглобулін людини антирезус Rho (D). **Показання.** Препарат застосовують: для проведення профілактики в передпологовий період у резус-негативних жінок, які не сенсibiliзовані до антигену Rho (D); для проведення профілактики в післяпологовий період у резус-негативних жінок, не сенсibiliзованих до антигену Rho (D), тобто таких, що не виробили резус-антитіл (при умові першої вагітності і народження резус-позитивної дитини, кров якої сумісна з кров'ю матері по групам крові системи АВ0); при штучному перериванні вагітності у резус-негативних жінок, також не сенсibiliзованих до Rho (D) антигену, у випадку резус-позитивної належності крові чоловіка; при викидні і загрози викидня на будь-якій стадії вагітності; при проведенні амніоцентезу; при травмах органів черевної порожнини під час вагітності. **Протипоказання.** Препарат протипоказаний: при селективному дефіциті Ig A за умови наявності антитіл проти Ig A, особам, які мають тяжкі алергічні реакції на введення білкових препаратів крові людини в анамнезі, а також реакції гіперчутливості до донорських імуноглобулінів людини. Введення препарату протипоказано резус-позитивним породіллям, а також резус-негативним породіллям, сенсibiliзованим до антигену Rho (D), у сироватці яких виявлені резус-антитіла. Препарат не слід вводити у випадках тяжкої тромбоцитопенії та інших порушень гемостазу. **Особливості застосування.** **Забороняється вводити препарат внутрішньовенно! Побічна дія.** Реакції на введення імуноглобуліну, як правило, відсутні. Можливі: реакції в місці ін'єкції - набряк, біль, еритема, ущільнення, почервоніння, висипання, свербіж; загальні розлади та реакції - лихоманка, нездужання, озноб; розлади з боку імунної системи - реакції гіперчутливості, а у винятково рідкісних випадках анафілактичний шок; розлади з боку нервової системи - головний біль; розлади з боку серцево-судинної системи - тахікардія, гіпотонія; розлади з боку ШКТ - нудота, блювота; розлади з боку шкіри і підшкірних тканин - еритема, свербіж; розлади з боку кістково-м'язової та сполучної тканини - артларгія. **Забороняється вводити препарат новонародженим! Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Можлива комбінація з іншими специфічними лікарськими засобами. **Несумісність.** Недопустиме змішування препарату в одному шприці з іншими лікарськими засобами при введенні. **Умови відпуску.** За рецептом. **Умови зберігання.** У сухому, захищеному від світла місці при температурі від 2 до 8 0C. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Термін придатності.** 2 роки. **Пакування.** По 1 мл або 2 мл (300 мкг імуноглобуліну при титрі антитіл 1:2000) в ампулі. **Виробник.** ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна. РП № UA/13033/01/01 Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018.

Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів

Про випадок побічної реакції або відсутності ефективності в результаті прийому лікарських засобів, виробництва компанії БІОФАРМА, ви можете повідомити: 1. Онлайн форма: <http://www.biopharma.ua/karta-soobshchenie-dlya-meditsinskikh-spetsialistov.html> 2. По телефону цілодобової "гарячої лінії" фармаконагляду: +38 (044) 390-36-84. У випадку побічної дії (ускладнення) після застосування МІБП необхідно направити термінове повідомлення до: Управління лікарських засобів та медичної продукції МОЗ України (01021, м. Київ, вул. Грушевського, 7, тел: (044) 200-07-93); Державного підприємства "Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України" (03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40 тел. (044) 393-75-86) та на адресу підприємства-виробника. IGA/26.01.2018.

Ізоімунізація: світовий досвід вирішення проблеми

Профілактика резус-конфлікту, який призводить до розвитку гемолітичної хвороби плода і новонародженого (ГХПН), – важлива проблема медицини в Україні, що досі залишається невирішеною. Резус-конфлікт, або ізоімунізація, – це утворення в організмі матері антитіл до антигенів еритроцитів у відповідь на сенсibilізацію антигенами плода. Важливо розуміти, що ізоімунізація під час вагітності може виникати внаслідок сенсibilізації антигенами різних систем крові (Duffy, Kidd, Kell та ін.). Найчастішою причиною розвитку ізоімунізації є система резус (Rh), а саме антиген D – Rh0(D).

Ізоімунізація резус-негативної (D-негативної) матері від резус-позитивного плода відбувається, якщо еритроцити плода потрапляють у материнський організм та зв'язуються з В-клітинами. У цій конфігурації В-клітини продукують антитіла до резус-позитивних еритроцитів плода. Ці антитіла потрапляють до організму плода та зв'язуються з рецепторами еритроцитів, які потім елімінують макрофаги. Це призводить до гемолізу та розвитку ГХПН – захворювання, що характеризується гемолізом еритроцитів і/або пригніченням гемопоєзу та проявляється анемією, збільшенням кількості бластних форм еритроцитів, підвищенням рівня білірубину в крові плода/новонародженого, токсичним ураженням життєво важливих органів (мозку, печінки, нирок) продуктами гемолізу.

У дітей із легкою формою ГХПН при народженні діагностують блідість шкірних покривів та збільшені печінку і селезінку. У 1-шу добу розвивається жовтяниця. У зв'язку з недокрів'ям виникають кардіомегалія (збільшення розмірів і маси серця) та недостатність кровообігу. Одним із найбільш небезпечних симптомів ГХПН є ядерна жовтяниця з ознаками ураження нервової системи: ритмічні скорочення очних яблук, судоми, підвищений тонус судин, у найтяжчих випадках – генералізовані судоми. Надалі у дітей, які вижили після тяжкої жовтяниці, розвиваються незворотні зміни нервової системи (глухота, асиметрична спастичність). У такої дитини у подальшому можуть спостерігатися зниження інтелекту, порушення пізнавальних функцій. У випадках найбільш тяжких форм ГХПН у плода розвиваються генералізований набряк, асцит, з'являється трансудат у плевральній порожнині. Дитина може народитися мертвою або у вкрай тяжкому стані.

Особливу занепокоєність викликають високі показники захворюваності ГХПН в Україні. Для того щоб зрозуміти масштабність проблеми ГХПН в Україні, невідомо статистику щодо сучасного її стану слід порівняти з показниками в інших країнах. Так, в Англії та Уельсі завдяки впровадженню профілактики сенсibilізації загальна кількість новонароджених із ГХПН, водяною плоду, зумовленою гемолітичною хворобою, ядерною жовтяницею у 2009 р. становила 500 осіб, у той час як в Україні у 2016 р. цей показник сягнув 2942 новонароджених. Таким чином, в Україні частота цієї патології на загальну кількість пологів становить – 1/128 проти 1/1298 у Великобританії (Н. Pilgrim et al., 2009; Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, 2017). Що стосується смертності від ГХПН, то ситуація ще гірша: якщо в Англії у 2005 р. цей показник становив 0,92 випадків на 100 000 пологів, то в Україні станом на 2016 р. він сягнув 5,8 випадків.

Сьогодні основним методом профілактики ізоімунізації у жінок та розвитку ГХПН є анти-D-імунопрофілактика. Вперше цей метод використали у 1967 році у Німеччині та Австрії, а наступного року його почали активно застосовувати у Великобританії у пацієнток із груп високого ризику. Для підтвердження ефективності впровадження цього методу специфічної імунопрофілактики на державному рівні можна навести показовий приклад півсторічного досвіду таких країн, як Великобританія та Канада. Так, в Англії та Уельсі 50 років тому зареєстровано близько 1000 випадків смерті новонароджених від ГХПН, що становило

приблизно 150 випадків на 100 000 пологів. Завдяки впровадженню програми анти-D-імунопрофілактики показники смертності від ГХПН за період з 1977 до 1992 р. знизились майже в 10 разів.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розцінює післяпологову профілактику ізоімунізації як обов'язкову процедуру при народженні резус-позитивної дитини. Згідно з рекомендаціями Британської асоціації гематологів (BCSH, 2014), одну дозу анти-D-імуноглобуліну 1500 IU необхідно ввести між 28 і 30-м тижнем вагітності. Рекомендації Товариства акушерів та гінекологів Канади (SOGC, 2003) передбачають призначення антирезусного імуноглобуліну в дозі 300 мкг на 28-му тижні вагітності для антенатальної профілактики, протягом 72 год після пологів при народженні резус-позитивної дитини та за наявності ризику сенсibilізації після 12 тижнів вагітності. У рекомендаціях Американської колегії акушерства та гінекології США (ACOG, 2010) запропоновано анти-D-імуноглобулін у дозі 300 мкг як стандарт профілактики резус-імунізації протягом 72 год після пологів у резус-негативної жінки, яка народила резус-позитивну дитину, та після 28-го тижня вагітності. Через те, що навіть невелика кількість еритроцитів плода може призвести до сенсibilізації до антигену D, якщо існує ймовірність потрапляння еритроцитів плода до організму матері, ACOG рекомендує вводити анти-D-імуноглобулін у дозі 300 мкг, оскільки ця доза забезпечує захист від сенсibilізації при трансфузії 30 мл крові або 15 мл еритроцитів плода.

Проаналізуємо ситуацію щодо профілактики ізоімунізації у жінок та розвитку ГХПН, яка склалася в Україні. Антенатальна профілактика анти-D-імуноглобуліном незалежно від резус-належності плода та постнатальна профілактика при народженні резус-позитивної дитини регламентовані наказами МОЗ України – від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та від 31.12.2004 № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Відповідно до вимог цих документів профілактику резус-імунізації проводять шляхом внутрішньом'язового (в/м) введення 1 дози (300 мкг) анти-D-імуноглобуліну на 28-32-му тижні вагітності, при народженні резус-позитивної дитини протягом 72 год після пологів, до 28 тижнів вагітності – у разі появи симптомів загрози переривання вагітності; після амніоцентезу чи біопсії хоріону; видалення міхурного заносу; позаматкової вагітності; переривання вагітності (не пізніше 48 год після абортів); випадкової трансфузії резус-позитивної крові резус-негативній жінці, переливання тромбоцитарної маси та у клінічних ситуаціях, що супроводжуються потраплянням клітин плода у кровоток матері.

Анти-D-імуноглобулін включено до Національного переліку основних лікарських засобів, який затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 13.12.2017 № 1081. Отже, 100% відсотків потреби у препараті має бути забезпечено за державний кошт. На законодавчому рівні розрахунок потреби в анти-D-імуноглобуліні регламентують «Методичні рекомендації планування та розрахунку потреби у лікарських засобах для лікування та профілактики дихальних розладів у новонароджених з метою їх закупівлі за кошти державного та місцевого бюджетів», затверджені наказом МОЗ

України від 25.09.2013 № 829. Згідно з цим документом, потреба в антирезусному імуноглобуліні людини для запобігання гемолітичній хворобі у новонароджених розраховується за формулою: $\Sigma = 1 \text{ доза (300 мкг)} \times 1 \text{ дитину} \times 1,5\% \text{ новонароджених за попередній рік}$.

Якщо використовувати для розрахунку зазначені методичні рекомендації, виходячи з кількості пологів за 2016 р. – 376 744 (за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України»), потреба в анти-D-імуноглобуліні у 2017 р. має становити 5 652 доз. Проте вітчизняні реалії невтішні. У 2017 р. відбулася закупівля лише 1 357 доз антирезусного імуноглобуліну в дозі 300 мкг, що становить менше 10% обсягу задекларованої стовідсоткової потреби в обсязі 13 761 доз (згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 12.07.2017 № 494), 24% – якщо використовувати формулу, запропоновану в методичних рекомендаціях, та 4% – якщо спиратися на наказ МОЗ України від 31.12.2004 № 676, і тільки для післяпологової профілактики.

Розбіжність у визначенні стовідсоткової потреби в анти-D-імуноглобуліні відповідно до методик, запропонованих у різних регламентуючих документах, унеможливує достовірний розрахунок та належну реалізацію державної програми з профілактики ізоімунізації породіль та профілактики розвитку ГХПН. Настав час привести підхід до розрахунків, який використовують в Україні, у відповідність зі світовою практикою та рекомендаціями ВООЗ.

Спробуємо розрахувати стовідсоткову потребу в анти-D-імуноглобуліні в Україні, спираючись на успішний досвід Великобританії. За даними масштабного фармакоекономічного дослідження 2009 року (Н. Pilgrim et al.), для розрахунку реальної потреби в антирезусному імуноглобуліні для населення слід використовувати такі показники:

- кількість пологів за рік – 376 744 (в Україні, дані 2016 р.);
- кількість абортів за рік – 96 242 (в Україні, дані 2016 р.);
- відсоток перших пологів від загальної кількості – 47% (в Україні, дані 2016 р.);
- відсоток повторних пологів від загальної кількості – 53% (в Україні, дані 2016 р.);
- поширеність резус-негативного статусу серед жінок – 16%;
- ймовірність резус-позитивного статусу батька – 84%;
- ймовірність народження резус-позитивної дитини – 61%;
- ризик сенсibilізації після перших пологів без профілактики – 13%.

Якщо для розрахунку використовувати формулу, яка враховує усі необхідні показники, стовідсоткова потреба в анти-D-імуноглобуліні в Україні у 2017 р. тільки для післяпологової профілактики становить 33 352 доз, для антенатальної профілактики додатково – 45 927 доз. Що стосується профілактики ізоімунізації під час переривання вагітності, то потреба становить 11 613 доз, а загальна річна стовідсоткова потреба в антирезусному імуноглобуліні в дозі 300 мкг – 90 890 доз.

З огляду на ситуацію щодо профілактики ізоімунізації та захворюваності на ГХПН в Україні необхідно бити на сполох, адже якщо держава зволікатиме з вирішенням цієї проблеми, щорічно будуть реєструвати близько 3000 випадків ГХПН, яка може спричинити інвалідизацію чи навіть смерть немовляти. Необхідно забезпечити профілактику резус-ізоімунізації в 100% випадків, в яких вона рекомендована. Для цього необхідно вдосконалити методологію розрахунку потреби в анти-D-імуноглобуліні, виходячи зі світової практики, та синхронізувати відповідну нормативну базу на законодавчому рівні.

Підготував **Антон Вовчек**



ІНФУЛГАН®

paracetamolum

САМЫЙ НАЗНАЧАЕМЫЙ
АНАЛЬГЕТИК В ЕВРОПЕ¹



- Сильный анальгетик в готовой форме для в/в инфузий²
- Абсолютно безопасен, даже когда назначение НПВС противопоказано или требует осторожности²
- Не влияет на агрегацию тромбоцитов и время свертываемости крови³
- Имеет наименьшее число лекарственных взаимодействий²
- Является базисным компонентом мультимодальной анальгезии^{2,4}

1. PharmaSavvy market research 2009.
2. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, 2010.
3. Sinatra R.s et al, Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram Intravenous Acetaminophen Injection for pain management after Major Orthopedic Surgery. Anaesthesiology 2005: 102:822-31.
4. Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice (ESRA)

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua

Украина, 03680, г. Киев,
ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: mtk@uf.ua



Лидер рынка
инфузионных препаратов
Украины



Эффективное обезболивание должно быть безопасным: Возможности мультимодального подхода к анальгезии

Боль – крайне важный клинический признак, который предупреждает человека об опасности. Не будет преувеличением назвать боль одним из ключевых факторов, который стал фундаментом формирования ряда безусловных рефлексов и способствовал выживанию целого человечества. Но эта роль болевого синдрома осталась в истории. Сегодня острая и хроническая боль ассоциирована с ухудшением качества жизни пациента. Ввиду современных тенденций в медицине задача нынешних врачей заключается не только в предоставлении медицинской помощи при болезни, но и в улучшении качества жизни человека – главного критерия физического и психического благополучия.

Особое внимание следует уделить эффективной анальгезии пациентов, которым показано хирургическое лечение. Качественное обезболивание в пред- и послеоперационный период позволяет существенно улучшить самочувствие больного, обеспечить раннее возобновление двигательной активности, ускорить реабилитацию, снизить риск развития осложнений, а следовательно – сократить сроки пребывания пациента в стационаре. В стремлении достигнуть эффективной анальгезии врачи во всем мире стали применять опиоиды, которые обеспечивают хорошее купирование выраженного болевого синдрома. Длительное время эти препараты были золотым стандартом лечения при острой боли. Но сегодня широкое применение опиоидных препаратов ограничено, поскольку такая терапия ассоциирована с развитием серьезных побочных явлений (особенно формированием опиоидной зависимости) при их умеренной эффективности. Поэтому интерес врачей, особенно акушеров-гинекологов, вызывают безопиоидные методы обезболивания. В рамках пленума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, состоявшегося 20-21 сентября 2018 г. в г. Киеве, а также научно-практической конференции с международным участием «Репродуктивное здоровье Украины: тенденции, достижения, вызовы и вопросы» говорили о современных и главное – безопасных методах обезболивания в акушерской практике.



Доклад от группы авторов (Р.А. Ткаченко, С.П. Зайченко) «Мультимодальная безопиоидная послеоперационная анальгезия в акушерско-гинекологической практике» представил профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Руслан Афанасьевич Ткаченко.

— Рональд Мелзак (канадский психолог, специалист по проблемам клинической нейропсихологии, психофизиологии, автор теории боли) говорил, что боль – это цепной пес организма, лающий в момент опасности. Проблема боли никогда не теряла своей актуальности. По данным литературы, от выраженного болевого синдрома в послеоперационный период страдают от 30 до 75% пациентов (D. Carr et al., 1999). Согласно данным опроса относительно субъективного ощущения боли у пациентов, которые находились на стационарном лечении, около 83% респондентов отметили наличие болевого синдрома в послеоперационный период (18% из них – резко выраженный, 21% – выраженный, 47% – умеренно выраженный, 13% – легкий; T.I. Gan et al., 2000).

Проблема адекватного обезболивания пациентов приобрела такие масштабы, что Международная ассоциация по изучению боли (The International Association for the Study of Pain) назвала 2010-й годом борьбы с острой болью. До этого момента купирование боли также было в центре внимания авторитетных мировых организаций. В 2000 г. Совместная комиссия по аккредитации организаций здравоохранения США (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, JCAHO) опубликовала стандарты для лечения пациентов с болью, включая введение шкал боли для использования в реабилитационных палатах и критерии оценки приемлемой боли для выписки. Затем в 2001 г. JCAHO заявила, что боль следует рассматривать как пятый жизненно важный элемент. Следование этим новым стандартам обусловило возникновение многих

проблем, в частности неоправданно частого назначения опиоидов во многих лечебных учреждениях. Так, согласно национальному опросу США по вопросам потребления и использования наркотиков в 2015 г., около 2,7 млн человек старше 12 лет применяли наркотики по рецепту врача. Частое назначение опиоидов в качестве обезболивающих средств стало причиной появления «опиоидной эпидемии», которая повлекла за собой множество серьезных последствий. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDCP) за 2013 г., передозировка наркотиков стала второй по частоте (после автокатастроф) основной причиной смерти в этой стране. По оценкам CDCP, на опиоиды ежегодно тратится свыше 700 млрд долларов. Вследствие «опиоидного кризиса» различные федеральные и нефедеральные агентства ввели более строгие руководящие принципы для рассмотрения практики выписывания рецептов и предотвращения ухудшения ситуации. В 2015 г. в США 822 тыс. человек принимали лечение в связи с злоупотреблением обезболивающими средствами, а 34% лиц с наркотической зависимостью получали опиоиды законным путем в медицинских учреждениях (A. Hughes, 2015).

В отчете CDCP за 2016 г. указано, что доза и продолжительность лечения являются важными факторами, которые могут привести к наркомании. Так, использования опиоидов на протяжении 10 дней достаточно для формирования опиоидной зависимости, особенно это касается пациентов хирургического профиля. Такие тенденции подтверждают целесообразность рекомендаций по ограничению применения опиоидного обезболивания в периоперационный период.

Сегодня особый интерес у врачей вызывает мультимодальный подход к обезболиванию, который включает регионарную анестезию. Мультимодальная анальгезия предусматривает использование двух и более анальгетиков, обладающих разными механизмами действия и позволяющих достичь адекватного обезболивания при минимуме побочных эффектов (H. Kehlet et al., 1993). В рекомендациях Американского общества анестезиологов (The American Society of Anesthesiologists, ASA) и Американской ассоциации боли (American Pain Society, APS) за 2016 г. предложена мультимодальная анальгезия или использование разных анальгетических препаратов и методов в сочетании с нефармакологическими способами (в том числе хирургическими методами) для лечения пациентов с послеоперационной болью. У пациентов без противопоказаний в качестве компонента мультимодальной анальгезии в послеоперационный период может использоваться ацетаминофен (парацетамол) и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Высокая эффективность мультимодальной анальгезии объясняется многоэтапностью прохождения нервного импульса с ноцицептивных рецепторов по структурам периферической и центральной нервной системы, которые являются мишенями для фармакологического влияния. Согласно рекомендациям ASA за 2012 г., мультимодальная анальгезия включает препараты, действующие на пути проведения и передачи ноцицепции в спинном мозге (парацетамол – Инфулган®), слабые опиоиды (Налбуфин), НПВП, антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (кетамин, магния дисульфат, декстрометорфан), антагонисты α -2- δ -кальциевых каналов (габепентин и прегабалин), ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), кортикостероиды (дексаметазон, бетаметазон). Важно также помнить о нейроаксиальных методиках обезболивания, способах уменьшения ноцицептивного входа, использовании периферически действующих

препаратов, местных анестетиков, местной инфильтрации, нервных блокад. Новые рекомендации ASA и APS за 2016 г. дублируют положения предыдущих, согласно которым пациенты с выраженным болевым синдромом должны круглосуточно получать по схеме НПВП и ацетаминофен/парацетамол (Инфулган®). Регионарную блокаду с местными анестетиками следует рассматривать как важную составляющую мультимодального подхода для лечения пациентов с болью. Альтернативными лекарственными средствами, которые можно использовать у пациентов с болевым синдромом, являются кортикостероиды, α 2-агонисты, антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата.

Быстрое восстановление пациентов в послеоперационный период обеспечивает fast-track хирургия, которая кроме минимально инвазивной техники операций, оптимального введения жидкостей, предотвращения интраоперационной гипотермии и гипоксии, раннего перехода на энтеральное питание и ранней мобилизации пациента также включает сбалансированное обезболивание (H. Kehlet et al., 2002). Этот подход позволяет снизить заболеваемость, уменьшить экономические затраты и сократить длительность пребывания пациента в стационаре (G. Brodner et al., 2000; L. Basse et al., 2004).

Обезболивание и общее ведение больного – это проблема не только анестезиолога. Главным принципом программы ускоренного восстановления после операции (ERAS) является мультидисциплинарный подход к ведению пациента. Достижение максимального результата в большой мере зависит также от акушера-гинеколога. Программа ERAS кроме прочего предусматривает ограничение предоперационной подготовки кишечника и голодания, предоперационное потребление богатых углеводами напитков. Эта программа включает рекомендации относительно анестезии, а именно: интраоперационное применение краткосрочных анестетиков, ограничение использования опиоидов, применение нейроаксиальных методов для минимизации периоперационного использования опиоидов, внедрение мультимодального подхода к анестезии. Немаловажным этапом программы ERAS является корректное ведение пациента в послеоперационный период: профилактика тромбозов, антибиотикопрофилактика, использование эффективной (желательно безопиоидной) анальгезии, рестриктивная инфузионная терапия, профилактика гипотермии, послеоперационной тошноты и рвоты, ранний переход на энтеральное питание и стимуляция перистальтики, ограничение использования назогастральных зондов и дренажей, ранняя мобилизация, раннее удаление мочевых катетеров. Особое внимание уделяется использованию регионарных методов анестезии для минимизации периоперационного использования опиоидов. Рекомендуются местные анестетики без наркотических препаратов.

Следовательно, основная задача анестезиологии XXI века – это адекватная защита организма пациента от стресс-ответа. Поэтому сегодня принято считать, что современный анестезиолог – это врач периоперационной медицины.

Учитывая новые мировые тенденции относительно адекватного обезболивания, мы предлагаем следующий метод проведения безопиоидной анальгезии при операциях на органах малого таза, а также методику подготовки пациента на основе протокола ERAS. Предоперационный период должен включать следующие моменты: информированность пациента, оптимальный режим питания (за 5 ч до операции отказаться от потребления твердой пищи, за 2 ч – от употребления любой жидкости), при возможности – отказ от премедикации, минимальная подготовка кишечника, применение неопиоидных анальгетиков (Инфулган® в дозе 100 мл внутривенно за 40 мин до операции + НПВП внутривенно). Что касается стратегии малоопиоидной анестезии, мы предлагаем в качестве анестетиков использовать севофлуран в комбинации с пропофолом, анальгетик

Продолжение на стр. 22.

Эффективное обезболивание должно быть безопасным: возможности мультимодального подхода к анальгезии

Продолжение. Начало на стр. 21.

лидокаин в дозе 1,5 мг/кг массы тела болюсно с последующей инфузией 0,25 мг/кг в час + фентанил (по необходимости), кетамин 0,2-0,5 мг/кг болюсно с дальнейшей инфузией 0,25 мг/кг в час, кортикостероиды (дексаметазон 8 мг), магния дисульфат внутривенно в дозе 10 мг/кг в час, а также местные анестетики до выполнения разреза. Дополнительно рекомендованы к применению релаксанты короткого действия, инфузионная поддержка сбалансированными кристаллоидными растворами и поддержка температурного режима пациента (подогрев растворов и операционного стола).

Классические методы местного обезболивания раны характеризуются недостаточным эффектом, поэтому мы рекомендуем применение хирургического метода лечения послеоперационного болевого синдрома с помощью постоянной инфузии местного анестетика в рану (0,25% раствор Лонгокаин® в дозе 5 мл/ч). С целью реализации мультимодального подхода к послеоперационному обезболиванию у пациенток, которым выполнялась операция на органах малого таза, мы рекомендуем применение препарата Инфулган® (фармацевтическая компания «Юрия-Фарм») в дозе 1000 мг внутривенно, НПВП, обкалывание раны 0,5% раствором бупивакаина (Лонгокаин®), ондасетрон в дозе 8 мг, при необходимости можно назначать слабые опиоиды.



Заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии частного родильного дома «Лелека», кандидат медицинских наук Евгений Викторович Грижимальский рассказал о наиболее эффективных современных методиках послеоперационного обезболивания в акушерстве и гинекологии.

— Как известно, выбор метода послеоперационного обезболивания часто обусловлен традициями конкретного медицинского учреждения и опытом врача. Однако перед тем как приступить к разбору самых распространенных анестезиологических техник, следует рассмотреть рейтинг наиболее болезненных хирургических вмешательств, в том числе и в гинекологии.

По данным проспективного когортного исследования Н. J. Gerbershagen и соавт. (2013) с участием более 116 тыс. пациентов, в котором оценивали интенсивность боли в первый день после 179 различных хирургических манипуляций, 4-е место заняла открытая миомэктомия; 9-е — кесарево сечение; 27-е — открытая субтотальная гистерэктомия; 57-е — операции по поводу внематочной беременности; 75-е — чрезвычайная гистерэктомия. Таким образом, большая часть гинекологических операций входит в список 100 самых болезненных хирургических вмешательств. Для сравнения следует указать, что такие манипуляции, как открытая резекция легкого, гастрэктомия и радикальная простатэктомия в соответствии с данными этого исследования занимают только 118-е, 120-е и 163-е места.

Следует также отметить, что большинство основных причин послеоперационной летальности в современной хирургии напрямую связано с неадекватной терапией по поводу болевого синдрома (A. Rodgers, N. Walker, S. Schug, 2000). Послеоперационная боль может свести на нет результаты блестяще проведенной операции.

По данным исследования А. М. Овечкина (2012), послеоперационная боль оказывает влияние практически на все основные органы и системы:

- сердечно-сосудистую (тахикардия, аритмия, гипертония, ишемия);
- дыхательную (снижение дыхательного объема и жизненной емкости легких, застой мокроты, гипоксемия, пневмония);

- желудочно-кишечного тракта (парез кишечника, транслокация бактериальной флоры);

- центральной нервной системы (формирование хронического болевого синдрома).

Среди основных факторов риска развития хронического послеоперационного болевого синдрома следует выделить наличие боли до операции, молодой возраст пациентки, травматический хирургический доступ и неадекватное обезболивание, в том числе в ранний послеоперационный период.

Как правило, острая боль ощущается пациентами непосредственно после перенесенного хирургического вмешательства и может присутствовать до 7 суток, а хроническая боль — в течение 2 месяцев после операции и дольше.

Если углубиться в анализ существующих литературных данных и результатов клинических исследований, то можно выявить, что частота возникновения хронического послеоперационного болевого синдрома, к примеру после кесарева сечения, варьирует от 4,2 до 12,3% (L. Nikolajsen et al., 2004; J. Eisenach et al., 2008; B. Sng et al., 2009; J. Kainu et al., 2010; T. Liu et al., 2013). Все авторы отмечают, что наличие болевого синдрома существенно снижает качество жизни женщин в этот непростой для них период после рождения ребенка. Что же касается такого вмешательства, как гистерэктомия, то частота развития хронического болевого синдрома после этой операции составляет 6,7-31,9% (Gimbei et al., 2003; Hartmann et al., 2004; Brandsborg et al., 2007).

Исходя из вышеизложенного, возникает необходимость в более надежных тактиках обезболивания. В соответствии с данными, приведенными Н. Wulf (2007), золотым стандартом в «большой» абдоминальной хирургии является продленная эпидуральная анестезия в сочетании с поверхностной общей анестезией. Такой подход не только позволяет добиться лучшего обезболивания, но и снижает риск развития большого количества осложнений со стороны легких, сердца, почек, дает возможность избежать искусственной вентиляции легких и является профилактической мерой в отношении развития пареза кишечника. Кроме того, удовлетворенность пациентов данной методикой отмечается также и из-за возможности более раннего начала энтерального питания и более короткого пребывания в стационаре.

Эпидуральная анальгезия занимает ключевую позицию среди всех регионарных методов послеоперационного обезболивания. В многочисленных современных исследованиях доказана более высокая эффективность послеоперационной эпидуральной анальгезии по сравнению с системным введением опиоидных анальгетиков. Наиболее эффективным анестетиком является представитель группы амидов — бупивакаин (Лонгокаин®), который по длительности действия превосходит лидокаин в 2-3 раза.

Целесообразно рассмотреть технику выполнения проводниковой анестезии нервов брюшной стенки, а именно — QL- и TAP-блокад:

- QL-блокада — основывается на введении местного анестетика в область заднего или латерального края квадратной мышцы живота. Распространение анестетика при этом происходит между листками тораколумбальной фасции и паравертебрально;

- TAP-блокада — анестетик вводят в фасциальное пространство между поперечной и внутренней косой мышцами.

В соответствии с наблюдениями E. Erbabacan и соавт. (2015), TAP-блокада столь же эффективна в отношении снижения выраженности боли, как и метод контролируемой пациентом анальгезии (patient-controlled analgesia, PCA). Однако TAP-блокаду можно рассматривать как более предпочтительный в сравнении с PCA метод, поскольку благодаря ему можно избежать системного действия морфина, применяемого при PCA.

Наряду с такими преимуществами методик QL- и TAP-блокад, как простота выполнения, хороший анальгетический эффект, уменьшение потребности в применении наркотического анальгетика, обеспечение

хорошей перистальтики, а также сокращение времени пребывания в реанимационном отделении и в клинике в целом, существуют и определенные недостатки. К ним в первую очередь следует отнести неполную блокаду в случае неправильного выполнения, риск перфорации кишечника при введении иглы в брюшную полость, риск повреждения кровеносных сосудов.

Регионарная анестезия является надежным методом, применяемым в мультимодальной анальгезии. Мультимодальный подход к проведению послеоперационного обезболивания в целом подразумевает использование разных комбинаций большого количества лекарственных средств и методик их введения: анальгин, парацетамол, опиоиды, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, НПВП, агонисты центральных α2-адренорецепторов, селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Традиционно в качестве основы послеоперационного обезболивания рассматриваются опиоидные анальгетики, однако главная проблема их применения заключается в том, что эффективная анальгетическая доза зачастую близка к той, которая вызывает угнетение дыхания. Безусловно, в таком случае возникает необходимость в выборе альтернативных схем обезболивания, к примеру, внутривенного введения неопиоидных анальгетиков (Инфулган®) в сочетании с НПВП. Внутривенная форма превосходит таблетированную, ректальную и внутримышечную формы по профилю безопасности, характеризуется более предсказуемой плазменной концентрацией в ранний послеоперационный период (P. Pettersson et al., 2004). При этом применение неопиоидного анальгетика парацетамола (Инфулган®) в комбинации с НПВП позволяет добиться высокого анальгетического эффекта при послеоперационном обезболивании. Отдельно следует отметить, что режим обезболивания «по требованию» неэффективен, поэтому всегда следует планировать тактику анальгезии заранее, исходя из определения наиболее эффективной методики.

В послеоперационный период рекомендовано применение парацетамола (Инфулган®) в круглосуточном режиме (G. Sapogna et al., 2017). Для наиболее адекватного обезболивания его следует вводить 4 р/сут в режиме 2 капли/с (100 мл за 15 мин).

Комбинацию парацетамол + НПВП следует рассматривать в качестве рационального подхода в лечении послеоперационной боли в краткосрочной перспективе при условии отсутствия противопоказаний. Данная тактика в лечении пациентов с болевым синдромом, в частности в общей хирургии, выступает в роли базисной, на которую наслаиваются в последующем регионарная анестезия и применение наркотических анальгетиков, адъювантов.

В том случае если в послеоперационный период не удастся избежать введения опиоидов, (как правило, после обширных/травматичных операций), то целесообразно обратить внимание на препарат Налбуфин. Основные преимущества данного опиоидного анальгетика: реже вызывает тошноту и рвоту; эффект «потолка» при повышении дозы не вызывает гиповентиляции легких; не оказывает влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений и сердечный выброс; характеризуется быстрым началом действия и продолжительностью эффекта, по анальгетическому потенциалу равен морфину; имеет альтернативный рецепторный механизм действия (воздействует на κ-опиоидные рецепторы) и низкий наркотический потенциал.

Таким образом, повысить эффективность обезболивания в клинической практике возможно, и для этого требуется учитывать следующее:

- тактика превентивной анальгезии уменьшает потребность во введении опиоидных обезболивающих средств в послеоперационный период;

- при необходимости введения опиоидных анальгетиков рациональным решением является применение синтетического агонист-антагониста опиоидных рецепторов — препарата Налбуфин;

- одной из наиболее эффективных схем анальгезии является применение НПВП в комбинации с неопиоидным анальгетиком — парацетамолом (Инфулган®);

- от режима обезболивания «по требованию» следует отказаться;

- повышение эффективности обезболивания во многом зависит от использования регионарных методик послеоперационной анальгезии, в частности с применением анестетика Лонгокаин®.

Подготовили **Илона Цюпа** и **Антон Вовчек**





Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н



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



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Розкриваючи силу рослин

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

Канефрон® Н Таблетки, покриті оболонкою. 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. **Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

Канефрон® Н Таблетки в/о Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016, **Канефрон® Н** краплі оральні Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

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

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



Трава золототисячнику



Корінь любистку



Листя розмарину

Ю.В. Давыдова, д. мед. н., профессор, руководитель отделения акушерских проблем экстрагенитальной патологии, А.А. Огородник, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Преконцепционный подход к профилактике воспалительных осложнений беременности

Одним из наиболее частых поводов обращения к акушеру-гинекологу являются патологические выделения из половых путей. Однако нередко, особенно при стертой клинической картине, многие пациентки разных возрастов не видят необходимости в обследовании, уточнении диагноза и тщательно подобранном лечении, а пытаются лечиться самостоятельно, по советам подруг или родственниц, а также находя бесчисленные советы в сети интернет.



Ю.В. Давыдова

Вагинальные инфекции являются одной из самых распространенных гинекологических проблем. Наиболее частыми вагинальными инфекциями являются бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз и трихомониаз, во многих случаях выявляют микст-инфекцию.

Как правило, бактериальный вагиноз ассоциируется с повышенным риском развития воспалительных заболеваний органов малого таза, послеабортного эндометрита, абсцессов молочной железы, цервикальных неоплазий и постгистерэктомических инфекций.

Кандидоз характеризуется симптомами вульвовагинального воспаления в присутствии грибов *Candida*. Это вторая по распространенности (после бактериального вагиноза) причина симптомов вагинита. В структуре вагинитов кандидоз составляет примерно одну треть случаев. Кандидоз не считается оппортунистической инфекцией, и, в отличие от трихомонадного вагинита, не рассматривается как заболевание, передающееся половым путем.

Различные виды *Candida* могут быть идентифицированы в нижних половых путях у 10-20% здоровых женщин репродуктивного возраста, у 6-7% женщин в период менопаузы и у 3-6% девочек в препубертатный период. Частота заболеваемости кандидозным вульвовагинитом с каждым годом возрастает.

Трихомониаз является наиболее распространенной невирусной инфекцией половых путей, в мире ежегодно регистрируют примерно 170 млн случаев заболевания.

Следует отметить, что наличие инфекций половых путей обуславливает риск развития таких осложнений беременности, как преждевременные роды, повышение вероятности преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, рождения детей с недостаточной массой тела, инфекциями глаз и легких.

Хронические рецидивирующие инфекции половых путей играют ведущую роль в наступлении преждевременных родов. Ранняя гестация — период наибольшей уязвимости для воспалительных процессов. Микроорганизмы, обнаруженные в половых путях, при преждевременном излитии околоплодных вод, как правило, характеризуются низкой вирулентностью, что, вероятно, связано как с хроническим течением инфекционного процесса, так и с частым отсутствием явных клинических признаков инфекции.

Беременность увеличивает частоту вагинальной колонизации *Candida*, что является следствием повышенного уровня циркулирующих эстрогенов и отложения гликогена во влагалище в период беременности. При этом колонизация *Candida* может нарушить функционирование нормальной флоры влагалища, вследствие чего наблюдается уменьшение

количества лактобактерий и увеличение роста провоспалительных микроорганизмов.

Исследования, основанные на популяционных данных, полученных венгерскими авторами, показали, что местное (вагинальное) лечение кандидоза в период беременности связано с уменьшением распространенности преждевременных родов на 34-64%. В то же время в двух когортных исследованиях не выявлено достоверной связи между преждевременными родами и умеренным и тяжелым ростом *Candida* у женщин в сроке беременности 22-30 недель.

Таким образом, лечение инфекций половых путей в прекоцепционный период является важным механизмом снижения частоты акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных.

Необходимо пропагандировать важность планирования семьи, целесообразность прекоцепционной диагностики, адекватной прегравидарной подготовки. Самолечение приводит не только к отсутствию или краткой длительности клинического эффекта, рецидиву воспалительного процесса, но и к формированию резистентности микрофлоры к антибиотикам, антимикотикам, необходимости проводить лечение уже воспалительного заболевания, вызванного смешанной флорой, устойчивой к действию многих препаратов.

Мы считаем, что одним из успехов прекоцепционного консультирования является выявление воспалительных заболеваний влагалища, точная диагностика патогенной флоры и эффективная этиотропная терапия.

Необходимо отметить факторы риска развития кольпита:

1. Повреждение целостности слизистой оболочки влагалища — механическое (плотное нижнее белье, джинсы), химическое, термическое или их сочетание.
2. Нарушение функциональной защитной способности микрофлоры влагалища из-за продолжительной антибактериальной терапии или приверженности к спринцеванию в качестве гигиенической процедуры.
3. Беспорядочная сексуальная жизнь.
4. Сенсибилизация к средствам интимной гигиены или внутривагинальным лекарствам.
5. Пренебрежение правилами интимной гигиены.
6. Заболевания эндокринной системы, аутоиммунные заболевания.
7. Дистрофические изменения слизистой оболочки влагалища.
8. Анатомические аномалии.
9. Преобладание в рационе пряных продуктов, быстросъедаемых углеводов (мучное, сладости).
10. Перенесенные заболевания (онкологическое, длительное обострение хронического заболевания)

и необходимость длительного агрессивного лечения (полихимиотерапия, радиотерапия, применение высоких доз кортикостероидов).

Материалы и методы. Для прекоцепционного консультирования обратились 164 женщины в возрасте 22-32 года, у 134 из них выявлен кольпит смешанной этиологии. При этом у 68 женщин отмечен первый эпизод кольпита (1-я группа), а у 66 — рецидив (2-я группа). Основными жалобами были выделения из половых путей, зуд, раздражение в области вульвы. Пациенткам предлагалось оценить значимость симптомов по шкале от 0 до 3 баллов во время первого визита, после проведенного курса лечения, через 2 недели после лечения. Всем женщинам проведено бактериоскопическое и бактериологическое обследование с обязательной оценкой чувствительности флоры к антибиотикам и антимикотикам. Для лечения рекомендован Неотризол®, лекарственное средство для местного применения, используемое при ряде вагинальных инфекций. Препарат Неотризол® не только оказывает противогрибковое действие, но за счет оптимального состава активен в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий. Антибиотик неомицин, относящийся к группе аминогликозидов, способен проникать в структуру бактериальной клетки и блокировать синтез белков. Антимикотик миконазол предназначен для местного лечения вульвовагинального кандидоза, эффективен против *Candida vulvovaginalis*. В состав препарата входит орнидазол, активный в отношении *T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia*, многих анаэробных бактерий (*Bacteroides*, *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp.) и анаэробных кокков. Комплексное противовоспалительное действие препарата усилено преднизолоном — синтетическим кортикостероидом, применяемым для уменьшения выраженности симптомов воспаления, торможения секреции и высвобождения медиаторов воспаления.

Эффективность проводимой местной терапии оценивали бактериоскопически сразу после лечения и через 2 недели после его окончания. Стоит отметить, что пациентки 2-й группы ранее изолированно и комплексно применяли суппозитории, содержащие полимиксин, метронидазол, нистатин, флуконазол. За время лечения все участницы демонстрировали приверженность к лечению, аллергические реакции или непереносимость компонентов препарата не зафиксированы.

Результаты и их обсуждение. Выраженность симптомов у пациенток обеих групп представлена в таблице 1. Как видно из представленных данных, имеет место значительная убывающая динамика симптомов кольпита, особенно такая тенденция отмечается у пациенток 1-й группы. Это объясняется тем, что при первом эпизоде кольпита, вызванного смешанной флорой, этиотропное лечение воспалительного процесса назначено с учетом данных бактериоскопического, бактериологического исследований и чувствительности

Таблица 1. Балльная оценка выраженности симптоматики у женщин обеих групп

Время фиксирования симптомов	Зуд		Выделения из половых путей		Раздражение в области вульвы	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Первый визит	156,4	171,6	105,6	112,2	61,2	65,34
Сразу после лечения	27,2*	33,0**	23,1	32,34	18,4	18,48
Через 2 недели после лечения	9,52*	11,22**	6,8	7,9	0	0

* Достоверность показателя в 1-й группе до и после лечения, $p < 0,001$; ** достоверность показателя во 2-й группе до и после лечения, $p < 0,001$.

Таблица 2. Частота микробиологической излеченности у женщин обеих групп, %

Время исследования	1-я группа	2-я группа
Сразу после лечения	91,1	90,9
Через 2 недели после лечения	97,1	93,9

Таблица 3. Показатели чувствительности и резистентности грибов рода *Candida* к разным антимикотическим препаратам

Препарат	C. albicans			Общий показатель		
	Чувствительность	Дозозависимость	Резистентность	Чувствительность	Дозозависимость	Резистентность
Нистатин	7	46	0	13,4	83,6	3,0
Миконазол	49	4	0	89,6	9,0	1,5
Итраконазол	4	41	8	6,0	82,1	11,9
Клотримазол	41	11	1	73,1	22,4	4,5
Тербинафин	28	18	7	44,8	31,3	23,9
Эконазол	0	10	43	0	23,9	76,1
Кетоконазол	13	17	23	26,9	35,8	37,3

возбудителя к действующим веществам препарата Неотризол®, что позволило добиться значительного улучшения самочувствия за счет минимизации симптоматики и способствовало улучшению качества жизни.

Женщинам с зудом через 2 недели после лечения целесообразно назначить мультиштаммовый синбиотик Пробиз Фемина для ускорения восстановления лактофлоры в кишечнике и влагалище. Подобная тактика позволяет усилить защитные свойства собственной микрофлоры и осуществить блокирование грибов лактобациллами, использующими в борьбе с ними феномен «клещей» и выработку веществ, имеющих более совершенные свойства, чем самый современный антимикотик.

Стоит обратить особое внимание на показатели пациенток 2-й группы. У женщин с рецидивирующим кольпитом сложнее подобрать эффективное лечение, тем более, что пациентки данной группы ранее применяли от 1 до 5 различных вариантов суппозиторий и вагинальных таблеток моно- и комплексного состава. При этом 39,3% пациенток отмечали, что самостоятельно принимали решение об используемом

препарате, 36,4% женщин препараты назначали без полноценного микробиологического обследования, а 24,3% получали лечение только на основании анализа выделений без определения чувствительности флоры к антибиотикам и антимикотикам.

Данные об эффективности лечения, подтвержденные результатами микробиологического исследования, представлены в таблице 2. Учитывая данные о микробиологической излеченности, мы получили лабораторное обоснование назначения Пробиз Фемина курсом 15 дней в дозе 1 капсула 2 раза в день.

В клинической практике большое значение имеет правильный выбор комплексного препарата для лечения кольпита смешанной этиологии. Очень важно при таких кольпитах назначить препарат, содержащий современный антимикотик, характеризующийся высокой чувствительностью микрофлоры и низкой резистентностью грибов к агенту. Мы выбрали комплексный препарат, содержащий миконазол с адекватным соотношением чувствительность/резистентность (табл. 3). При выборе лекарственного средства необходимо учитывать проблемы, связанные с резистентностью к противогрибковым препаратам:

как часто это происходит, как это связано с ненадлежащим использованием препарата, как часто это приводит к неудачам в лечении. Так, в ряде комплексных препаратов, которыми ранее лечились пациентки 2-й группы, содержится антимикотик нистатин в дозе 100 тыс. ЕД, в то время как ингибирующая концентрация нистатина в разы выше, т.е. имеется высокая дозозависимость. Увеличить кратность приема комплексного препарата, содержащего необходимую дозу нистатина (500 тыс. ЕД), невозможно, а применение препарата в дозе меньше минимальной ингибирующей концентрации приводит к формированию резистентности к антимикотикам и отсутствию клинического эффекта.

Устойчивость к противомикробным агентам сегодня представляет большую клиническую проблему. При этом наблюдается увеличение частоты устойчивости в изолятах вида, обычно восприимчивого к известному агенту, или увеличение распространенности ранее редких видов гриба с низкой восприимчивостью к препарату (табл. 3).

Как следует из представленных данных, Неотризол® оказывает выраженный положительный клинический эффект. При оценке качества лечения через 2 недели сохранность эффекта высокая, разница между группами статистически незначимая. Все это свидетельствует в пользу эффективности применения препарата Неотризол® у пациенток как с впервые диагностированным кольпитом смешанного генеза, так и с рецидивирующим кольпитом.

Литература

1. Gianni C. Update on antifungal therapy with terbinafine. G Ital Dermatol Venerol. 2010; 145 (3): 415-24.
2. Nyirjesy P., Peyton C., Weitz M.V., Mathew L., Culhane J.F. Causes of chronic vaginitis: analysis of a prospective database of affected women. Obstet Gynecol. 2006; 108 (5): 1185-91.
3. Paulitsch A., Weger W., Ginter-Hanselmayer G., Marth E., Buzina W. A 5-year (2000-2004) epidemiological survey of Candida and non-Candida yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. Mycoses. 2006; 49 (6): 471-5.
4. Salehi Z., Seifi Z., Zarei Mahmoudabadi A. Sensitivity of Vaginal Isolates of Candida to Eight Antifungal Drugs Isolated From Ahvaz, Iran. Jundishapur J Microbiol. 2012; 5(4): 574-7.



НЕОТРИЗОЛ®

Клінічний ефект наступної доби

Показання: Бактеріальний вагіноз і вагініт різної етіології, в тому числі у вагітних з другого триместру. Профілактика інфекційних ускладнень при хірургічних втручаннях, санація піхви перед пологами або абортom. **Склад:** Орнідазолу 500 мг. Міконазолу нітрат 100 мг. Неоміцину сульфат 100 мг. Преднізолону 3 мг* **Можлива побічна дія:** можливі алергічні реакції. **Схема прийому:** Вводять глибоко у піхву по 1 таблетці на ніч. Курс – 8-16 днів. З повною інформацією про лікарський засіб ви можете ознайомитися в інструкції до медичного застосування.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ. НЕ ДЛЯ НЕВИЗНАЧЕНОГО КОЛА ОСІБ

ТОВ "ОРГАНОСІН ЛТД" | м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8/ тел/факс +38(044) 456 99 33





Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®



нормалізує менструальний цикл¹



відновлює гормональну рівновагу²



не містить гормонів³

Розкриваючи силу рослин

Циклодинон®. Показання. Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняку звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та ковтання.

1. В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54

2. W.Wuttke et al 1997. Geb Fra 57, 569-574

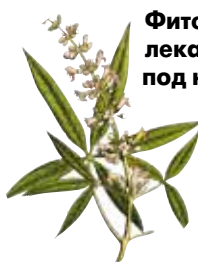
3. Інструкція для медичного застосування препарату

Циклодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/0267/01/01 від 23.12.13. **Циклодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/0267/02/01 від 23.12.13.

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.

Систематический обзор данных по оценке применения экстракта *Vitex agnus-castus* при предменструальном синдроме, постменопаузальных нарушениях и бесплодии



Фитотерапию традиционно используют при самых разных заболеваниях [1–13]. Такое лекарственное растение, как прутняк обыкновенный – *Vitex agnus-castus* (также известный под названиями витекс священный, витекс обыкновенный, монашеский перец, авраамово дерево и др.), представляет собой вид древовидного кустарника, произрастающего в Средиземноморском регионе. *Vitex agnus-castus* имеет длинные листья, нежные стебли и бледно-лиловые цветки; его плоды, достигающие полной зрелости осенью, выглядят как черные сухие шаровидные костянки небольшого размера. Основным химический состав этого растения включает такие биологически активные вещества, как витексин, кастицин, агнузид, гидроксibenзойную кислоту, алкалоиды, дитерпеноиды и др. Плоды *Vitex agnus-castus* содержат флавоноиды, терпеноиды, неолигнаны, фенольные соединения и один глицерид.

Известно, что лекарственные средства, созданные на основе *Vitex agnus-castus*, способствуют улучшению состояния у женщин с предменструальным синдромом (ПМС), масталгией, воспалительными заболеваниями и сексуальной дисфункцией, облегчают болевой синдром, обеспечивая антиноцицептивное действие [14]. Препараты на основе *Vitex agnus-castus* эффективно купируют симптоматику многих гинекологических заболеваний. В частности, в клинической практике экстракт плодов этого растения используют при нарушениях менструального цикла, сопровождающихся аномальными маточными кровотечениями, и при масталгии. Он также успешно применяется при легкой степени гиперпролактинемии и недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла. Кроме того, применение лекарственных препаратов на основе *Vitex agnus-castus* оказывает благоприятный эффект при болезненных менструациях, фибромиомах матки, которые сопровождаются маточными кровотечениями, при синдроме поликистозных яичников, ПМС и мигрени у женщин, а также при нарушениях функционирования предстательной железы у мужчин.

Использование растений в лечебных целях по-прежнему широко практикуется в современной медицине. В ходе клинических исследований получены доказательства того, что фитопрепараты вполне способны соответствовать тем требованиям, которые в настоящее время пациенты предъявляют к медикаментозному лечению. С одной стороны, органическое происхождение, оптимальное соотношение стоимости и эффективности, как правило, меньшее количество побочных эффектов, возникающих при применении средств на основе лекарственных растений, побуждают пациентов все более охотно использовать их в медицинских целях. Однако, с другой стороны, при применении фитотерапевтических средств все еще достаточно остро стоят проблемы оценки их эффективности, надлежащего дозирования и возможной токсичности, а также стандартизации.

Цель исследования

В этом обзоре рассматриваются возможности применения *Vitex agnus-castus* при ПМС, постменопаузальных нарушениях и бесплодии.

Материалы и методы

Поиск в базах данных

Этот обзор был составлен на основании анализа данных, полученных путем поиска информации об исследованиях *Vitex agnus-castus*, содержащихся в базах данных PubMed, Medline, Web of Science и IranMedex. При первоначальном поиске было идентифицировано около 87 литературных источников. Для дальнейшего скрининга было отобрано 43 источника, которые соответствовали всем установленным авторами критериям включения (текст на английском языке, наличие полнотекстовой версии публикации, результаты оценки терапевтических эффектов *Vitex agnus-castus*, даты публикации работ с 1997 по 2016 г.). Использовались следующие поисковые термины: «*Vitex agnus-castus*», «предменструальный», «постменопаузальный», «характеристики нарушений, связанных с бесплодием» и «фармакологические эффекты».

Критерии включения и исключения

Критериями включения являлись указанные выше ключевые слова, которые были использованы для поиска релевантных полнотекстовых статей на английском языке, опубликованных в период с 1997 по 2016 г. Включенные в анализ статьи по формату были представлены результатами клинических испытаний, исследований *in vitro* и *in vivo*, обзорами и метаанализами. Критерии исключения – сообщения о других свойствах данного растения, не связанных с его активностью в отношении ПМС, постменопаузальных нарушений и бесплодия; по данной тематике был доступен только один абстракт, опубликованный вне временных рамок этого исследования. Те статьи, которые не соответствовали критериям включения (опубликованные на других языках, вне установленных в исследовании временных рамок), были исключены из исследования.

Оценка качества

Выполнялась проверка критериев включения и исключения. На основании избранной поисковой стратегии в обзор были включены 54 статьи; затем 11 публикаций были исключены из обзора, а 43 статьи – включены в него и подробно проанализированы в дальнейшем.

Результаты

ПМС

Эффекты, оказываемые экстрактом *Vitex agnus-castus* у женщин с ПМС, были изучены в ходе проспективного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого

клинического исследования. Этот растительный экстракт продемонстрировал свою эффективность, безопасность и хорошую переносимость при применении по данному показанию [15]. Была также подтверждена эффективность экстракта *Vitex agnus-castus* в лечении пациенток с гиперпролактинемией, нарушениями менструального цикла, ПМС и масталгией. Преимуществами экстракта *Vitex agnus-castus* являются его хорошая переносимость, незначительное количество побочных эффектов и в целом низкий риск развития межлекарственных взаимодействий [16].

В ходе проведенного в Германии исследования изучали случаи ПМС/предменструального дисфорического расстройства (ПМДР), при которых растительный экстракт *Vitex agnus-castus* использовался в качестве дополнительного метода лечения [17]. В другом исследовании пациентки с ПМДР получали сочетанную терапию флуоксетином и экстрактом *Vitex agnus-castus*. Было показано, что прием флуоксетина способствовал устранению психологических проявлений ПМДР, в то время как экстракт *Vitex agnus-castus* – уменьшению выраженности физических симптомов [18].

Эффективность экстракта *Vitex agnus-castus* при ПМС также оценивали в ходе исследований, проведенных в Китае. Полученные результаты показали, что этот растительный препарат оказывает весьма благотворные эффекты в лечении среднетяжелого и тяжелого ПМС [19]. Растительный экстракт *Vitex agnus-castus* BNO 1095 продемонстрировал выраженные положительные эффекты в лечении среднетяжелого и тяжелого ПМС, в особенности при его клинических проявлениях, связанных с задержкой жидкости в организме [20]. Кроме того, экстракт *Vitex agnus-castus* может купировать легкие и умеренно выраженные симптомы ПМС [21]. В другом исследовании было обнаружено, что экстракт *Vitex agnus-castus* Ze 440 облегчает течение ПМС в том случае, когда его симптоматика проявляется повторно после прекращения приема препарата [22]. Экстракт *Vitex agnus-castus* Ze 440 может уменьшать выраженность симптоматики ПМС при применении в дозе 20 мг [23]. В сравнении с пиридоксином экстракт *Vitex agnus-castus* выраженно ослабляет клинические проявления синдрома предменструального напряжения, включая повышенную чувствительность грудных желез, отечность, повышение артериального давления, головную боль и депрессию. Была также подтверждена эффективность приема экстракта *Vitex agnus-castus* в форме капсул у пациенток с синдромом предменструального напряжения [24]. Препарат на основе экстракта плодов *Vitex agnus-castus* продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при купировании всех проявлений ПМС [25]. В японской популяции экстракт *Vitex agnus-castus* облегчал симптоматику ПМС при отсутствии значимых побочных эффектов [26].

Оценка использования экстракта *Vitex agnus-castus* у женщин с мигренью и ПМС подтвердила его безопасность и хорошую переносимость, а также снижение частоты приступов мигрени и сокращение их продолжительности [27]. Было установлено, что экстракт плодов *Vitex agnus-castus* снижает патологически повышенный сывороточный уровень пролактина и может использоваться в качестве эффективного средства для лечения женщин с ПМС [28]. Эти результаты позволили предположить, что экстракт *Vitex agnus-castus* может оказывать свои терапевтические эффекты при ПМС путем активации μ - и δ -опиатных рецепторов, но не κ -опиатных рецепторов [29]. Несколько позже было подтверждено, что в основе фармакологической активности экстракта *Vitex agnus-castus* лежат именно опиоидергические механизмы, а именно его способность выступать в качестве агониста μ -опиатных рецепторов [30]. Комбинация экстрактов зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) и *Vitex agnus-castus* также обеспечивала

положительные эффекты при лечении ПМС у женщин в пременопаузальный период. Однако для обоснования ее применения необходимы дальнейшие исследования [31].

В ходе клинического исследования с участием пациенток с циклической масталгией выраженность боли в грудных железах уменьшалась быстрее в группе женщин, получавших экстракт *Vitex agnus-castus*. Переносимость лечения признана удовлетворительной. Было установлено, что экстракт *Vitex agnus-castus* целесообразно использовать в лечении пациенток с данной патологией [32].

Постменопаузальный период

Неочищенный экстракт и бутаноловая фракция *Vitex agnus-castus* улучшают липидный метаболизм в печени лабораторных животных, перенесших овариоэктомию. Они также продемонстрировали свою способность снижать повышенные показатели функциональных проб печени в постменопаузе [33]. Было выявлено, что экстракт *Vitex agnus-castus* ослабляет выраженность симптомов менопаузы, это свидетельствует о целесообразности дальнейшего проведения большего количества исследований в этом направлении [34].

Нарушения фертильности

Результаты клинического исследования подтвердили влияние экстракта *Vitex agnus-castus* на фертильность [36]. Линолевая кислота, содержащаяся в плодах этого растения, обладает способностью связываться с эстрогеновыми рецепторами (ЭР) и вызывать определенную индукцию генов, кодирующих выработку эстрогенов [37]. Флавоноид апигенин был выделен как наиболее активный по отношению к ЭР фитостероид, входящий в состав экстракта *Vitex agnus-castus*. Среди других выделенных из него активных флавоноидов – витексин и пендултин. Результаты исследований подтверждают, что фитостероиды в составе экстракта *Vitex agnus-castus* являются специфичными по отношению к ЭР [38]. В испытании на самцах мышей было показано, что допамин контролирует деятельность гормонотропных клеток Лейдига. На этом основании было высказано предположение, что экстракт *Vitex agnus-castus* может реализовать свое воздействие через допаминергическую систему. Результат этого исследования демонстрирует, что экстракт *Vitex agnus-castus* потенциально может использоваться в клинических ситуациях, связанных с повышением уровня лютеинизирующего гормона в крови мужчин с бесплодием [39].

Обсуждение и выводы

ПМС и такое его производное, как ПМДР, представляют собой значимые медицинские проблемы, достаточно часто встречающиеся у женщин [40]. ПМС характеризуется значительным разнообразием клинической симптоматики, которая включает в том числе тревожность, меланхолию, повышенную чувствительность грудных желез и усиление аппетита [15]. ПМС ассоциирован с гормональным и нейрональным дисбалансом, нарушениями диеты и изменениями привычного образа жизни. Гиперпролактинемия является важной причиной ПМС, рассматриваемой в качестве составной части этого эндокринного расстройства. ПМДР представляет собой одно из основных патологических проявлений пременопаузальной фазы [41]. В настоящее время экстракт *Vitex agnus-castus* широко применяется для лечения ПМС и ПМДР. Кроме того, он продемонстрировал свои благоприятные эффекты в постменопаузальный период, а также при бесплодии. Допаминергические соединения, входящие в состав экстракта *Vitex agnus-castus*, способствуют уменьшению выраженности предменструальной масталгии, а также других симптомов ПМС. Некоторые химические соединения, присутствующие в этом растении, оказывают влияние на гипотиз, что объясняет его воздействие на уровни гонадотропных гормонов. Снижение концентрации пролактина влияет на уровни фолликулостимулирующего гормона и эстрогенов у женщин, тестостерона – у мужчин.

В заключение следует отметить, что экстракт плодов *Vitex agnus-castus* представляет собой фитотерапевтическое соединение, широко применяемое сегодня в лечении ПМС и ПМДР. Более того, были показаны благоприятные эффекты экстракта *Vitex agnus-castus* в постменопаузальный период. Его применение может также вносить потенциальный вклад в лечение как женского, так и мужского бесплодия. Допаминергические соединения, выявленные в данном растении, эффективны в уменьшении выраженности предменструальной масталгии, а также других проявлений ПМС.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Rafieian-Kopaei M., Movahedi M. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of Vitex Agnus Castus. Electronic Physician. Jan 2017. Vol. 9 (is. 1). P. 3685-3689.

Перевела с англ. Елена Терещенко



ОБЕРЕЖНО!

КАНДИДОЗ НА СВОБОДІ

МАНІЯК-РЕЦИДИВІСТ
ЗНОВУ ПОЛЮЄ НА ЖІНОК,
НЕ ЗАЛИШАЮЧИ ЇХ У
СПОКОЇ...

Довгі роки злісний грибок переслідує своїх жертв, що потрапили під загрозу рецидиву, оскільки головний осередок локалізації молочниці в кишечнику залишається неушкодженим. Саме через це кандидоз повертається знову і знову.



Але надія є!
На допомогу всім постраждалим жінкам поспішає
Екобіол — комплекс, що сприяє знищенню осередку
кандидозу у кишечнику.

Пути преодоления антибиотикорезистентности при лечении вагинальных инфекций

Поиск эффективных путей сдерживания стремительно растущей распространенности антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов находится в фокусе пристального внимания Организации объединенных наций, Всемирной организации здравоохранения, глав ведущих мировых государств, а также профильных медицинских ассоциаций. Вопросы, связанные с антибиотикорезистентностью, сегодня обсуждаются практически на каждом крупном форуме специалистов здравоохранения, в практике которых встречаются те или иные инфекции. Предлагаем нашим читателям более подробно ознакомиться с современными подходами к преодолению антибиотикорезистентности возбудителей вагинальных инфекций и эффективному лечению пациентов с данной патологией, а также узнать экспертное мнение по этому поводу заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», доктора медицинских наук, профессора Валентина Александровича Потапова.



— Вагинальный микробиоценоз составляет огромное количество микроорганизмов, но у здоровых женщин в нем преобладают лактобациллы (*Lactobacillus* spp.). Двумя ключевыми проблемами, непосредственно связанными с нарушением микробиоценоза влагалища, являются его дисбиоз и вагинальная инфекция. При этом в структуре вагинальных инфекций доминируют бактериальный вагиноз (вызванный анаэробной флорой — *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*), неспецифические бактериальные вагинальные инфекции (вызванные различными аэробными и анаэробными возбудителями), а также кандидоз. К наиболее часто выявляемым специфическим инфекциям, передающимся половым путем, относятся трихомониаз и гонорея.

«Классикой» этиотропной терапии вагинальных инфекций, бесспорно, является применение антибиотиков, которое должно обеспечить элиминацию причинно-значимых возбудителей. Выбор противомикробных и противогрибковых препаратов, использующихся в лечении вагинальных инфекций, регламентировался приказом Министерства здравоохранения Украины от 15.12.2003 № 582 «Об утверждении клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи» (раздел «Инфекции, передающиеся половым путем»). Согласно этому документу препаратами выбора при бактериальном вагинозе являются клиндамицин и метронидазол. При вагинальном кандидозе рекомендуется назначать азолы для системного либо для местного применения (флуконазол, итраконазол, клотримазол, миконазол), а также восстанавливать нормальный биоценоз влагалища с помощью препаратов, которые содержат пробиотические штаммы лактобактерий и стрептококков (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*). При трихомониазе препаратом первого выбора остается метронидазол, назначаемый перорально либо в форме вагинальных суппозиторий.

Вместе с тем значимой проблемой в гинекологической практике остаются неспецифические бактериальные вагинальные инфекции, прежде всего ввиду высокой частоты их рецидивов, возникающих в 30–67% случаев. Можно выделить следующие основные причины недостаточной эффективности лечения неспецифических бактериальных вагинальных инфекций и их рецидивирования:

- изначально неверный выбор антибактериального препарата;
- отсутствие данных бактериологического исследования о полном спектре этиопатогенов и их чувствительности к антибактериальным препаратам;
- недооценка необходимости коррекции микробиоценоза влагалища после проведенной терапии либо выбор с этой целью неэффективного пробиотика;
- антибиотикорезистентность причинно-значимых возбудителей вагинальных инфекций к назначаемым антибактериальным препаратам;
- формирование патогенными бактериями биопленок, в матриксе которых они становятся недоступными для воздействия антибиотиков.

В последние годы возрастает значимость именно последних двух факторов, которые заслуживают особого рассмотрения. Антибиотикорезистентность патогенных бактерий является без преувеличения мировой проблемой, поэтому необходимо максимально ограничить нерациональное использование антибиотиков, причем не только в медицине, но и в сельском хозяйстве, животноводстве, пищевой промышленности и др. Как известно, антибиотики представляют собой продуцируемые микроорганизмами низкомолекулярные соединения, вызывающие гибель или подавление роста других микроорганизмов. Специфическими бактериальными мишенями для антибиотиков являются:

- синтез компонентов клеточной стенки бактерий (в частности, синтез пептидогликана);

- синтез белка (бактериальные 70S-рибосомы);
- синтез нуклеиновых кислот (В-субъединица ДНК-гиразы);
- метаболизм ферментов.

Однако микроорганизмы достаточно быстро выработали эффективные механизмы противодействия антибактериальным средствам. К ним прежде всего относятся нарушение проницаемости бактериальной клетки для антибиотиков (модификация мишеней, точечные мутации), активный выброс антибиотиков из бактериальной клетки (механизм эффлюкса), ферментативная инактивация антибиотиков (например, выработка β-лактамаз). Селекции антибиотикорезистентных штаммов способствует применение антибиотиков не по показаниям, несоблюдение пациентами режима дозирования и длительности назначенных врачом курсов антибиотикотерапии, а также широкая доступность противомикробных средств — их фактически безрецептурный отпуск в аптечных учреждениях и практикуемое пациентами самолечение антибиотиками.

Среди известных в настоящее время причин неэффективности терапии инфекций (в том числе вагинальных) особого внимания заслуживает способность патогенных и условно-патогенных микроорганизмов формировать патологические микробные биопленки — микробные сообщества, окруженные внеклеточным матриксом из полимерных веществ (ДНК, белков, полисахаридов). Формирование биопленок — это идеальный способ для микроорганизмов выжить в агрессивной среде. Именно внеклеточный матрикс ограничивает доступ антибиотиков к колониям микроорганизмов, персистирующих в биопленках (Hall-Stoodley, 2014). Кроме того, находясь в составе микробных биопленок, микроорганизмы обмениваются друг с другом генами антибиотикорезистентности, конъюгативными плазмидами или фагами. Все это в конечном счете обуславливает неэффективность проводимой антибактериальной терапии.

Согласно современным представлениям именно биопленки имеют решающее значение в патогенезе и частых рецидивах бактериального вагиноза — они обнаруживаются у 90–99% пациенток с этой патологией. Ключевой составляющей биопленок, формирующихся у пациенток с бактериальным вагинозом, является *Atopobium vaginae* — относительно недавно идентифицированный вид анаэробных бактерий семейства *Corinobacteriaceae*. *Atopobium vaginae* считается высокоспецифичным маркером бактериального вагиноза и присутствует в биопленках в ассоциации с *Gardnerella vaginalis*. Кроме того, персистенция во влагалище *Atopobium vaginae* рассматривается как частая причина ряда осложнений, возникающих у женщин с бактериальным вагинозом во время беременности (таких как преждевременные роды, выкидыш, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, послеродовой эндометрит, сепсис и т.д.). *Atopobium vaginae* устойчив к метронидазолу, что существенно затрудняет лечение бактериального вагиноза и требует применения препаратов, подавляющих его рост, в том числе при нахождении в составе биопленок. В этом контексте привлекательной альтернативой системной терапии представляется местное применение препарата Флуомизин, выпускающегося фармацевтической компанией «Мединова» и широко применяющегося в странах Европы. Действующим веществом препарата Флуомизин является четвертичное соединение аммония — деквалиния хлорид. Он обладает широким спектром бактерицидной активности в отношении многих аэробных и анаэробных, грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и простейших (*Trichomonas vaginalis*). Механизм действия деквалиния хлорида, относящегося к группе поверхностно-активных веществ, основан на нарушении проницаемости клеточной оболочки с последующей утратой ферментативной активности микробной клетки, что закономерно вызывает ее гибель. Ключевыми преимуществами деквалиния хлорида является его способность создавать высокие локальные концентрации во влагалище (в 2–4 раза превышающие минимальную подавляющую концентрацию для 90% основных патогенов — МПК₉₀), крайне незначительное вагинальное всасывание и отсутствие системных нежелательных эффектов. С учетом значимости проблемы

антибиотикорезистентности возбудителей вагинальных инфекций важным является то, что в настоящее время не зарегистрировано ни одного случая развития устойчивости патогенных микроорганизмов к деквалиния хлориду. Согласно результатам недавнего исследования (G.L. Santiago et al., 2012), деквалиния хлорид высокоактивен в отношении 28 изученных штаммов *Atopobium vaginae* и по показателю МПК₉₀ не уступает клиндамицину. Клиническая эффективность деквалиния хлорида при бактериальном вагинозе была убедительно подтверждена в ходе многоцентрового (15 центров) рандомизированного клинического исследования с участием 321 пациентки. Было показано, что по частоте излечения терапия деквалиния хлоридом не уступает применению клиндамицина в форме вагинального крема и при этом характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием системных нежелательных явлений (E.R. Weissenbacher et al., 2012). По данным наших собственных исследований, терапия препаратом Флуомизин сопровождается гораздо меньшей частотой последующего возникновения вагинального кандидоза, чем применение других препаратов, рекомендованных при бактериальном вагинозе согласно действующему клиническому протоколу (3% в сравнении с 17,3%; В.А. Потапов и соавт., 2010). Продолжительность курса лечения препаратом Флуомизин составляет 6 дней. Препарат удобен в применении — он вводится по 1 вагинальной таблетке глубоко во влагалище вечером перед сном.

Вместе с тем, даже имея в своем распоряжении столь эффективное и не вызывающее резистентности противомикробное средство, как Флуомизин, нельзя забывать о том, что одной из важных причин рецидивирования вагинальных инфекций является нарушение микробиоценоза влагалища, сохраняющееся и после элиминации их возбудителей (М.А. Царькова, 2005). Кроме того, применение антибиотиков и антисептиков само по себе приводит к сокращению популяции резидентной влагалищной лактофлоры, что повышает риск развития вульвовагинального кандидоза и также связано с риском рецидива вагинальной инфекции. Поэтому после успешной эрадикации возбудителя решающее значение для долгосрочного успеха лечения в целом приобретает последующая восстановительная терапия пробиотиками, направленная на коррекцию дисбиоза влагалища. При выборе пробиотика для местной терапии предпочтение необходимо отдавать препаратам, содержащим естественные резиденты влагалища — лактобациллы. Хорошо известно, что лактобациллы продуцируют молочную кислоту, перекись водорода и ряд антибиотикоподобных веществ, благодаря чему препятствуют размножению ацидофильных бактерий и росту условно-патогенной флоры. Проведенные *in vitro* исследования (A. McMillan et al., 2011) продемонстрировали, что лактобациллы способны разрушать биопленки, сформированные *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis*. В этом контексте внимания практикующих гинекологов заслуживает высококачественный швейцарский препарат Гинофлор, одна вагинальная таблетка которого содержит 100 000 000 жизнеспособных пробиотических бактерий *Lactobacillus acidophilus* и 0,03 мг эстриола. *Lactobacillus acidophilus* прикрепляются к клеткам влагалищного эпителия, конкурентно блокируя адгезию к ним патогенных микроорганизмов. Показано, что в течение 12 ч после введения во влагалище 1 таблетки препарата Гинофлор популяция лактобацилл увеличивается примерно в 1000 раз. Необходимость включения в состав препарата Гинофлор эстриола в низкой дозе обусловлена доказанным регулирующим эффектом, который оказывают эстрогены на состав вагинального микробиоценоза. Эстриол стимулирует пролиферацию эпителия слизистой оболочки с накоплением в клетках гликогена, который метаболизируется лактобациллами в лактат, способствующий сдвигу pH в кислую сторону и тем самым — сдерживанию избыточного размножения другой микрофлоры. Таким образом, Гинофлор оказывает двойное воздействие: антисептическое (за счет продукции лактобациллами лактата и других естественных антисептиков) и стимулирующее пролиферацию поверхностного гликогенсодержащего эпителия влагалища (за счет эстриола). Как свидетельствуют результаты проведенного нами клинического исследования (А.В. Потапов и соавт., 2010), терапия препаратом Гинофлор должна проводиться до полного восстановления нормоценоза: применение таблеток в течение 24 дней обеспечивало нормализацию количества лактобацилл во влагалище у 83,6% женщин. Количественная оценка состояния вагинального микробиоценоза в динамике и достижение его нормализации должны рассматриваться как ключевой этап профилактики рецидивов вагинальной инфекции. Повторные курсы лечения с применением препаратов, содержащих пробиотические культуры лактобацилл, таких как Гинофлор, способствуют снижению риска развития рецидивов вагинальных инфекций (Larsson et al., 2008).

Подготовили **Марина Титомир и Елена Терещенко**





Міофолік

- Підвищує фертильність
- Підтримує здорову вагітність
- Рекомендований при СПКЯ*



* Синдром полікістозних яєчників. 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 CCHI F, 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 T.H, Ratoshok S.A, 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(III):23-29. ⁹ Громова О.А., Торшин І.Ю., Гришина Т.Р., Громова А.А. Систематичний аналіз молекулярно-фізіологічних ефектів міоїнозитола: дані молекулярної біології, експериментальної та клінічної медицини. Ефективна фармакотерапія. 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. 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, симпозиумах з медичної тематики.



Miofolik.com



резонатив®

Імуноглобулін
людини антирезус
Rho (D)

Безпечне майбутнє Профілактика резус-конфлікту у резус-негативних жінок

1 мл/625 ME - до 12 тижнів вагітності
2 мл/1250 ME - після 12 тижнів вагітності

- великий досвід використання з 1968 року¹
- у всьому світі введено понад 2 млн. доз²
- вкрай низький вміст IgA²
- високий рівень вірусної інактивації, що здійснюється під міжнародним контролем¹
- доведена ефективність та відмінна переносимість³⁻⁹

Коротка характеристика РЕЗОНАТИВ. Розчин для ін'єкцій – 1 мл містить 625 МО/мл (125 мкг/мл); об'єм готового розчину: 1 мл та 2 мл.
Показання. Профілактика резус-імунізації у резус-негативних жінок. Планова антенатальна профілактика, антенатальна профілактика після ускладнень попередньої вагітності, викидень/загроза викидня, позаматкова вагітність або хоріонаденома, внутрішньоутробна смерть плода, трансплацентарна кровотеча внаслідок дородової кровотечі, амніоцентез, біопсія хоріону або акушерські маніпуляційні процедури, наприклад зовнішній акушерський поворот, інвазивні втручання, кордоцентез, тула травма живота або терепевтичне втручання у плода. Постнатальна профілактика у випадку народження резус-позитивної дитини. Лікування резус-негативних осіб після трансфузії несумісної резус-позитивної крові або інших препаратів, які містять еритроцити, наприклад, концентрат тромбоцитів.
Протипоказання. Підвищена чутливість до активних компонентів препарату або до будь-якої іншої допоміжної речовини. Підвищена чутливість до людського імуноглобуліну.
Побічні реакції: в місці ін'єкції може відчуватись біль і чутливість. **Нечасті загальні прояви:** анафілактичний шок, головний біль, тахікардія, нудота, кропив'янка. **ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.** Р. П. в Україні № UA/14323/01/01 від 16.04.2015 № 222. Заявник, Октафарма Фармацевтика Продуктінсгес, м.Б.Х., Оберлаасштрассе 235, А-1100 Відень, Австрія, Octapharma Pharmazeutika Produktionsges. m.b.H. Oberlaaer Strasse 235, A-1100 Vienna, Austria. **Посилання:** ¹ Octapharma data. ² Резонатив. Інструкція по застосуванню. 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 Ørjasæter H. Rh-antibodies in women receiving immunoprophylaxis against Rh immunization. Tidsskr Nor Lægeforen 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 N. Post-marketing surveillance of the use of Rhesonativ® 1250 IU (human immunoglobulin/anti-D) in Irish obstetric in-patients. July 2001. Data on file. 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, симпозиумах з медичної тематики.



Л.В. Калугина, д. мед. н., Т.И. Юско, отделение эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Мио-инозитол: терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников

Обзор литературы

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) как одна из наиболее частых причин овариальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста стал достаточно часто встречающейся патологией в практике гинеколога-эндокринолога. Являясь причиной более половины случаев бесплодия эндокринного генеза (50-75%), СПКЯ повышает риск невынашивания беременности, а также таких перинатальных осложнений, как гестационный диабет (ГД), фетальная макросомия, гестационная гипертензия (преэклампсия, индуцированная беременностью гипертензия). Вследствие метаболических, гормональных нарушений пациентки с СПКЯ имеют повышенный риск ановуляторных циклов и составляют основную группу женщин, прибегающих к процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1-7].

Актуальность проблемы СПКЯ также обусловлена развитием мультисистемного синдрома, сопровождающегося нарушением функционирования многих органов и систем организма. Так, у этих пациенток в 10 раз повышен риск возникновения сахарного диабета 2 типа, в 7 раз — сердечно-сосудистой, а также онкологической патологии (рак эндометрия и молочной железы), что влияет не только на качество, но и на продолжительность жизни женщины. При этом распространенность метаболического синдрома у больных с СПКЯ в 2 раза выше, чем в популяции: около 22% женщин в возрасте до 20 лет и 53% женщин от 30 до 39 лет с СПКЯ имеют соответствие критериям метаболического синдрома [4].

Ключевую роль в патогенезе СПКЯ играют инсулинорезистентность (ИР) и гиперандрогения (ГА), при этом высокий уровень андрогенов способствует формированию абдоминального ожирения и ИР, которая, в свою очередь, приводит к компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), обуславливая образование андрогенов в яичниках и коре надпочечников. Тяжелые нарушения чувствительности к инсулину в состоянии компенсаторной ГИ имеют место не только у пациенток с СПКЯ и ожирением, но и у стройных женщин, это свидетельствует о том, что развитие ИР не зависит от массы тела [2, 6].

В настоящее время продолжается поиск фармакологических субстанций для патогенетической терапии СПКЯ [3-5]. Современные подходы в лечении, в основном, направлены на коррекцию ИР (метформин, пиоглитазон), восстановление менструального цикла (МЦ; комбинированные оральные контрацептивы, прогестероносодержащие препараты) и овуляции (кломифена цитрат), уменьшение проявлений ГА (спиронолактон, флутофарм), представляя собой симптоматическую терапию. Поэтому весьма активно продолжают исследования фармацевтических средств, которые могут обеспечить наиболее эффективную и безопасную терапию СПКЯ с помощью оптимизации процессов саморегуляции. Именно на коррекцию метаболических нарушений направлены рекомендации по модификации образа жизни, которые

предусматривают рациональное питание, дозированные физические нагрузки, а также дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов, поскольку СПКЯ — это нейроэндокринный синдром, требующий постоянной сопроводительной терапии [4, 6].

На сегодняшний день перспективным направлением в профилактике и лечении симптомов СПКЯ, а также обусловленного синдромом бесплодия считается применение мио-инозитола (МИ). При этом наиболее интересным направлением можно считать включение этого микронутриента в программу прегравидарной подготовки и поддержки беременности у таких пациенток.

Открытие МИ, выделенного из ростков пшеницы немецким ученым Ю. Либихом в 1848 г., позволило в 1902 г. внести этот микронутриент в классификацию витаминов как витамин В₈. МИ — основной стереоизомер инозитола (шестиатомного спирта циклогексана), существующий в девяти стереоизомерах, из которых в живой клетке присутствует только одна форма — мио-инозитол (рис. 1).

На сегодняшний день МИ является жизненно необходимым микронутриентом, около 3/4 его суточной потребности синтезируется преимущественно из глюкозы в печени и почках, некоторая часть попадает с пищей [3]. Источником поступления МИ в наш организм являются растительные продукты: зерновые, бобовые, орехи, дыни и апельсины. При этом в растительных продуктах МИ в основном содержится в виде фитиновой кислоты, что на 50% уменьшает его биодоступность. В организме человека МИ в свободной форме синтезируется в почках, а также в половых железах и головном мозге (около 4 г/сут) [4].

Следует отметить, что основной функцией МИ является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования целого ряда рецепторов (к инсулину, половым гормонам, факторам роста и катехоламинам; рис. 2). Инозитолзависимые белки необходимы для поддержания функционирования сердечно-сосудистой, иммунной (снижение аутоиммунных воспалительных реакций) и центральной нервной (когнитивные

нарушения, депрессии, панические атаки) систем, участвуют в метаболизме глюкозы (в сигнальном каскаде инсулина). МИ является синергистом витаминов (В₅, РР), минералов (кальция, магния) и фолатов [3, 8].

Оказалось, что в клеточных мембранах инозитол находится в виде фосфатидилмио-инозитола и является предшественником инозитолтрифосфата, играя роль вторичного мессенджера, который регулирует деятельность таких гормонов, как инсулин и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), катехоламины. Было также доказано, что МИ влияет на функционирование сперматозоидов, регулируя осмолярность и объем семенной плазмы, экспрессию белков, необходимых для эмбрионального развития, и подвижность сперматозоидов [9].

МИ является компонентом клеточных мембран, играет важную роль в клеточном морфогенезе и цитогенезе, синтезе липидов, в поддержании структуры клеточных мембран и клеточном росте [4]. Именно МИ выступает в качестве передатчика сигнала регуляции уровней внутриклеточного кальция, сигнала от рецептора инсулина, участвует в расщеплении жиров и снижении уровня холестерина в крови, модуляции активности нейротрансмиттеров (рис. 2) [8].

Изучение влияния производных МИ на повышение фертильности выявило их взаимодействие со специфическими белками, участвующими в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона. Было установлено, что повышение концентрации МИ в фолликулярной жидкости в предовуляторный и овуляторный период необходимо для полноценного созревания фолликулов и является маркером хорошего качества ооцитов [9]. Оказалось также, что инозитолзависимые сигналы имеют важное значение на заключительных стадиях созревания яйцеклетки при подготовке к успешной активации клетки в момент оплодотворения [10].

Специфические воздействия МИ на репродуктивную функцию связаны с участием его производных в сигнальных каскадах белковых рецепторов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормона), ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ). МИ воздействует, в частности, на инвазию



Л.В. Калугина

трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооцитов и плаценты. Помимо этих прямых специфических эффектов, МИ также поддерживает функционирование репродуктивной системы опосредованно [3, 10].

Целью нашего исследования стал анализ мирового опыта применения МИ для лечения овариальной дисфункции и прегравидарной подготовки пациенток с СПКЯ.

Анализ данных литературы

Систематический анализ более чем 37 тыс. публикаций, посвященных МИ и его производным, продемонстрировал его важность для поддержания физиологического течения многих процессов в организме человека [7].

В зону нашего внимания попала достаточно большая часть исследований, посвященных изучению влияния МИ на метаболические нарушения, в частности ИР, у пациенток с СПКЯ.

Систематический анализ эффектов МИ у пациенток с СПКЯ показал, что его пероральный прием в дозе 4 г/сут способствует преодолению ИР, нормализации липидного профиля, артериального давления, снижению избыточной секреции андрогенов (в частности лечению гирсутизма, акне, андрогенозависимой алопеции) [3].

Действие МИ при СПКЯ может быть связано с повышением чувствительности к инсулину и последующим увеличением поглощения внутриклеточной глюкозы [11].

Дальнейшее изучение метаболических эффектов МИ показало, что он улучшает липидный профиль у женщин с СПКЯ. Согласно оценке липидного профиля у пациенток с ожирением (индекс массы тела — ИМТ — 34±6 кг/м²) до и после 6 месяцев терапии выявлено статистически достоверное повышение уровня липопротеинов высокой плотности, снижение уровней липопротеинов низкой плотности и триглицеридов на фоне снижения ИР [12]. Еще в одном исследовании прием МИ в течение 8 недель в группе пациенток с ожирением и СПКЯ (n=42) позволил снизить ИМТ и уровень инсулина наряду со снижением концентрации ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ [13].

Как известно, для лечения овуляторной дисфункции у пациенток с СПКЯ успешно применяются метформин и пиоглитазон. Однако их прием достаточно часто ограничивается возникновением таких побочных эффектов, как тошнота, диарея (при использовании метформина) и увеличение массы тела (при приеме пиоглитазона), что обуславливает низкий комплаенс и отказ от продолжения терапии [14].

Результаты сравнительного исследования [15] лечения пациенток с СПКЯ и ановуляцией показали, что у 50% пациенток, получавших метформин, восстановилась спонтанная овуляция, у 18% наступила беременность. В группе получавших МИ спонтанная овуляция восстановилась у 65% пациенток, а у 30% пациенток наступила беременность. В группе получавших МИ отсутствовали какие-либо побочные эффекты терапии, что повысило приверженность к ней.

Продолжение на стр. 32.

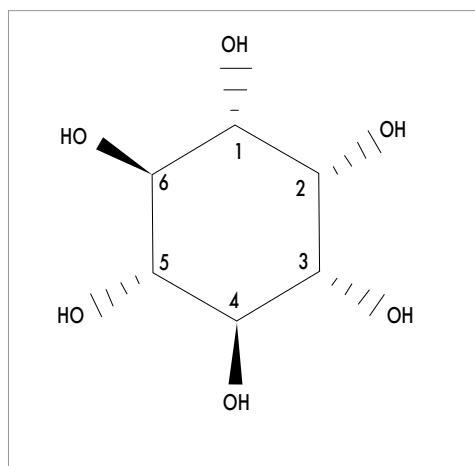


Рис. 1. Структурная формула МИ (C₆H₁₂O₆)

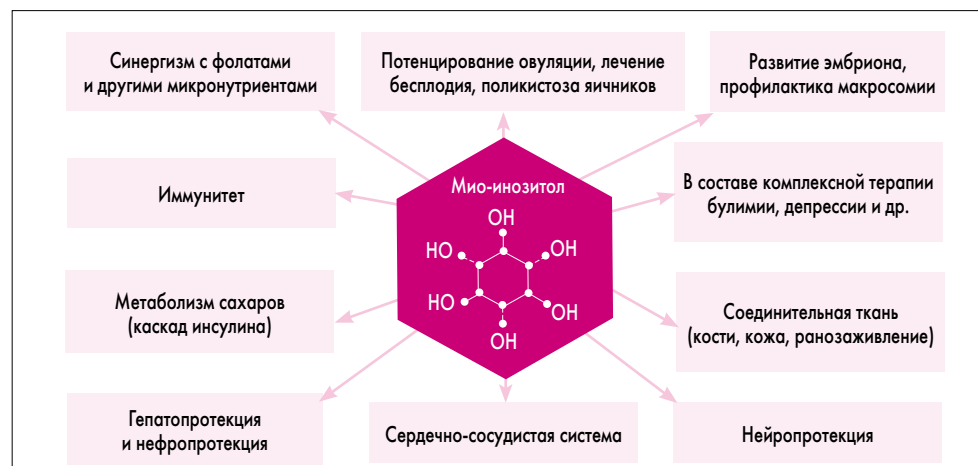


Рис. 2. Основные направления терапевтического применения и метаболические функции МИ

Л.В. Калугина, д. мед. н., Т.И. Юско, отделение эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Мио-инозитол: терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников

Продолжение. Начало на стр. 31.

Согласно результатам исследования итальянских ученых [16], курсовой прием МІ позволил предупредить развитие ГД у 83 беременных с СПКЯ. В группе пациенток, принимавших МІ в течение всей беременности (n=46), ГД развился только у 17%, а в группе контроля — у 54%. Таким образом, риск развития ГД без поддерживающего лечения МІ повышался более чем в 2 раза.

Полученные данные повышают клинический интерес к МІ как потенциальному сенситизатору инсулина, который может быть использован в качестве безопасного и эффективного варианта лечения пациенток с СПКЯ путем восстановления их метаболического профиля и последующей индукции овуляции у больных с бесплодием. Кроме того, результаты исследований демонстрируют высокий уровень безопасности молекулы МІ даже при ее введении до 12 г/день, что вызывает лишь незначительные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [17, 18, 31].

Кроме этого, как показали результаты применения МІ у пациенток с СПКЯ с нормальной массой тела, в результате терапии наблюдалось повышение антиоксидантного ресурса (глутатион в цитозоле), снижались ИР, уровни андростендиона и тестостерона в сыворотке крови, пролактина и инсулина, нормализовались уровни ЛГ, повышалась чувствительность клеток к инсулину, нормализовалась кривая уровня сахара [19].

МІ также может использоваться для устранения андрогенных нарушений при СПКЯ. В частности, при назначении МІ в дозе 4 г/сут 50 пациенткам с СПКЯ в течение 6 месяцев уже через 3 месяца терапии уровни ЛГ, тестостерона, свободного тестостерона, инсулина в плазме крови существенно снизились. Гирсутизм и акне достоверно уменьшились после 6 месяцев терапии [17]. Прием МІ в дозе 4 г/сут на протяжении 12-16 недель в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 42 пациенток с СПКЯ способствовал достоверному снижению уровней тестостерона, триглицеридов, инсулина, нормализации артериального давления и восстановлению овуляции [18, 20, 21].

Однако наибольший интерес представляют исследования влияния МІ на повышение фертильности в качестве прегравидарной подготовки и ведения женщин перед циклом ЭКО.

В ряде научных работ доказано, что дефицит МІ у женщин с СПКЯ связан с плохим качеством ооцитов и нарушением фолликулогенеза [15]. Согласно результатам некоторых исследований, высокие концентрации МІ в фолликулярной жидкости ассоциировались с хорошим качеством ооцитов, что способствовало развитию высококачественных эмбрионов у субфертильных пациенток. Были обнаружены положительные и значимые корреляции между концентрациями МІ и сегментацией оплодотворенных яйцеклеток. Кроме того, введение МІ женщинам, которые проходили циклы ЭКО, давало возможность уменьшать дозу рекомбинантного ФСГ и продолжительность его введения. При этом улучшалось качество ооцитов и эмбрионов, а также скорость имплантации [22]. Следовательно, повышение концентрации МІ в фолликулярной жидкости в перивуляторный и овуляторный период необходимо для полноценного созревания фолликулов и является

маркером хорошего качества ооцитов [23]. Таким образом, включение МІ в программу подготовки к ЭКО способствует улучшению результатов вспомогательных репродуктивных технологий. Кроме того, согласно данным проспективных рандомизированных контролируемых исследований, МІ улучшает качество не только женских, но и мужских гамет [24-27].

Вследствие того, что МІ является синергистом фолиевой кислоты (ФК), комбинация этих микронутриентов является наиболее перспективной в лечении женщин с СПКЯ и ановуляцией. Как известно, фолаты необходимы для метилирования ДНК — процесса, без которого невозможно клеточное деление. МІ, воздействуя на процессы метилирования ДНК посредством инозитолозависимых белков (аденозилгомоцистеин-2, Са/интегрин-связывающий белок 1, метил-СrG-связывающий белок 2), является природным синергистом фолатов, ионов железа, витамина РР и пантотеновой кислоты [10].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффектов МІ показано достоверное улучшение функций яичников у женщин с СПКЯ. Пациентки контрольной группы (n=47) получали 400 мкг ФК, а пациентки основной группы (n=45) — МІ в дозе 4 г/сут и ФК 400 мкг/сут.

Уровень эстрадиола был достоверно выше у пациенток основной группы уже с первой недели лечения. Прием МІ способствовал увеличению уровня липопротеинов высокой плотности. В основной группе количество пациенток, у которых восстановилась овуляция, было больше по сравнению с таковым в группе плацебо (25 и 15% соответственно), а время наступления первой овуляции существенно короче (25 суток, в группе плацебо — 41 сутки; $p < 0,05$) [20].

В другом исследовании [21] подтверждена эффективность МІ в восстановлении МЦ. В группе из 70 женщин в возрасте 18-35 лет 35 пациенток с ановуляторным циклом получали ФК 200 мкг/сут и МІ 2 г/сут в течение 24 недель, а остальные 35 пациенток — плацебо. После 24 недель лечения только 5 пациенток, принимавших МІ, имели ановуляторный цикл (в контрольной группе — 14 пациенток), что соответствовало 4-кратному снижению риска ановуляторного цикла ($p=0,016$).

В крупном наблюдательном исследовании [8] участвовали 3602 женщины с бесплодием, которые в течение 2-3 месяцев применяли 4000 мг МІ + 400 мкг ФК в день. На протяжении этого времени у 70% женщин восстановилась овуляция и были зафиксированы 545 случаев беременности. Это означает, что частота наступления беременности у пациенток, принимающих МІ и ФК, составила 15,1%. Уровень тестостерона и прогестерона изменился соответственно с 96,6 до 43,3 нг/мл и с 2,1 до 12,3 нг/мл ($p < 0,05$) после 12 недель лечения. Побочные эффекты отсутствовали.

Еще в одном исследовании было выявлено, что у пациенток, принимавших МІ + ФК, овуляция восстановилась в 82% случаев, тогда как у пациенток группы плацебо — всего в 63%. В то же время у 70% женщин, принимавших МІ, после 16 недель лечения МЦ стал регулярным, а в группе плацебо — всего лишь у 13% [19]. Проведенный позже метаанализ [24] подтверждает эти показатели.

При дозировке МІ 4000 мг и ФК 400 мг не наблюдалось никаких побочных эффектов, в особенности тех, которые обычно

возникают при использовании в высоких дозах (1500 мг/сут) других сенситизаторов инсулина, в частности метформина.

Таким образом, результаты ряда исследований подтвердили, что у большинства бесплодных пациенток с СПКЯ прием МІ восстанавливает спонтанную овуляцию, регулярность МЦ и увеличивает секрецию прогестерона. Воздействие МІ на ИР, избыточную массу тела, ГА, гирсутизм, акне, олиго- и аменорею, повышенный уровень ЛГ, а также антиоксидантное действие позволили включить его в комплексные программы подготовки к ЭКО в странах Европы, США, Японии, Южной Кореи и др. [3].

Следует отметить, что наиболее контраверсионным остается вопрос выбора типа инозитола для лечения ановуляции и подготовки к беременности у женщин с СПКЯ.

Мио-инозитол или D-хиро-инозитол?

В организме человека более 95% инозитолов находятся в форме МІ, который является депо инозитолов. Из МІ происходит синтез упоминаемых ранее инозитоловых производных, участвующих в сигнальных каскадах, в частности D-хиро-инозитола (DCI, аналог оптического изомера инозитола). Последний синтезируется из МІ посредством специального фермента эпимеразы и участвует в передаче внутриклеточного сигнала от рецептора инсулина [28, 29]. В клетках, отвечающих за депонирование гликогена (печень, мышцы, жировая ткань), отмечается высокое содержание DCI, в то время как в клетках мозга и сердца преобладает МІ, поскольку они требуют значительно более быстрого усвоения глюкозы. Соотношение МІ/DCI является тканеспецифическим. В яичниках (фолликулярной жидкости) здоровых женщин оно составляет 100:1, в то время как у пациенток с СПКЯ — 0,2:1. При этом в репродуктивных органах, таких как яичник, МІ регулирует поглощение глюкозы и участвует в сигнализации ФСГ, в то время как DCI отводится участие в процессе инсулин-опосредованного синтеза андрогенов [30-33].

Применение DCI в высокой дозе при использовании вспомогательных репродуктивных технологий обусловило его негативное влияние на качество ооцитов и ответ яичников на введение ФСГ [3]. Так, данные, опубликованные Isabella и Raffone, свидетельствуют о том, что повышение дозы DCI приводит к «интоксикации яичников», проявляющейся негативным влиянием на качество ооцитов и снижением ответа яичников на ФСГ [34].

Этот феномен, возможно, объясняют результаты исследования по изучению влияния МІ и DCI на качество ооцитов у пациенток с СПКЯ. Так, было установлено, что общее количество ооцитов в двух группах не различалось, тогда как количество зрелых ооцитов, эмбрионов хорошего качества и беременностей было существенно выше в группе пациенток, получавших МІ [32]. Было сделано предположение о том, что у пациенток с СПКЯ и ИР активностью эпимеразы в яичниках повышена, соответственно происходит усиленная конверсия МІ в DCI с последующим дефицитом МІ [35]. Уменьшение соотношения МІ и DCI, в свою очередь, может способствовать снижению качества ооцитов у пациенток с СПКЯ [36]. Более того, предполагаемый дефицит МІ в яичниках может способствовать нарушению действия ФСГ и повышенному риску развития синдрома гиперстимуляции яичников [32]. Известно, что пациентки, имеющие высокие уровни

инсулина, нуждаются в большем количестве ФСГ для стимуляции яичников [35]. Имеются данные о том, что восполнение уровня МІ (предпочтительно за 3 месяца до стимуляции яичников) дает возможность снизить дозу назначаемого рекомбинантного ФСГ при проведении программ ЭКО и способствует повышению вероятности наступления беременности у пациенток с СПКЯ [3]. Поэтому для проведения прегравидарной подготовки у таких пациенток следует отдавать предпочтение именно препаратам МІ.

Среди МІ-содержащих препаратов наибольший интерес, на наш взгляд, представляет комплексный препарат Миофлик производства британской компании Amaxa Pharma. В его состав входит МІ (2000 мг), ФК 4-го поколения (200 мкг) и витамин В₁₂ (5 мкг). Среди преимуществ этого препарата необходимо отметить оптимальную дозировку МІ, эффективность которой доказана в клинических исследованиях (при рекомендованном приеме 2 пакетиков в день пациентка получает 4000 мг (4 г) МІ в сутки). Кроме того, Миофлик от Amaxa Pharma — единственный препарат в Украине, содержащий терапевтически эффективную дозу МІ и ФК в ее активной форме — 5-метилтетрагидрофолата. Эта форма отличается 100% биодоступностью независимо от наличия мутации гена *MTHFR* (полиморфизм C677T), из-за которой усвоение фолатов из пищи невозможно. Данная активная форма чрезвычайно важна именно для пациенток с СПКЯ, у которых указанный генный полиморфизм наблюдается в 4 раза чаще, чем в целом в популяции (30-40% населения имеют мутацию гена *MTHFR*) [6].

Витамин В₁₂ в составе препарата улучшает усвоение ФК и действует в синергизме с ней, а также предотвращает риск развития дефицита витамина В₁₂ и обладает нейропротективным воздействием, способствуя повышению концентрации внимания и памяти, снижению раздражительности. Витамин В₁₂ активно применяется для профилактики невынашивания беременности и дефектов нервной трубки плода.

Следует также отметить удобство применения водорастворимой формы препарата Миофлик, особенно важное для беременных, что повышает комплаентность, а значит — и эффективность лечения.

Благодаря положительному влиянию на репродуктивную функцию данного комплекса витаминов, можно рекомендовать продолжать его прием и после наступления беременности с целью снижения риска выкидыша на ранних сроках, развития ГД и преэклампсии (в отличие от препаратов DCI, прием которых при наступлении беременности следует сразу же прекратить) [36-41].

Выводы

Анализ полученных результатов исследований, посвященных применению МІ в комплексной терапии пациенток с СПКЯ, свидетельствует о благотворном влиянии этой молекулы: уменьшаются метаболические нарушения, ГА, гирсутизм, акне, частота олиго- и аменореи, а также происходит восстановление овуляторных циклов.

В качестве МІ-содержащего препарата для проведения прегравидарной подготовки у женщин с СПКЯ можно рекомендовать Миофлик (Amaxa Pharma) как инновационный комплекс с активной формой ФК и терапевтически эффективной дозой МІ для профилактики пороков развития нервной трубки плода, предупреждения гипергомоцистеинемии, ГД и невынашивания беременности.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Репродуктивна ендокринологія,
№ 4 (42), 2018 р.



НОВИНИ

Ученые обнаружили механизм лекарственной устойчивости при РМЖ и раке яичника

Эксперты прогнозируют, что в 2018 г. будет диагностировано около 288 000 новых случаев РМЖ и рака яичника. Значительная часть этих видов рака вызвана дефектами в двух составляющих генома человека – генах, известных как BRCA1 и BRCA2. По оценкам, мутация BRCA1 связана примерно с 72% риском развития РМЖ и 44% риском развития рака яичника в возрасте до 80 лет.

Одним из методов лечения РМЖ и рака яичника является применение ингибиторов PARP. Действие этих препаратов направлено на дефекты репарации, которые делают опухоли с определенными мутациями особо агрессивными. Ученые из лаборатории Titia de Lange обнаружили молекулярные механизмы, с помощью которых некоторые виды рака, связанные с дефектами в гене BRCA1, уклоняются от действия противоопухолевых препаратов.

Оба гена являются опухолевыми супрессорами и кодируют белки, необходимые для правильного восстановления молекулы ДНК после двунитевых разрывов. Без генов BRCA репарация ДНК не происходит должным образом, что связано с риском возникновения большого количества мутаций и, как следствие, развития онкологического заболевания.

В последние годы разработка новых препаратов – ингибиторов PARP позволила влиять на клетки с этими генетическими дефектами. Препараты стимулируют образование двунитевых разрывов; клетки с дефицитом BRCA не способны должным образом «отремонтировать» эти разрывы и погибают.

В течение последнего десятилетия ученые выяснили, что утрата белка 53BP1 позволяет клеткам с дефицитом BRCA1 преодолеть присущий им дефект и должным образом восстановить двунитевые разрывы. Этот тип резистентности может возникать как во время, так и после лечения ингибиторами PARP, когда опухолевые клоны образуются после мутации, связанной с утратой 53BP1. Однако не было известно, почему потеря этого белка дает опухолевым клеткам такое преимущество.

Чтобы произошло восстановление молекулы ДНК, сначала нужно вырезать одну нить «сломанной» двойной

спирали. В экспериментах команда из лаборатории Titia de Lange выявила, что белок 53BP1 помогает противодействовать процессу обрезки, переписывая участки рыхлых нитей ДНК. В BRCA1-дефицитных опухолевых клетках после воздействия ингибиторов PARP функция перезаписи 53BP1 приводит к дефектному восстановлению ДНК и смерти опухолевых клеток. Тем не менее некоторым из этих клеток удается избежать действия препаратов посредством утраты 53BP1.

Понимание функции 53BP1 и его роли в резистентности к лекарственным средствам является основой для усовершенствования терапии ингибиторами PARP. Следующим этапом станет разработка скрининговых тестов для определения опухолей, которые лучше всего отвечают на применение ингибиторов PARP.

Mirman Z. et al. 53BP1-RIF1-shieldin counteracts DSB resection through CST- and Polα-dependent fill-in. Nature, 2018.

Ожирение и дефицит витамина D могут указывать на повышенный риск развития РМЖ

Как известно, такие факторы риска, как раннее половое созревание, поздняя менопауза, первая беременность в позднем возрасте, отсутствие беременности, ожирение и наследственность, связаны с развитием РМЖ. Витамин D является важным звеном формирования здоровой костной ткани, однако роль его концентрации в развитии РМЖ продолжает обсуждаться. В новом исследовании подтверждается предположение о том, что витамин D может снижать риск развития и смертность от РМЖ, особенно у женщин с более низким индексом массы тела.

В исследовании, в котором приняли участие более 600 женщин из Бразилии, установлено, что витамин D может снизить риск развития рака, препятствуя клеточной пролиферации. Ученые пришли к выводу, что женщины в постменопаузальном периоде подвержены дефициту витамина D, а также имеют более высокие показатели массы тела на момент постановки диагноза РМЖ, чем женщины той же возрастной группы без рака. Аналогичные исследования

также продемонстрировали связь между уровнем витамина D и смертностью от РМЖ. У женщин с самой высокой концентрацией витамина D уровень смертности от РМЖ на 50% ниже, чем у женщин с наименьшей концентрацией этого витамина. Таким образом, уровень витамина D должен быть восстановлен до нормальных значений у всех женщин с РМЖ.

www.sciencedaily.com

Исследователи занимаются разработкой полностью автоматизированной программы анализа медицинских изображений для выявления опухолей МЖ

Исследователи из Австралийского института машинного обучения Университета Аделаиды Gabriel Maicas Suso и Gustavo Carneiro работают над созданием полностью автоматизированной программы анализа медицинских изображений для выявления опухолей МЖ. Программа использует уникальный стиль для фокусировки на пораженной области.

Подобно тому, как в видеоигре Tetris происходит управление геометрическими фигурами в пространстве, эта программа использует зеленый квадрат для навигации и поиска по изображению груди, чтобы найти повреждения. Цвет квадрата меняется на красный, если обнаружено отклонение от нормы.

Испытания показывают, что этот уникальный подход позволяет обнаруживать поражение в 1,78 раза быстрее, чем существующие методы выявления РМЖ, а результаты столь же точны. Исследователи создали эту программу, применяя метод глубинного обучения, когда компьютеры и машины учатся выполнять сложные задачи, не будучи запрограммированными людьми. В результате программа может самостоятельно анализировать ткань МЖ.

Несомненно, необходимы дальнейшие исследования до того, как программа будет использована в клинической практике. Конечной целью является широкое применение этого метода радиологами. Как отметил профессор Gustavo Carneiro, искусственный интеллект играет важную роль в визуализации, а потенциал его использования безграничен.

www.news-medical.net

Подготовила Екатерина Марушко

Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Гинекология, акушерство, репродуктология»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Гинекология, акушерство, репродуктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Гинекология, акушерство, репродуктология»?

На какую тему?

Является ли наше издание эффективным для повышения
вашей врачебной квалификации?

Е.Н. Носенко, д. мед. н., профессор, Т.Я. Москаленко, д. мед. н., профессор,
А.В. Рутинская, к. мед. н., Одесский национальный медицинский университет

Повидон-йод (Бетадин®) в современной акушерско-гинекологической практике

Повидон-йод – антисептический и дезинфицирующий препарат, антимикробное действие которого основано на повреждении йодом клеточной стенки патогенных микроорганизмов, потере их каталитической и энзиматической активности, блокировании системы транспорта электронов в цитоплазматической мембране бактерий, т.е. бактерицидности. При контакте с биологическим материалом йод высвобождается из комплекса с поливинилпирролидоном, образует с белками клетки бактерий йодамины, коагулирует их (за счет сильных окислительных свойств OH- и SH-групп) и вызывает гибель микроорганизмов. Большинство микроорганизмов уничтожаются под действием повидон-йода *in vitro* менее чем за минуту, а основное разрушительное действие происходит в первые 15-30 с.

Все лекарственные формы повидон-йода объединяет широкий спектр антимикробного действия и высокая активность в отношении:

- **грамположительных бактерий** (*Bacillus*, *Clostridium*, *Corinebacterium*, *Diplococcus pneumoniae*, *Diphtheroide*, *Micrococcus flavus*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*);
- **грамотрицательных бактерий** (*Aerobacter aerogenes*, *Bacteroides* spp., *Citrobacter* spp., *Edwardsiella* spp., *Escherichia* spp., *Haemophilus coli*, *Herellea* spp., *Klebsiella* spp., *Mimeia polymorpha*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Almonella* spp., *Shigella*);
- **кислоторезистентных бактерий** (*Mycobacterium*);
- **трепонем** (*Treponema pallidum*);
- **грибов** (*Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporon audouini*, *Nocardia*, *Penicillium*, *Pityrosporon ovale*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Trichophyton*);
- **вирусов** (*Adenoviridae*, *Paramyxovirus*, *Rotavirus*, *Papoviridae*, *Coxsackievirus*, *Poliovirus*, *Rhinovirus*, *Herpesviridae*, *Rubivirus*, *Influenzavirus*, *HTLV III*, *HIV*);
- **простейших** (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*);
- **спор бактерий, грибов, анаэробных спорообразующих бактерий.**

Йодосодержащие лекарственные средства для топического применения показывают высокую эффективность с первых дней использования, проявляют высокую антимикробную активность. Важным свойством повидон-йода является выраженная активность при наличии биопленок.

На украинском фармацевтическом рынке препарат Бетадин® («ЭГИС») представлен в нескольких формах: суппозитории, раствор, мазь.

Показания для применения вагинальных суппозиториях препарата Бетадин® согласно инструкции включают: острый и хронический вагинит; смешанные инфекции (*Gardnerella vaginalis*, трихомонадные, грибковые); вагинальные инфекции вследствие терапии антибактериальными или стероидными

препаратами; как профилактическое средство перед хирургическими операциями во влагалище и/или диагностическими процедурами.

Кроме этого, Бетадин® незаменим в повседневной жизни женщины. Своевременное использование препарата после сомнительных половых контактов в случае нарушения целостности презерватива или его отсутствия и после посещения бассейна может существенно снизить риск развития инфекционного воспалительного процесса в половых органах.

Проведено исследование по оценке эффективности и индивидуальной переносимости суппозиториях препарата Бетадин® в профилактике воспалительных осложнений при гинекологических манипуляциях. В исследовании приняли участие 60 женщин. 20 пациенткам Бетадин® назначали перед инвазивными процедурами (аборт, раздельное диагностическое выскабливание, установка внутриматочной спирали), 20 – одновременно с антибиотикотерапией, 10 – для лечения вагинита, 10 женщин использовали препарат с профилактической целью.

Схемы лечения с использованием препарата Бетадин® различались в зависимости от причины его назначения: перед инвазивными процедурами (за 3-4 дня до процедуры) – 1 суппозиторий на ночь; при одновременном использовании с антибиотиками – 1 суппозиторий на ночь в течение всего курса антибиотикотерапии; с профилактической целью – 1 суппозиторий сразу, затем 1 суппозиторий на ночь в течение 3-4 дней; для лечения вагинита – 1 суппозиторий на ночь в течение 10-14 дней.

Согласно результатам исследования было установлено, что основным неудобством при использовании этого препарата являлось окрашивание белья, которое отметили 52 (86,6%) женщины, при этом 50 из них выраженность дискомфорта оценили как незначительную. Жжение во влагалище и зуд наблюдались у 5 и 3 женщин соответственно. На вопрос «Как Вы оцениваете эффективность препарата Бетадин®?» 98% женщин ответили, что препарат «эффективен», и только 2% женщин особого эффекта от его применения не отметили. Все женщины, принявшие участие в исследовании, сочли приемлемым для себя использовать препарат с профилактической целью в повседневной жизни, 98% женщин высказали желание всегда иметь с собой Бетадин®.

Результаты микробиологических исследований показали, что во всех случаях, когда перед инвазивным вмешательством пациентке назначали этот препарат, воспалительные осложнения не развивались. У женщин, применявших Бетадин® одновременно с приемом антибактериальных препаратов, не было отмечено развития кандидозного вульвовагинита. В группе женщин, которым препарат назначали с целью лечения вагинита, по окончании курса в 100% случаев наблюдались нормализация флоры во влагалище и исчезновение признаков воспаления.

На основании результатов исследования авторы сделали следующие выводы: применение вагинальных суппозиториях препарата Бетадин® обеспечивает эффективную профилактику воспалительных осложнений после инвазивных вмешательств; его использование на фоне приема антибиотиков предотвращает развитие кандидозного вульвовагинита; эффективен при вагинитах – устраняет кокковую флору; хорошо переносится;

все женщины сочли приемлемым для себя использовать препарат с профилактической целью в повседневной жизни; практически все женщины высказали желание всегда иметь с собой Бетадин®.

Нами проведено лечение 53 пациенток с симптомным вагинальным дисбиозом (зуд, жжение, отек половых органов, патологические вагинальные выделения), вызванным смешанной условно-патогенной бактериальной флорой (факультативными и облигатными анаэробами), с наличием *Atopobium vaginae* в диагностически значимых количествах. Женщины применяли 2 суппозитория 2 раза в день на протяжении 14 дней. Уже через неделю у всех пациенток отсутствовали все клинические проявления. Через 1 месяц по данным контрольной полимеразной цепной реакции (ПЦР) у пациенток наблюдалась нормализация вагинальной микрофлоры, отмечался рост титра лактобактерий и *Atopobium vaginae* определялась в диагностически незначимых количествах только в 3,8% случаев.

Бетадин® мазь содержит 2 г повидон-йода в 20 г мази и наносится 1-2 раза в день на очищенный и высушенный очаг поражения. Показаниями для ее применения являются лечение бактериальных и грибковых поражений кожи, инфекций пролежней и варикозных язв; профилактика инфекций ушибов, мелких порезов и небольших ожогов.

Бетадин® раствор 10% для местного и наружного применения оказывает антисептическое и дезинфицирующее действие. 100 мл раствора содержит 10 г повидон-йода. В акушерстве и гинекологии 10% раствор препарата Бетадин® используется для лечения и профилактики раневых инфекций; обработки пролежней; дезинфекции кожи и слизистых оболочек при подготовке к оперативным вмешательствам, инвазивным исследованиям (пункции, биопсии, инъекции и т.д.), в том числе для дезинфекции половых путей непосредственно перед вагинальными операциями; перед выполнением гистерэктомии лапароскопическим и лапаротомическим доступом; дезинфекции кожи вокруг дренажей, катетеров, зондов; дезинфекции родовых путей во время и после родов, перед кесаревым сечением; при проведении малых гинекологических операций (искусственное прерывание беременности, введение внутриматочной спирали, коагуляция эктопии, удаление полипа и т.д.).

В сравнительных исследованиях показаны преимущества бетадина перед хлоргексидином по спектру антимикробного действия, резистентности микроорганизмов, влиянию на заживление раны, зависимости эффекта от физико-химических параметров среды, частоте побочных явлений, цели применения – профилактика и лечение (табл. 1).

При применении антисептиков следует учитывать сообщения Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США об увеличении количества случаев серьезных аллергических реакций при использовании антисептика хлоргексидина за последние несколько лет, в связи с чем FDA обратилось к компаниям – производителям продуктов, в состав которых входит хлоргексидин, – с просьбой добавить предупредительную надпись о возможности развития серьезных аллергических реакций на упаковку лекарственных средств. Как указано в заявлении FDA, хлоргексидин широко используется в качестве антисептика для дезинфекции



Е.Н. Носенко

кожи перед операцией или инъекцией. FDA рекомендует специалистам здравоохранения использовать альтернативные антисептики – повидон-йод, спирт, бензалкония хлорид, бензетония хлорид – при подозрении или наличии аллергической реакции на хлоргексидин в анамнезе.

Бетадин®, даже в большом разведении, более эффективно по сравнению с другими антисептиками подавляет размножение микроорганизмов. Физико-химические условия в ране и очаге воспаления (рН, белок, кровь, ферменты) незначительно влияют на действие препарата.

При стационарном лечении большинство осложнений инфекционной природы, как правило, связано с внутрибольничной инфекцией, вызываемой возбудителями, устойчивыми к действию антибактериальных и антисептических средств. Борьба с внутрибольничной инфекцией является серьезной проблемой и заключается прежде всего в использовании эффективных средств для профилактики и лечения.

Результаты исследований, проведенных в 1998 г., подтверждают исключительно высокую эффективность препарата Бетадин® в профилактике и лечении инфекционных осложнений, вызванных высокорезистентной патогенной микрофлорой (табл. 2).

Бетадин® имеет наиболее широкий спектр противовирусного действия, поэтому является препаратом выбора для местного лечения и профилактики вирусных инфекций. Противовирусная активность препарата Бетадин® была доказана в серии исследований, в которых изучались различные типы вирусов (табл. 2), в частности, в отношении папилломавируса, который нечувствителен к другим антисептикам.

Высокая распространенность папилломавирусной инфекции во всем мире и ее серьезные последствия (дисплазия и рак шейки матки у женщин) делают Бетадин® препаратом выбора для профилактики и лечения вирусных и других заболеваний, передаваемых половым путем.

Таблица 2. Вирусцидное действие различных антисептиков

Вирусы	Бетадин	Хлоргексидин	Бензалкония хлорид	Бензетония хлорид
<i>Adenoviridae</i> (заболевания дыхательных путей, глаз)	+	-	-	-
<i>Paramyxovirus</i> (вирус эпидемического паротита, паратифа, кори)	+	+	+	+
<i>Rotavirus</i> (острый энтерит)	+	-	+	+
<i>Papoviridae</i> (вирусы папилломы и полиомы)	+	-	-	-
<i>Coxsackie virus</i> (энтеровирусы)	+	-	-	-
<i>Poliovirus</i> (вирус полиомиелита)	+	-	-	-
<i>Rhinovirus</i> (заболевания дыхательных путей)	+	-	-	-
<i>Herpesviridae</i> (<i>Herpes simplex</i> , <i>labialis</i> , <i>herpetic</i> , <i>zoster</i> , <i>simiae</i>)	+	-	-	-
<i>Rubivirus</i> (краснуха)	+	+	+	+
<i>Influenzavirus</i> (вирус гриппа)	+	-	-	-
HIV (вирус иммунодефицита человека)	+	+	+	+

Таблица 3. Количество колоний бактерий до и после дезинфекции различными антисептиками				
Число пациентов	Используемый антисептик	Количество колоний до дезинфекции	Количество колоний после дезинфекции	Среднее значение
20	Раствор повидон-йода	От 11 и более 300	0-23	3,3±6,01
20	Раствор хлорексидина (бактосин)	От 19 и более 300	0-167	35,23±48,55
20	70° спирт	От 26 и более 300	0-67	8,25±16,9
20	70° спирт + повидон-йод	От 22 и более 300	0-6	0,95±1,79

Важным аргументом в пользу выбора соединений йода в качестве топических антисептиков является то, что возбудители инфекций кожи и мягких тканей не обладают ни естественной, ни приобретенной устойчивостью к йодоформам.

При использовании препарата Бетадин® формирование устойчивости микроорганизмов не происходит даже при достаточно длительном применении.

Препарат растворяется в воде и легко смывается водой. Длительное нанесение этого лекарственного средства на обширные раневые поверхности или тяжелые ожоги и слизистые оболочки может привести к всасыванию значительного количества йода. Как правило, вследствие длительного применения препарата уровень йода в крови быстро повышается. Концентрация йода возвращается к исходной через 7-14 суток после последнего применения препарата. У пациентов с нормальной функцией щитовидной железы увеличение запасов йода не вызывает клинически значимых изменений гормонального тиреоидного статуса.

С биохимической точки зрения молекула бетадина представляет собой комплексное соединение йода с полимером — 2-пирролидинон-1-этилен-гомополимер. Его молекула имеет слишком большой размер, чтобы проникнуть через кожу и насытить в полной мере щитовидную железу. Многочисленные исследования в различных областях медицины по изучению функции щитовидной железы при применении препаратов бетадина при участии разных категорий пациентов подтверждают тот факт, что системное действие повидон-йода является минимальным и в большинстве случаев клинически незначимым.

Однако все же существуют предостережения относительно тех случаев, когда Бетадин® необходимо применять с осторожностью и под контролем уровня тиреоидных гормонов:

- повышенная чувствительность к йоду;
- нарушение функции щитовидной железы;
- при лечении препаратами радиоактивного йода;
- у недоношенных новорожденных детей;
- при значительной длительности его применения.

Необходимо категорически избегать применения этого препарата у пациентов с непереносимостью йода и гипертиреозом.

Инфекции области хирургического вмешательства по-прежнему являются одной из ведущих причин заболеваемости, смертности, увеличения сроков стационарного лечения и повышения расходов пациентов. Наиболее эффективным антисептиком при использовании в монорежиме был повидон-йод (табл. 3).

Эффективность бетадина в качестве кожного антисептика для обработки операционного поля перед оперативным вмешательством подтверждают результаты масштабного исследования (2014), в котором приняли участие 7669 пациентов, а также данные Кокрановского обзора (2015).

Несмотря на то что добавление спирта существенно не усиливает антисептических свойств повидон-йода, результаты исследования при участии 200 здоровых добровольцев показали, что использование 70% раствора изопропилового спирта до или после обработки каждой поверхности 10% раствором повидон-йода (бетадин) более эффективно снижает бактериальную обсемененность кожи по сравнению с применением какого-либо одного антисептика.

В ряде исследований было показано, что промывание операционных ран раствором

повидон-йода при хирургических вмешательствах снижает частоту инфекций области хирургического вмешательства при операциях на молочной железе (4% раствор), в спинальной хирургии (0,35% раствор), при протезировании суставов (0,35% раствор) и при промывании брюшной полости (1% раствор) во время проведения операций на органах брюшной полости лапаротомным доступом.

Проведение ирригации раневой полости водным раствором повидон-йода во время хирургического вмешательства и перед наложением швов на операционную рану является одной из рекомендаций ВОЗ по профилактике инфекции области хирургического вмешательства.

Идеальный антисептик для топического применения должен иметь следующие характеристики:

- широкий спектр антимикробной активности;
- высокая активность в присутствии органических соединений;
- способность проникать через биопленки, некротические ткани, струп;
- низкий уровень резистентности микроорганизмов к антисептику;
- положительная динамика заживления ран путем предупреждения распространения воспаления;
- хорошая переносимость пациентами;
- простота в использовании.

Всеми перечисленными свойствами обладает повидон-йод (Бетадин®).

Препараты повидон-йода могут применяться в 1-й и 2-й фазе раневого процесса, оказывают выраженное бактерицидное действие на микроорганизмы при отсутствии резистентности в сочетании с низкой частотой развития нежелательных реакций.

Наличие нескольких лекарственных форм препарата дает возможность хирургам дифференцированно подходить к использованию повидон-йода в зависимости от фазы раневого процесса и оптимизировать частоту проведения перевязок, что особенно важно при переводе пациента со стационарного на амбулаторное лечение.

Все вышеуказанные характеристики делают практическое применение лекарственных средств на основе повидон-йода (Бетадин®) безопасным и эффективным как для профилактики раневой инфекции, так и для лечения острых и хронических ран.

Выводы

По сравнению с другими антисептиками повидон-йод (Бетадин®) имеет ряд существенных преимуществ:

- более эффективно подавляет размножение микроорганизмов даже в разведении;
- физико-химические условия в очаге воспаления (рН, белок, кровь, ферменты) незначительно влияют на действие повидон-йода;
- обладает наиболее высокой специфической активностью в отношении большинства возбудителей вагинальных инфекций, как условно-патогенных, так и облигатных, широким спектром противовирусного действия (энтеровирусы, вирусы герпеса, аденовирусы, а также НРV);
- длительное действие обеспечивает постепенное высвобождение йода из комплекса. Однако при этом из-за большого размера молекулы слабо проникают через биологические барьеры — проникновение в ткани не более чем на 1 мм;
- не только дезинфицирует область хирургического вмешательства, но и способствует заживлению раны.

Список литературы находится в редакции.



Жінки різні – жіночі проблеми схожі



Залаїн

сертаконазолу нітрат

✳ Сильна фунгіцидна дія

✳ Ефективний відносно *Candida alb.*

та інших дріжджових грибів

✳ 1 овуля на курс лікування¹

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД



✳ Ефективне лікування гострих та хронічних вагінальних інфекцій, бактеріального вагінозу

✳ Профілактика інфекцій при діагностичних процедурах та хірургічних втручаннях²

ЗАЛАЇН овулі. Р.П. №УА/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. №УА/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 «ЕГІС ФАРМАС»ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Эффективная метаболическая коррекция гестационных осложнений

Период гестации характеризуется значительными изменениями метаболических процессов, которые особенно выражены в конце II – начале III триместра беременности. Функциональные нагрузки приводят к изменениям сосудистых звеньев как центральной, так и периферической гемодинамики, трофических особенностей тканей, в том числе плацентарной [1]. Наиболее актуальной для гестационного периода является профилактика метаболических нарушений, а также своевременная коррекция патологических состояний, имеющих схожие патогенетические механизмы.

В основе метаболических нарушений, в том числе у беременных, лежит эндотелиальная дисфункция, которая приводит к нарушениям микроциркуляции и, как следствие, вторичному вазоспазму и снижению функциональной полноценности органов и систем. Целый ряд экстрагенитальных заболеваний, таких как сосудистая, кардиальная патология, хронические заболевания почек, эндокринопатии (сахарный диабет и нарушение функции щитовидной железы), избыточная масса тела создают дополнительный неблагоприятный фон для течения беременности [1, 2]. При этом особую роль играет патология гепатобилиарной системы – «биохимической лаборатории» организма, адекватная работа которой обеспечивает поддержание необходимых уровней биологически активных веществ, а также инактивацию токсичных продуктов обмена [3, 4]. Группу повышенного риска развития гестационных осложнений также составляют пациентки с недифференцированными формами соединительнотканной дисплазии, которые часто имеют одно или более из указанных выше заболеваний и функциональную неполноценность сосудистой системы.

В настоящее время известен основной патогенетический механизм развития нарушений микроциркуляции и функции определенных систем организма. Ведущую роль играет эндотелиальная дисфункция. В ходе научных исследований выяснили, что эндотелий (гистологический слой сосудистой стенки) имеет свойство не только реагировать на биологически активные вещества, но также синтезировать их. Эндотелиоциты синтезируют субстанции, участвующие в контроле свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса, артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Эндотелий способен реагировать на механическое воздействие протекающей крови, изменение давления крови в просвете сосуда и напряжения его мышечного слоя. Клетки эндотелия чувствительны к химическим воздействиям, которые могут приводить к повышенной агрегации и адгезии циркулирующих клеток крови, развитию тромбоза, оседанию липидных конгломератов (А.Х. Кале, 2011) [5].

Основной патогенетический эффект вазоконстрикции может быть устранен путем влияния оксида азота (NO) на эндотелиальную систему с помощью применения препаратов-донаторов NO [5, 6]. Открытие биологических эффектов NO было удостоено в 1998 году Нобелевской премии в медицине [7].

В настоящее время общепризнано, что аргинин является основным донатором NO, золотым стандартом коррекции вазоспазма как проявления эндотелиальной дисфункции. Аргинин – это условно-заменимая аминокислота, входящая в состав протаминов (белки ядер сперматозоидов) и гистонов (генетический транскриптер клеток) [8, 9]. Кроме гипотензивного эффекта, аргинин участвует в цикле белкового обмена, обладает детоксикационными свойствами [10, 11]. Интересным фактом является то, что аргинин, увеличивая концентрацию соматотропного гормона, способствует активации физиологических нейропроцессов, повышает сопротивляемость нейротоксическим факторам [12, 13]. Он также обладает гепатопротекторным и иммуномодулирующим эффектами, поэтому применяется в практике лечения инфекционной патологии, в том числе ВИЧ/СПИД [14, 15]. При недостатке аргинина повышается инсулинорезистентность, что увеличивает риск развития диабета 2 типа [16].

Незаменимой аминокислотой, активно участвующей в обменных процессах, является также глутаминовая кислота – мощный антиоксидант, который обладает детоксикационными свойствами, связывает избыток

аммиака, в том числе как токсического агента центральной нервной системы; входит в группу транскриптеров головного мозга, улучшает когнитивные способности. Глутаминовая кислота стимулирует окислительно-восстановительные процессы, непосредственно участвует в белковом и углеводном обмене. Применяется в качестве метаболического препарата при острых и хронических заболеваниях печени, почек [17, 18].

Аргинин и глутаминовая кислота не только участвуют в обмене аминокислот, синтезе белков, нуклеиновых кислот и нейтрализации аммиака, они также играют важнейшую роль в обеспечении энергией ишемизированных тканей, повышая уровень гликогена, аденозинтрифосфата (АТФ), снижая продукцию холестерина, липолиз и накопление недоокисленных продуктов обмена.

Сочетанное действие биологически активных природных компонентов является чрезвычайно эффективным, поскольку оказывает влияние практически на все звенья патологических процессов как при экстрагенитальной патологии, так и осложнениях гестации.

Препаратом, в состав которого входят аргинин и глутаминовая кислота, является Глутаргин (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье»). Формы выпуска препарата: концентрат для раствора для инфузий 40% в ампулах по 5 мл (2 г вещества в ампуле), раствор для в/м инъекций 20% в ампулах по 5 мл (1 г в ампуле), а также таблетки по 0,75 г. Глутаргин оказывает гепатопротекторное действие благодаря своим антиоксидантным, антигипоксическим и мембраностабилизирующим свойствам, положительно влияет на процессы энергообеспечения в гепатоцитах.

Применение препарата Глутаргин при патологии беременности благодаря его протекторному действию на эндотелий уменьшает проницаемость и тромборезистентность сосудов, предупреждает гиперкоагуляцию, снижает чувствительность сосудов к эндотелину, ангиотензину, тромбоксану, вызывающим генерализованный вазоспазм. Аргинин, после предварительной биотрансформации в NO, оказывает сосудорасширяющее действие, положительно влияет на свертываемость крови и функциональные свойства циркулирующих элементов [19]. Сосудорасширяющий и антигипоксический эффект препарата Глутаргин обеспечивают улучшение материнско-плодовой гемодинамики и снижение внутриутробной гипоксии плода. При патологии беременности препарат оказывает также антигипоксический и гепатопротекторный эффекты и является неспецифическим метаболическим регулятором обменных процессов. Благодаря этим свойствам применение препарата Глутаргин в период беременности снижает уровень циркулирующих в крови иммунных комплексов, уменьшает синдром метаболической интоксикации, усиливает компенсаторно-приспособительные реакции организма [1, 12, 13, 19].

Глутаргин не оказывает эмбриотоксического, гонадотоксического, мутагенного и тератогенного эффектов, не вызывает аллергических и иммунотоксических реакций [19].

Дополнительно к положительным фармакологическим характеристикам препарат имеет также фармакоэкономические преимущества: поскольку Глутаргин является препаратом отечественного производства, стоимость курса терапии при его применении меньше в сравнении с таковым зарубежными средствами или комбинацией нескольких медикаментов ожидаемого действия.

Таким образом, преимущества препарата Глутаргин, его действие на патогенетические механизмы, обменные и сосудистые нарушения, свойственные гестозу и экстрагенитальным заболеваниям, позволили выделить данный препарат как средство выбора терапии осложнений гестации.

Цель исследования – оценка эффективности препарата Глутаргин (содержащего в своем составе аргинин и глутаминовую кислоту) в комплексной терапии плацентарной дисфункции (ПД) на фоне различных форм гестационной и экстрагенитальной патологии.

Материалы и методы

В исследование были включены 115 беременных 22-37 лет в сроке беременности 27-36 недель с клиническими признаками ПД: нарушениями плацентарно-плодового кровообращения (ППК), в том числе сопровождающимися синдромом задержки развития плода (СЗРП). В общие результаты исследования также были включены данные ретроспективного анализа 50 историй беременности и родов пациенток с дисфункцией плаценты различного генеза, в лечении которых использовали стандартные схемы терапии.

Группы исследования сформированы в соответствии с терапией, которую получали беременные. I группу исследования (основную) составили 80 пациенток, в схему лечения которых были включены внутривенные инфузии 40% раствора Глутаргин по 5 мл (2 г) в 200 мл физиологического раствора NaCl. II группу (сравнения) составили 35 беременных с клиническими признаками ПД, получавшими реологическую терапию (дипиридамол, реосорбидакт), витаминотерапию, а также гепатопротекторы перорально в качестве метаболической терапии.

Среди пациенток I группы первородящими были 62 женщины (77,5%), II группы – 25 (71,4%); вторые роды предстояли у 15 (18,7%) пациенток I группы и 7 (20,0%) II группы; третьи роды – соответственно у 3 (3,7%) пациенток I группы и 3 (8,5%) II группы.

Данные анамнеза пациенток указывают на высокую частоту воспалительных заболеваний органов малого таза, преимущественно хронического течения, и дисплазий шейки матки. До наступления данной беременности диатермокоагуляция шейки матки по поводу дисплазии проведена 20 пациенткам (25,0%) I группы и 8 (22,8%) II группы. Оперативное лечение (лапароскопия) по поводу кист яичника получили 9 пациенток основной группы (11,3%) и 2 (5,7%) группы сравнения, в том числе по поводу разрыва кисты – 2 (2,5%) пациентки I группы. Высокая частота гинекологической патологии среди контингента исследования свидетельствует о роли инфекционных и эндокринных составляющих в патогенезе ПД, а также о неизбежном развитии эндотелиальной дисфункции вследствие действия патологических факторов, что обуславливает необходимость соответствующей коррекции функции эндотелия.

Экстрагенитальная патология диагностирована практически у всех пациенток, у большинства числа женщин диагностированы нозологические формы, относящиеся к разряду признаков недифференцированной соединительнотканной дисплазии. Вегетососудистая дистония наблюдалась у 42 пациенток основной группы (52,5%), из них по гипотоническому типу – у 28 (35%) и по гипертоническому типу – у 14 (17,5%) женщин. Среди беременных группы сравнения диагноз вегетососудистой дистонии установлен 18 (51,4%) пациенткам, из них по гипотоническому типу – 13 (37,1%) и по гипертоническому типу – 5 (14,2%) (p<0,05). Миопия средней степени наблюдалась у 18 (22,5%) пациенток I группы и 8 (22,8%) II группы, легкой степени – у 12 (15%) и 5 (14,3%) I и II групп соответственно (p<0,05). Гастродуоденит диагностирован у 8 (10%) женщин I группы и 3 (8,5%) II группы. Холецистопанкреатит отмечен в анамнезе у 12 (15%) женщин основной группы и 6 (17,1%) группы сравнения.

Хронический тонзиллит диагностирован у 18 (22,5%) пациенток I группы и 6 (17,1%)



В.В. Бобрицкая

II группы, хронический фарингит с частыми обострениями – у 4 (5%) беременных I группы и 2 (5,7%) II группы.

Пролапс митрального клапана без нарушения кровообращения обнаружен у 4 (5%) женщин I группы; прооперирована в детском возрасте по поводу дефекта межжелудочковой перегородки (без недостаточности кровообращения) 1 (2,8%) пациентка из II группы.

Наиболее частой экстрагенитальной патологией были заболевания мочевыделительной системы. Так, мочекаменная болезнь диагностирована у 15 (18,7%) пациенток I группы и 5 (14,3%) II группы; солевой диатез, оксалатурия – у 38 (47,5%) пациенток I группы и 15 (42,8%) II группы. Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии констатирован у 19 (23,8%) пациенток I группы и 6 (17,1%) II группы. Гестационный пиелонефрит имел место у 10 (12,5%) женщин I группы и 4 (11,4%) II группы.

Сочетание двух и более нозологических единиц экстрагенитальных заболеваний наблюдалось у 49 (61,2%) беременных I группы и 22 (62,8%) II группы.

Диагноз ПД был верифицирован у всех пациенток. СЗРП I степени констатирован у 16 (20,0%) пациенток I группы и 8 (22,8%) II группы. СЗРП II степени диагностировали у 5 пациенток (6,2%) I группы и 2 (5,7%) II группы.

Маловодие наблюдалось у 2 (2,5%) пациенток I группы, повышенный риск развития маловодия – у 2 (5,7%) беременных II группы. Умеренное многоводие диагностировано у 5 (6,2%) пациенток I группы и 1 (2,8%) II группы. Беременные с выраженным, а также острым многоводием в исследовании не были включены, учитывая возможные этиологические варианты многоводия (бактериальная инфекция, пороки развития плода, сахарный диабет), требующие дополнительной терапии и соответствующей тактики ведения. Из исследований также были исключены пациентки с различными вариантами предлежания плаценты, органической патологией плаценты (гемангиома), хотя следует отметить, что данные пациентки получали инфузии препарата Глутаргин, учитывая патогенетическое обоснование его применения при различных вариантах гестационных осложнений.

Преэклампсия легкой степени диагностирована у 22 (27,5%) пациенток I группы и 9 (25,7%) II группы (p<0,05), средней степени – у 5 (6,2%) пациенток I группы и 3 (8,5%) II группы, тяжелой степени – у 2 (2,5%) пациенток I группы и 1 (2,8%) женщины из II группы (p<0,05).

Отеки беременных (без гипертонического синдрома) диагностированы у 14 (17,5%) пациенток I группы и 5 (14,2%) II группы.

Все пациентки были обследованы с проведением клинических исследований, общепринятых для стационарного лечения: клинические анализы крови и мочи, влагалищных выделений, биохимические исследования функции печени и почек, коагулограмма. В комплекс биохимического исследования включены: определение уровней общего белка, белковых фракций (альбумины, глобулины), билирубина (общий, свободный и связанный); аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ). Комплекс коагулограммы включал: уровень фибриногена, время свертывания крови (ВСК), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО). Все исследования

проводили по общепринятым лабораторным методикам, результаты учитывались в единицах измерения по системе СИ. По показаниям дополнительно назначали: бактериологическое исследование мочи, отделяемого из влагалища, на наличие инфекций TORCH-комплекса.

Всем пациенткам проводили ультразвуковое исследование и ультразвуковую биометрию плода, доплерографию маточного и плацентарно-плодового кровообращения, кардиотокографию и определение биофизического профиля плода (с 30-й недели гестации).

Клинические, биохимические исследования, ультрасонография были выполнены всем пациенткам до начала и после окончания курса лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты терапии ПД у беременных I группы убедительно демонстрируют преимущества применения комплекса аргинин + глутаминовая кислота (Глутаргин) в лечении гестационных осложнений. Патологические проявления гестоза значительно уменьшились, у пациенток с СЗРП отмечена нормализация массы тела плода (по данным УЗИ) — у 17 (21,2%) I группы и 5 (14,2%) II группы (p<0,05).

Нормализация артериального давления наблюдалась у 16 (20,0%) пациенток I группы с преэклампсией. Во II группе 4 (11,4%) пациентки имели стойкое снижение артериального давления (p<0,05). Следует отметить, что пациентки также получали гипотензивные препараты, однако продолжительный и стойкий гипотензивный эффект отмечен только среди беременных основной группы, получавшей Глутаргин. Выраженность отеочного синдрома уменьшилась у 9 (11,2%) пациенток I группы и 3 (5,7%) II группы (p<0,05).

Очень важным и показательным результатом проведенной терапии было улучшение маточно-плацентарного кровообращения: у пациенток I группы наблюдалось снижение резистентности маточной артерии, усиление кровотока в средней мозговой артерии плода, аорте плода, увеличение скорости пуповинного кровотока. Обобщенные данные о степени нарушения ППК у беременных I и II групп демонстрируют эффективность препарата Глутаргин для нормализации маточного и плацентарно-плодового кровообращения (табл. 1).

Обращают на себя внимание данные дополнительных исследований. Особенно это касается функции гепатобилиарной системы: до начала терапии у пациенток I и II групп наблюдались гипопроteinемия и гипоальбуминемия, был более высокий уровень билирубина, как общего, так и его фракций. После 7 инфузий препарата Глутаргин у 32 (40%) пациенток I группы увеличился уровень общего белка и белковых фракций, уменьшился уровень билирубина

(в том числе свободного), уровень АЛТ и АСТ, что свидетельствует об улучшении функции гепатобилиарной системы и снижении эндогенной интоксикации (табл. 2).

Интересными и достаточно показательными можно считать данные коагулограммы с подсчетом количества тромбоцитов и МНО. Следует отметить, что данные гемостазиограммы были сравнимыми, а в некоторых случаях превышали показатели, соответствующие оптимальной норме, такие же показатели были у пациенток группы, получавшей реологические препараты (табл. 3). В результате применения препарата Глутаргин восстанавливается эндотелиальная функция, вследствие чего естественным путем, без дополнительного назначения специфических препаратов, нормализуются показатели системы тромбообразования.

На основании результатов анализа объективных данных, улучшения клинической картины, демонстрирующей нормализацию показателей, данных дополнительных исследований можно сделать вывод о том, что Глутаргин является эффективным, патогенетически обоснованным препаратом в терапии гестационных осложнений, в том числе на фоне экстрагенитальной патологии. Учитывая то, что препарат не обладает тератогенным и мутагенным эффектами, Глутаргин может быть рекомендован для проведения прегравидарной подготовки пациенток с экстрагенитальной патологией, а также для профилактики развития гестационных осложнений у беременных.

Выводы

Глутаргин благодаря оптимальному сочетанию аргинина и глутаминовой кислоты является эффективным, патогенетически обоснованным препаратом для лечения ПД на фоне гестационных осложнений, в том числе в сочетании с экстрагенитальной патологией.

Согласно результатам проведенного нами исследования вследствие нормализации эндотелиальной функции у пациенток, которые принимали Глутаргин, наблюдается улучшение показателей функции гепатобилиарной системы и гемостазиограммы по сравнению с показателями группы, получавшей только реологическую и метаболическую терапию. Инфузии препарата обеспечивают ремиссию экстрагенитальной патологии, в том числе в сочетании с гестозом: гипотензивный эффект, уменьшение отеочного синдрома. Глутаргин нормализует ферментные процессы в тканях, в том числе плацентарной, что клинически проявляется в улучшении ППК. Для поддержания оптимального клинического эффекта курс терапии можно продолжить с применением пероральных форм препарата.

Глутаргин может быть рекомендован для широкого применения в клинической практике — как для коррекции гестационных осложнений, так и для прегравидарной подготовки пациенток с экстрагенитальной патологией.

Таблица 1. Степень нарушения плацентарно-плодового кровообращения у беременных до и после проведенной терапии				
Степень нарушения ППК	IA	IB	II	III
I группа, до лечения	32 (40,0%)	16 (20,0%)	10 (12,5%)	1 (1,2%)
II группа, до лечения	12 (34,4%)	5 (14,2%)	5 (14,2%)	—
I группа, после лечения	19 (23,7%)	6 (7,5%)	4 (5,0%)	—
II группа, после лечения	6 (17,1%)	1 (2,8%)	3 (8,5%)	—

Таблица 2. Данные биохимических исследований пациенток до и после проведенной терапии					
Показатель	До терапии		После терапии		Норма
	I группа	II группа	I группа	II группа	
Общий белок, г/л	55,2±1,5*	52,6±2,4	65,5±1,5*	54,2±1,8**	64-85
Альбумины, г/л	32,0±4,5*	32,8±3,5	38,5±1,5*	34,0±2,5**	35-55
Глобулины, г/л	22,5±1,8	22,6±1,5	22,7±1,6	22,5±1,8	20-35
Общий билирубин, мкмоль/л	18,5±2,1*	18,4±1,9	16,3±1,0*	18,2±1,3**	8,6-20,5
Свободный билирубин, мкмоль/л	8,2±1,2*	8,3±1,5	7,3±1,4*	8,0±2,5**	8,6
Связанный билирубин, мкмоль/л	2,2±0,4	2,3±0,2	2,3±0,1	2,2±0,7	2,57
АЛТ, МЕ/л	28,0±4,5*	26,0±0,5	10,2±0,4*	16,5±0,7**	5-30
АСТ, МЕ/л	27,5±3,5*	26,8±2,4	11,2±2,5*	13,5±2,3**	7-40
ЩФ, МЕ/л	77,6±5,4*	76,8±3,4	60,2±0,5*	65,5±0,4**	50-120
ГГТ, ммоль/л	3,81±1,5*	3,72±1,7***	1,51±0,2*	1,82±0,5***	0,6-3,96
* достоверная разница результатов лечения пациенток I группы до и после проведенной терапии (p<0,05);					
** достоверная разница результатов лечения пациенток I и II групп после проведенной терапии (p<0,05);					
*** достоверная разница результатов лечения пациенток II группы после проведенной терапии (p<0,05).					

Таблица 3. Гемостазиограмма пациенток до и после проведенной терапии					
Показатель	До терапии		После терапии		Норма
	I группа	II группа	I группа	II группа	
Фибриноген, г/л	4,3±0,6*	3,7±0,9	3,1±0,4*	3,2±0,5	2-4
ВСК, мин	4,0±1,4*	4,1±1,3**	4,8±1,4*	4,8±1,2**	4-6
АЧТВ, с	30±3,0*	34±4,9**	26±1,5*	25±1,8**	24-34
Протромбиновое время, с	13,5±1,7*	12,2±1,5**	14,7±1,8*	15,0±1,2**	14-20
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	180±22	180±25	182±22	185±25	180-320
МНО	1,22±0,1*	1,22±0,1**	1,0±0,1*	0,9±0,1**	0,8-1,25
* достоверная разница результатов лечения пациенток I группы до и после проведенной терапии (p<0,05);					
** достоверная разница результатов лечения пациенток II группы до и после проведенной терапии (p<0,05).					

Литература

1. Жабченко И.А. Современные подходы к диагностике и лечению плацентарной дисфункции / И.А. Жабченко, А.Г. Цыпкун, А.М. Жицкий, Н.Я. Скрипченко // Таврический медико-биологический вестник. — 2011. — № 3. — Т. 14. — Ч. 1(55). — С. 81-88.

2. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. — 2015. — № 4. — Т. 96. — С. 659-665.

3. Кузнецов В.П. Функциональное состояние печени и фетоплацентарного комплекса у беременных с гестозом / В.П. Кузнецов, А.М. Торчинов, С.Г. Чахилова, И.Б. Осадчева, Д.Х. Сарахова, Л.В. Балиос // Вестник новых медицинских технологий / Электронный журнал. — 2013. — № 1.

4. Зайцев И.А. Изменение функциональных печеночных тестов при беременности // Актуальна інфектологія. — 2017. — № 4. — Т. 5. — С. 160-165.

5. Каде А.Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А.Х. Каде, С.А. Занин, Е.А. Губарева, А.Ю. Турова, Ю.А. Богданова, С.О. Апсалимова, С.Н. Мерзлякова // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 11(3). — С. 611-617.

6. Endermann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial Dysfunction. Clin J Am Soc Nephrol. 2004; 15(8): 1983-1992.

7. Furchgott R.F., Ignarro L.J., Murad F. The Nobel Prize in Physiology or Medicine, 1998.

8. Young J.M. Asymmetric Dimethylarginine and Mortality in Stages 3 to 4 Chronic Kidney Disease / J.M. Young, N. Terrin, X. Wang, T. Greene, G.J. Beck, J.W. Kusek, A.J. Collins, M.J. Sarnak, and V. Menon // Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4: 1115-1120.

9. Семенчук С.А. Эффективность применения L-аргинина L-глутамата как метаболического корректора у больных с постинфарктным кардиосклерозом / С.А. Семенчук, О.А. Яковлева, Т.В. Стоцкая / Буковинский медицинский вестник. — 2017. — № 1(81). — Т. 21. — С. 132-135.

10. Vanhatalo A., Blackwell J.R., L'Heureux J., Williams D.W., Smith A., van der Giezen M., Winyard P.G., Kelly J., Jones A.M. Nitrate-responsive oral microbiome modulates nitric oxide homeostasis and blood pressure in humans. Free Radic Biol Med. 2018; (18): 30911.

11. Meloni B.P. et al. Neuroprotective peptides fused to arginine-rich cell penetrating peptides: Neuroprotective mechanism likely mediated by peptide endocytic properties / Meloni B.P., Milani D., Edwards A.B., Anderton R.S., O'Hare Doig R.L., Fitzgerald M., Palmer T.N., Knuckey N.W. Pharmacol Ther. 2015 (Sept);153: 36-54.

12. De Pinho Favaro M.T. et al. Switching cell penetrating and CXCR4-binding activities of nanoscale-organized arginine-rich peptides / de Pinho Favaro M.T., Serna N., Sánchez-García L., Cubarsi R., Roldán M., Sánchez-Chardi A., Unzueta U., Mangues R., Ferrer-Miralles N., Azzoni A.R., Vázquez E., Villaverde A. Nanomedicine. 2018 (16 May).

13. Соломенник А.О., Юрко Е.В., Могиленец Е.И., Никитина К.И. Влияние препарата глутаргин на клинико-биохимические показатели у больных острым вирусным гепатитом А // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2010. — Випуск XXIII. — № 4. — С. 107-109.

14. Буштырева И.О. Оптимизация перинатальных исходов путем включения L-аргинина в стандартную терапию гестоза / И.О. Буштырева, А.В. Шестопалов, М.П. Курочка, Е.С. Будник, М.Б. Акуева // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — № 7 (112). — С. 33-35.

15. Алимхаджиева М.А. Влияние донаторов оксида азота на гемодинамику в системе «мать — плацента — плод» и исход беременности у женщин с гестозом и нарушением плодово-плацентарного кровотока // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. 28(5). — С. 7-13.

16. Hurt R.T. et al. L-arginine for the treatment of centrally obese subjects: a pilot study. / Hurt R.T., Ebbert J.O., Schroeder D.R., Croghan I.T., Bauer B.A., McClave S.A., Miles J.M., McClain C.J. J Diet Suppl. 2014 (Mar); 11(1): 40-52.

17. Dutta S., Ray S., Nagarajan K. Glutamic acid analogues used as potent anticancer: a review. Der Pharm Chem. 2011; 3(2): 263-272.

18. Dutta S., Ray S., Nagarajan K. Glutamic acid as anticancer agent: An overview. Saudi Farm J. 2013; 21(4): 337-343.

19. Инструкция по медицинскому применению препарата Глутаргин. ПУ № UA/4022/03/01 от 17.11.2017.

Збережи найцінніше

Глутаргін

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ВАГІТНОСТІ:

- піднього гестозу, включаючи тяжкі його форми – преєклампсію та еклампсію
- плацентарної недостатності
- хронічної патології гепатобіліарної системи

ТОВ "ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ "ЗДОРОВ'Я"
вул. Шевченка, 22, м. Харків, 61013, Україна
www.zt.com.ua

РП: № UA/4022/03/01. Наказ МЗУ №1426 від 17.11.2017.
РП: № UA/4022/02/03. Наказ МЗУ №16 від 13.05.2017.
РП: № UA/4022/01/02. Наказ МЗУ №476 від 27.04.2017.
РП: № UA/4022/01/01. Наказ МЗУ №478 від 28.04.2017.

Нові підходи у лікуванні лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку

Лейоміома матки (ЛМ) – найбільш поширена доброякісна пухлина жіночих статевих органів. Захворюваність ЛМ зростає з віком і сягає максимуму у віці 40 років. Сьогодні гінекологи дедалі частіше стикаються із ситуацією, коли у молодих жінок діагностується ЛМ, яка стає на заваді реалізації їх репродуктивних планів. Насамперед це зумовлено істотними змінами стилю життя сучасної жінки, коли народження дитини для багатьох стає актуальним у більш зрілому віці.

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства», яка відбулася 12 квітня 2018 року у м. Тернопіль, від групи авторів (доктор медичних наук, професор Алла Григорівна Корнацька, кандидат медичних наук Олена Григорівна Даниленко, кандидат медичних наук Майя Андріївна Флаксемберг) доповідь «Ключові моменти діагностики та лікування жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки на фоні запальних захворювань органів малого таза» представила кандидат медичних наук Майя Андріївна Флаксемберг.



— Сьогодні ЛМ є частотою наявності субмукозного вузла знижує ефективність ДРТ на 70%, а інтрамурального — на 30% (навіть за відсутності деформації порожнини матки). Саме тому міомектомія є методом вибору при підготовці жінок із міомою матки до екстракорпорального запліднення (М. Ezzati et al., 2009).

У разі коморбідного перебігу ЛМ та запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) ризик безпліддя істотно підвищується. Згідно з результатами ретроспективного аналізу 4734 історій хвороби, проведеного на базі відділення планування сім'ї та реабілітації репродуктивної функції жінки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», ЛМ зустрічалась у 865 хворих (18,3% від загальної кількості пацієнток). Серед них у 35% жінок виявлено хронічні ЗЗОМТ. У пацієнток із ЛМ та хронічним ЗЗОМТ майже у 6 разів частіше спостерігається безпліддя, ніж у жінок із ЛМ без супутнього запального процесу (66,4 і 10,2% відповідно).

Уявлення про патогенез ЛМ та раціональне лікування таких пацієнток за останні два десятиліття зазнали кардинальних змін. Це зумовлено не тільки досягненнями молекулярної біології, гістохімії та фармакології, а й зміною поглядів стосовно дітородної функції жінки, дисонанс якої полягає в тому, що еволюційно репродуктивна система жінки не пристосована довго існувати поза вагітністю та лактацією. За нефізіологічних умов жіноча статевая система рано чи пізно «дає збій», який, з погляду законів біології, є причиною істотного зростання гінекологічної захворюваності загалом та поширеності ЛМ зокрема (В.Є. Радзинський та співавт., 2014).

Порівняно зі здоровим міометрієм, у міомі матки має місце гіперекспресія рецепторів естрогену та прогестерону. Під дією статевих стероїдів фактори росту EGF and IGF-I стимулюють клітинну проліферацію та пригнічують апоптоз у клітинах лейоміоми. Естрогени також стимулюють ріст ЛМ і створюють сприятливий фон для активності прогестерону. Отже, прогестерон є ключовою ланкою росту ЛМ через комбінацію основних генів, відповідалних за апоптоз та проліферацію. Тому блокада впливу прогестерону має потужний терапевтичний потенціал у програмах лікування ЛМ (В. Molly et al., 2014).

Актуальним напрямом у лікуванні пацієнток із ЛМ є розробка нових органозберігаючих методик та пошук патогенетично обґрунтованих медикаментозних методів. Важливим аспектом лікування ЛМ є визначення

оптимальних термінів оперативного втручання. Згідно із сучасними клінічними рекомендаціями, основним показанням для оперативного втручання є розміри ЛМ більше 12 тижнів гестації, а до цього часу рекомендована вичікувальна тактика. Проте нині існують ефективні методики, які дозволяють зменшити розмір вузла та знижують ймовірність хірургічного втручання. Тому доречність пасивного підходу у веденні таких пацієнток є дуже сумнівною.

Сьогодні дедалі більше уваги приділяють медикаментозним методам лікування пацієнток із ЛМ, які дозволяють усунути симптоми аномальних маткових кровотеч та анемії у програмах підготовки до оперативного втручання, зменшити розміри ЛМ, запобігти виникненню рецидивів у післяопераційному періоді, створити умови для реалізації репродуктивних планів жінки або принаймні зберегти матку. Консервативна терапія ЛМ включає застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) та препаратів антипрогестинного ряду або селективних модуляторів прогестеронових рецепторів.

При виборі тактики лікування пацієнтки з ЛМ слід враховувати її вік, локалізацію та ступінь поширеності утворення, вираженість симптомів, тривалість захворювання, наявність фертильності чи необхідності відновлення репродуктивної функції при безплідді, супутніх гінекологічних захворювань, ефективність попереднього лікування та стан інших органів та систем. Оцінка цих критеріїв дозволяє чітко розділити пацієнток на кілька категорій: для яких буде ефективним лише консервативне лікування, яким необхідно виконати хірургічне втручання та пацієнтки, для яких доцільним є проведення комбінованого лікування.

Показаннями до медикаментозної терапії є розміри матки відповідно до 8 тижня вагітності, розмір вузлів до 5 см у діаметрі та відсутність деформації матки через субмукозне розташування вузлів. У жінок, які планують вагітність, показаннями до консервативної міомектомії є звичне невиношування вагітності, наявність великих міоматозних вузлів, міома, яка є причиною безпліддя, пізній репродуктивний вік жінки. Комбінація хірургічного лікування та гормонотерапії застосовується при поширених формах захворювання, невпевненості щодо доцільності повного видалення вогнища, високому ризику виникнення рецидивів захворювання, звичному невиношуванні вагітності, а також у жінок репродуктивного віку, зацікавлених у подальшій реалізації репродуктивних планів.

З огляду на те, що коморбідний перебіг ЛМ та ЗЗОМТ у жінок створює передумови для порушення репродуктивної функції, виникає потреба в оптимальному алгоритмі ведення таких пацієнток. Метою проведеного нами дослідження була оцінка ефективності нових підходів у лікуванні ЛМ. У ньому взяли участь 205 жінок репродуктивного віку (25-49 років) із ЛМ. Усі пацієнтки були розділені на дві групи: у 1-шу групу увійшли 105 жінок із ЛМ та ЗЗОМТ, у 2-гу — 100 жінок із ЛМ. Пацієнтки кожної з груп були розділені на дві підгрупи (А і В), яким проводилось консервативне або хірургічне лікування відповідно. Основними скаргами пацієнток із ЛМ були гіперполіменорея, больовий синдром, білі, порушення функції тазових органів, сексуальні розлади. При проведенні імуногістохімічного дослідження у жінок із ЗЗОМТ експресія фактора некрозу пухлини (TNF) призводила до зниження протипухлинної імунної відповіді, що сприяло прогресуванню ЛМ внаслідок порушення процесів некрозу та апоптозу.

Тому у лікуванні жінок 1-ї групи був застосований диференційний підхід, який

включав 3 етапи. Перший етап передбачав проведення комплексної протизапальної терапії системними антибактеріальними препаратами, місцевої санації, лікування супутніх захворювань, підвищення резистентності організму, забезпечення статевого спокою, а також обстеження та лікування статевого партнера. На 2-му етапі пацієнткам із ЛМ проводилось гормональне або оперативне лікування. Консервативна терапія призначалась жінкам, у яких розміри інтрамуральних вузлів не перевищували 4 см, та як передопераційна підготовка при вузлах у діаметрі більше 4 см. Як хірургічне лікування пацієнткам із ЛМ були виконані гістерорезектоскопічна міомектомія субмукозних вузлів (тип 0, 1, 2 після передопераційної підготовки), лапаротомічна міомектомія інтрамуральних вузлів (тип 3-6) та лапароскопічна міомектомія субсерозних вузлів (тип 7). На 3-му етапі комплексного лікування жінкам із ЛМ та ЗЗОМТ призначали протирецидивну терапію.

Препаратом вибору для медикаментозної терапії ЛМ є Гінестріл® (фармацевтична компанія STADA), який містить 50 мг міфепристону. Цей синтетичний антигестаген блокує дію прогестерону на рівні рецепторів, не спричиняючи гіпоестрогенії (на відміну від агоністів ГнРГ). Сьогодні на підставі результатів міжнародних досліджень міфепристон у дозі 50 мг на добу офіційно рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров'я для застосування при ЛМ (М. Tristan et al., 2012).

Враховуючи вплив прогестерону на ріст лейоміоматозних вузлів, призначення антипрогестинних лікарських засобів є патогенетично обґрунтованим. Окрім того, що 90% усіх клітин міомі, які швидко ростуть, містять активні рецептори до прогестерину, цей гормон стимулює синтез епідермального фактора росту (основного мітогена міомі) та антиапоптотичного білка, який є проонкогеном. Препарат призначають у дозі 50 мг на добу протягом 3 міс.

За результатами дослідження у пацієнток із ЛМ на фоні проведеної консервативної терапії спостерігалась позитивна динаміка, а саме: зменшення об'єму матки (43,3% жінок), купірування больового синдрому (93,3%), нормалізація рівня гемоглобіну (90%) та аменореї (96,7%). Комбіноване лікування хворих із ЛМ супроводжувалося нормалізацією менструальної функції у 80% жінок, відновленням двофазного менструального циклу у 60%, відновленням форми та розмірів матки та прохідності маткових труб (у 76,7 та 70% відповідно). Настання вагітності у цій групі зареєстровано у 56,7% жінок (із них 76,5% народили живих дітей).

Отже, застосування препарату Гінестріл® для медикаментозної терапії при ЛМ чи як передопераційної підготовки у жінок репродуктивного віку супроводжується регресом симптомів захворювання та підвищенням ефективності подальшого хірургічного лікування. Тому при виборі тактики ведення пацієнток із міоматозними вузлами слід надавати перевагу консервативним та органозберігаючим методам, що особливо важливо для тих жінок, які прагнуть відчуття щастя материнства.

Підготувала Ілона Цюпа

37

ГІНЕСТРИЛ®

міфепристон

лікування лейоміоми матки

- усуває симптоми
- контролює зростання
- попереджає рецидиви

Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для медичних закладів та лікарів. ГІНЕСТРИЛ® Таблетки. Р.П. UA/12929/01/01. Статеві гормони та засоби, які впливають на статеву сферу. Антигестагенні засоби. Код АТС G03X B01. Виробник: ЗАТ «Обнінська хіміко-фармацевтична компанія», Р.Ф. Представництво STADA в Україні: 01004, Київ, вул. Велика Васильківська, буд. 9/2, оф. 52. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією до медичного застосування. Можливі побічні дії: порушення менструального циклу, аменорея, дискомфорт і біль внизу живота, головний біль, нудота, блювання, діарея, запаморочення, гіпертермія, слабкість, кропивниця, припливи. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Препарат відпускається за рецептом лікаря. Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці недоступному для дітей.

"For the greatest benefit to mankind"
Alfred Nobel

2018 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE



Нобелевскую премию 2018 года в области физиологии и медицины присудили за открытие терапии онкологических заболеваний путем ингибирования негативной регуляции иммунной системы

1 октября традиционно объявляют лауреатов Нобелевской премии в области физиологии и медицины. В нынешнем году ими стали профессор James P. Allison из Техасского университета в Остине (США) и его коллега Tasuku Honjo из Университета Киото (Япония). Нобелевские лауреаты этого года основали совершенно новый подход к лечению рака, базирующийся на стимуляции неотъемлемой способности нашей иммунной системы атаковать опухолевые клетки. J.P. Allison и T. Honjo показали, как различные способы ингибирования негативной регуляции иммунной системы можно использовать для лечения рака. Выдающиеся открытия двух лауреатов стали новой вехой в борьбе против онкологических заболеваний.



Профессор Tasuku Honjo (слева) и профессор James P. Allison (справа) стали лауреатами Нобелевской премии 2018 года за революционное открытие в лечении рака

«Это очень волнительно, что Нобелевская организация удостоила награды подход к лечению онкологических заболеваний, который кардинально меняет правила игры... Я думаю, что это всего лишь верхушка айсберга, на горизонте появится гораздо больше терапевтических возможностей».



Профессор Daniel M. Davis из Манчестерского университета, автор книги «The Beautiful Cure», посвященной фундаментальной работе, которая была удостоена Нобелевской премии нынешнего года

Как известно, рак — не одна болезнь, а группа различных заболеваний, общей для которых является неконтролируемая пролиферация атипичных клеток с возможностью их распространения в здоровые органы и ткани. Лечение пациентов с онкологическими заболеваниями включает разные методы. Некоторые из них были удостоены Нобелевской премии ранее — это гормональная терапия при раке предстательной железы (Huggins, 1966), химиотерапия (Elion, Hitchins, 1988) и трансплантация костного мозга при лейкозе (Thomas, 1990). В то же время, онкологические заболевания на поздних стадиях трудно поддаются лечению, и поиск новых терапевтических стратегий является как никогда актуальным.

В конце XIX — начале XX столетия возникла концепция, согласно которой активация собственной иммунной системы может быть эффективна против опухолевых клеток. Были осуществлены попытки инфицировать пациентов с целью активировать защитные силы организма. Эти усилия принесли скромные результаты, однако один из вариантов такой стратегии используется в настоящее время для лечения больных раком мочевого

пузыря. Многие ученые погрузились в интенсивные исследования и раскрыли фундаментальные механизмы управления иммунной регуляцией, а также установили, каким образом иммунная система распознает опухолевые клетки. Несмотря на колоссальный научный прогресс, попытки разработать новую обобщенную стратегию были сопряжены с большими трудностями.

Позитивная и негативная регуляция иммунной системы

Фундаментальным свойством нашей иммунной системы является способность распознавать «свое» и «чужеродное». Благодаря этому возможно устранение бактерий, вирусов и других опасных элементов, которые вторглись в организм. Т-лимфоциты — белые кровяные тельца — являются ключевыми элементами этого защитного механизма. Было установлено, что Т-лимфоциты содержат рецепторы, которые связываются с чужеродными структурами, и это взаимодействие активирует защитные механизмы иммунной системы. Однако дополнительные белки, которые отвечают за позитивную регуляцию активации Т-лимфоцитов, так называемые «усилители», также необходимы для запуска полноценного иммунного ответа. Многие ученые внесли свой вклад в важное фундаментальное исследование этого явления и определили другие белки, которые отвечают за негативную регуляцию Т-лимфоцитов и подавляют активацию иммунной системы. Этот сложный баланс между позитивной и негативной регуляцией необходим для жесткого контроля над иммунной системой: он гарантирует необходимый уровень вовлеченности иммунной системы в уничтожение чужеродных микроорганизмов, избегая чрезмерной активации, которая может привести к аутоиммунной деструкции здоровых клеток и тканей.

Новый принцип иммунотерапии

В 1990-х годах в своей лаборатории в Калифорнийском университете J.P. Allison изучил Т-клеточный белок под названием CTLA-4. Он был одним из немногих ученых, которые заметили, что CTLA-4 способен оказывать тормозящее действие на Т-лимфоциты. Другие исследовательские группы использовали механизм CTLA-4 для лечения аутоиммунных заболеваний. Однако у J.P. Allison была совершенно другая идея. Он уже разработал антитело, которое может связываться с CTLA-4 и блокировать его функцию (рис.). Далее он попытался выяснить, может ли блокирование CTLA-4 отключить

негативную регуляцию Т-лимфоцитов и заставить иммунную систему атаковать опухолевые клетки. J.P. Allison и его коллеги провели первый эксперимент в конце 1994 года, а сразу после рождественских каникул повторили его — результаты были впечатляющими. Больных раком мышей удалось вылечить с помощью терапии антителами, которые ингибировали негативную регуляцию иммунной системы и восстановили противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Несмотря на небольшой интерес со стороны фармацевтической промышленности, J.P. Allison продолжил усиленно изучать это явление для разработки стратегии лечения людей. У нескольких исследовательских групп появились перспективные результаты, в 2010 году важное клиническое исследование продемонстрировало поразительные эффекты у пациентов с распространенной меланомой (разновидностью рака кожи), а у нескольких пациентов исчезли остаточные признаки рака. Таких результатов ранее никогда не удавалось добиться у пациентов этой группы.

Открытие PD-1 и его значение в лечении больных раком

В 1992 году, за несколько лет до открытия J.P. Allison, T. Honjo обнаружил PD-1 — еще один белок, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов. Ученый задался целью исследовать роль этого белка, он тщательно изучил PD-1 в серии экспериментов, которые проводились в течение многих лет в его лаборатории Университета Киото. Результаты показали, что PD-1, подобно CTLA-4, связан с негативной регуляцией Т-лимфоцитов, но работает по другому механизму (рис.). В экспериментах на животных было продемонстрировано, что блокада PD-1 является многообещающей стратегией в борьбе с раком, о чем свидетельствуют результаты

Продолжение на стр. 40.

Нобелевську премію 2018 року в області фізіології і медицини присудили за відкриття терапії онкологічних захворювань шляхом інгібування негативної регуляції імунної системи

Продолжение. Начало на стр. 39.

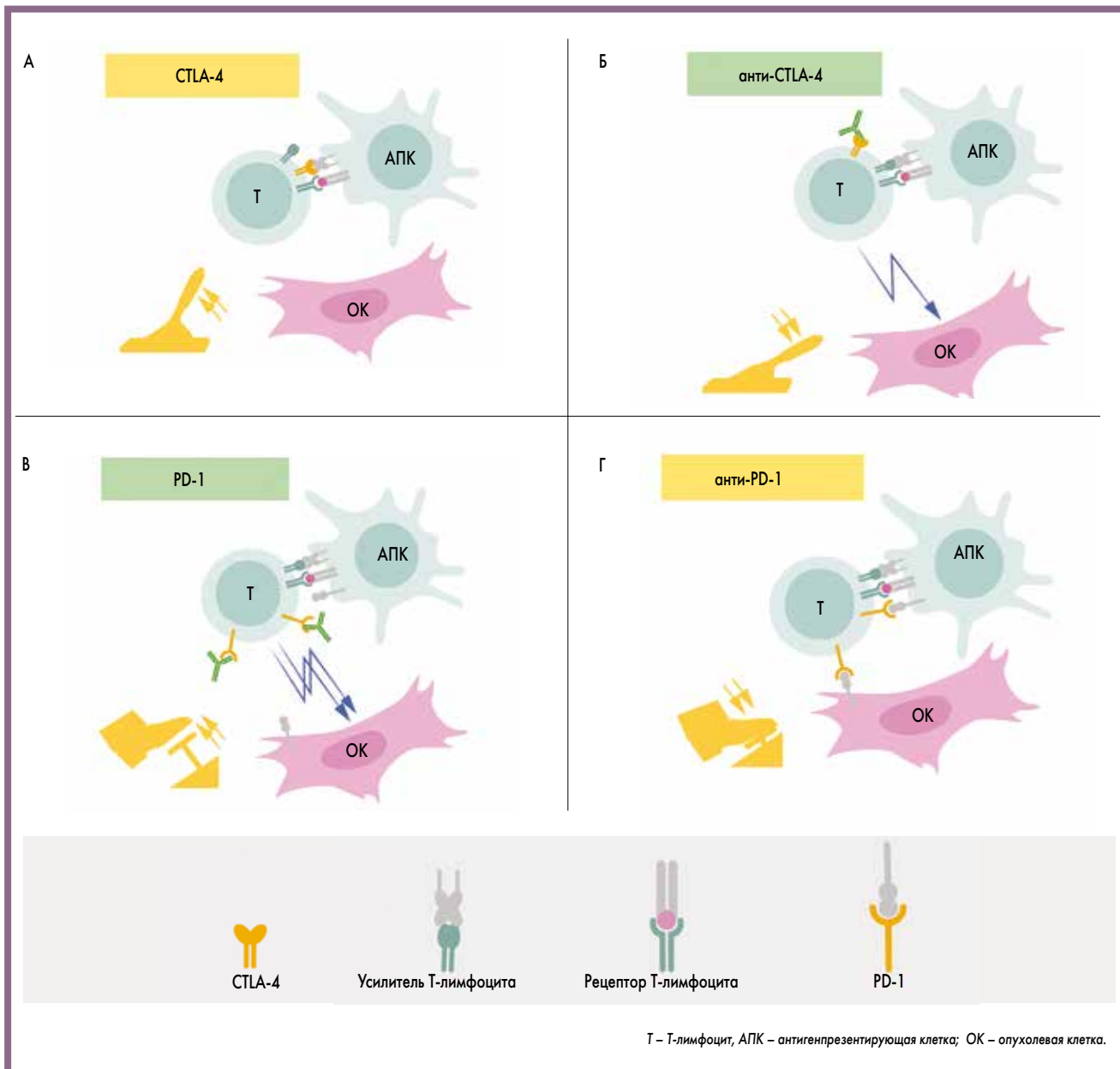


Рис. Упрощенная иллюстрация функций белков CTLA-4 и PD-1.

А – активация Т-лимфоцита требует, чтобы рецептор Т-лимфоцита связывался со структурами на других иммунных клетках, распознаваемых как чужие. Для активации Т-лимфоцитов необходим белок, отвечающий за позитивную регуляцию. CTLA-4 отвечает за негативную регуляцию и блокирует активацию Т-лимфоцитов.

Б – антитела (зеленого цвета) блокируют CTLA-4, что приводит к активации Т-лимфоцитов, которые начинают атаковать опухолевые клетки.

В – PD-1 – белок негативной регуляции, который подавляет активацию Т-лимфоцитов.

Г – антитела к PD-1 позволяют активировать Т-лимфоциты и эффективно атаковать опухолевые клетки.

работы Т. Хонجو и других ученых. Это открыло дорогу для использования PD-1 в качестве терапевтической мишени у пациентов онкологического профиля. За этим открытием последовали клинические исследования, и в 2012 году ключевое исследование продемонстрировало явную эффективность лечения пациентов с разными типами рака. Результаты были впечатляющими: лечение способствовало достижению длительной ремиссии и даже достоверному излечению у нескольких пациентов с метастатическим раком, который ранее считался практически неизлечимым.

Иммунотерапия при раке сегодня и в будущем

После ранних исследований, которые показали эффективность блокирования CTLA-4 и PD-1, последовало значительное клиническое развитие этого метода. Теперь мы знаем, что иммунотерапия коренным образом изменила исход для определенных групп пациентов с распространенным раком. Как и в случае применения других методов лечения у больных раком наблюдаются неблагоприятные побочные эффекты, которые могут быть серьезными и даже опасными для жизни. Они вызваны сверхактивным иммунным ответом, вызывающим аутоиммунные реакции, однако побочные эффекты обычно управляемы.

Из двух стратегий лечения терапия ингибиторами контрольных точек, направленная против PD-1, оказалась более эффективной, а положительные результаты наблюдаются при нескольких типах рака, включая рак легкого, почки, лимфому и меланому. Новые клинические исследования показывают, что комбинированная

терапия, нацеленная как на CTLA-4, так и на PD-1, может быть еще более эффективной, что было продемонстрировано у пациентов с меланомой.

Таким образом, J.P. Allison и T. Honjo вдохновили ученых объединить различные стратегии для замедления негативной иммунной регуляции с целью более эффективного удаления опухолевых клеток. В настоящее время проводится большое количество исследований в области терапии ингибиторами контрольных точек у пациентов с различными видами онкологических заболеваний, а новые контрольные точки тестируются в качестве целей.



Профессор Tasuku Honjo и его команда ученых из Университета Киото (Япония)

О лауреатах

James P. Allison родился в 1948 году в городе Алис (штат Техас, США). Он получил докторскую степень в 1973 году в Университете Техаса в Остине. В 1974–1977 годах работал в Фонде клинических исследований Scripps в Ла-Холье (штат Калифорния). После этого занимался преподавательской деятельностью: сначала в Университете Техаса, затем в Калифорнийском университете в Беркли, после чего – в Мемориальном онкологическом центре Sloan-Kettering в Нью-Йорке. С 1997 по 2012 год был научным сотрудником в Медицинском институте Говарда Хьюза. С 2012 года является профессором онкологического центра Университета Техаса в Хьюстоне. James P. Allison также является сотрудником Паркеровского института иммунотерапии рака.



Tasuku Honjo родился в 1942 году в Киото (Япония), в 1966 году окончил Киотский университет, а с 1971 по 1974 год был научным сотрудником Вашингтонского института Карнеги в Балтиморе (США) и Национального института здоровья в Бетесде (штат Мэриленд). Получил докторскую степень в 1975 году в Университете Киото. В 1974–1979 годах преподавал в Токийском университете, а с 1979 по 1984 год – в Университете Осаки. С 1984 года является профессором Университета Киото. Tasuku Honjo был деканом факультета в Университете Киото с 1996 по 2000 и с 2002 по 2004 год.

Более 100 лет ученые пытались вовлечь иммунную систему в борьбу с раком. До открытий, сделанных J.P. Allison и Т. Хонжо, прогресс в этой области был скромным. В настоящее время терапия ингибиторами контрольных точек совершила революцию в лечении больных раком и коренным образом изменила представление о том, как можно справиться с этой проблемой.

Ключевые публикации лауреатов

- Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J. 1992; 11(11): 3887-3895.
- Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science. 1996; 271(5256): 1734-1736.
- Kwon E.D., Hurwitz A.A., Foster B.A., Madias C., Feldhaus A.L., Greenberg N.M., Burg M.B., Allison J.P. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94(15): 8099-8103.
- Nishimura H., Nose M., Hiai H., Minato N., Honjo T. Development of Lupus-like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. Immunity. 1999; 11: 141-151.
- Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. J Exp Med. 2000; 192(7): 1027-1034.
- Hodi F.S., Mihm M.C., Soiffer R.J., Haluska F.G., Butler M., Seiden M.V., Davis T., Henry-Spires R., MacRae S., Willman A., Padera R., Jaklitsch M.T., Shankar S., Chen T.C., Korman A., Allison J.P., Dranoff G. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(8): 4712-4717.
- Iwai Y., Terawaki S., Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. Int Immunol. 2005; 17(2): 133-144.

Nobelprize.org

Підготувела **Екатерина Марушко**



Венозная тромбоземболия: определение безопасности применения низкомолекулярных гепаринов

Продолжая обзор наиболее интересных докладов, представленных на научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине», которая состоялась 22-23 марта этого года в г. Днепр, в этой статье расскажем о таком серьезном состоянии, как венозная тромбоземболия (ВТЭ). Понятие «венозная тромбоземболия» является общепринятым современным определением, объединяющим три патологические состояния: тромбоз глубоких вен (ТГВ), поверхностный тромбофлебит, тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) или ее ветвей. Каждое из этих состояний, в частности в акушерско-гинекологической практике, ассоциировано с угрозой жизни и здоровью, поэтому вопрос о наиболее рациональных и, что самое важное, безопасных схемах ведения данной группы пациенток все еще актуален.



Предлагаем нашим читателям ознакомиться с практическими аспектами профилактики тромбоземболии в акушерстве и гинекологии, освещенными в докладе заведующего кафедрой «Сестринское дело» Житомирского медицинского института, доктора медицинских наук, профессора Виталия Александровича Заболотного.

— Известно, что риск развития ВТЭ повышается с возрастом пациента. Заболеваемость в возрастной группе 20-35 лет редко превышает 25 случаев на 100 000 населения, эту категорию составляют преимущественно женщины. У мужчин этого же возраста ВТЭ диагностируется в 1-10 случаев на 100 000. С позиций хирургии в гинекологии, наиболее частыми и серьезными патологическими состояниями являются ТГВ и ТЭЛА. При этом наличие ТГВ ассоциируется с риском развития одного из самых тяжелых и опасных осложнений — ТЭЛА, летальность при которой составляет 30-70%. Кроме того, не стоит забывать, что в послеоперационный период ТГВ в большинстве случаев (80%) протекает без каких-либо симптомов и проявляется лишь при развитии ТЭЛА (В.А. Потапов, 2016).

Всегда следует помнить и учитывать на практике особенности каждой клинической формы ТЭЛА:

- молниеносная — в клинической картине преобладают: асфиксия, болевой синдром, резкое снижение артериального давления; смерть наступает в течение 10-15 мин, патолого-анатомические изменения в легких отсутствуют;
- быстрая — такая же клиническая картина; смерть наступает в течение нескольких часов, в легких отмечаются застойные явления;
- замедленная — сходная клиническая картина; смерть наступает через несколько часов, в легких наблюдаются ранние признаки геморрагического инфаркта;
- стертая — преобладает пневмоническая сердечная недостаточность, в легких — развитие инфаркт-пневмонии; смерть может наступить в отдаленный период.

Исходя из общеизвестных данных о распространенности состояний, входящих в определение ВТЭ, и летальности при них, определяется острая необходимость разработки стандартов профилактики, диагностики и терапии пациенток с этими состояниями и их осложнениями при хирургических вмешательствах. Наиболее рациональный подход при этом должен основываться на оценке риска тромбоземболических осложнений (ТЭО) и их адекватной профилактики (В.А. Потапов, 2016). Алгоритм определения риска ТЭО в гинекологии с учетом факторов, связанных с оперативным вмешательством и особенностями пациенток, приведен в таблице.

За последнее десятилетие низкомолекулярные гепарины (НМГ) благодаря своей высокой эффективности и безопасности стали золотым стандартом профилактики ТЭО в хирургической практике. Основными представителями данной категории лекарственных средств являются препараты, содержащие надропарин кальция, дальтепарин натрия, эноксапарин натрия, ревипарин натрия, цертопарин натрия

и пр. Все представители класса НМГ отличаются друг от друга несколькими критериями, а именно молекулярной массой и соотношением антикоагулянтной (анти-Па- и анти-Ха) активности. Так, например, бемипарин натрия, имея самую низкую молекулярную массу (3600 Да), характеризуется самым высоким соотношением анти-Па- и анти-Ха-активности — 8; у дальтепарина натрия этот показатель составляет 1,8-3,2 при молекулярной массе 6000 Да. Следует отметить, что мониторинг антикоагулянтной активности НМГ не рекомендуется для рутинного применения при профилактике ТЭО, исключение составляют пациенты с выраженным ожирением и почечной недостаточностью (Н. Bounameaux, 2004). При этом связь между показателями анти-Ха-активности и профилем безопасности НМГ в отношении развития больших кровотечений на сегодняшний день все еще не доказана (А. Planes, 2003).

При выборе наиболее безопасного НМГ среди доступных на сегодняшний день на рынке Украины антикоагулянтных средств особое внимание следует уделить препарату надропарина кальция — Фраксипарин. Еще 1994 г. Фраксипарин получил премию Галлена (Prix Galien) — эквивалент Нобелевской премии в фармацевтике, знак высшего признания в отрасли научных фармацевтических исследований.

При молекулярной массе 4300 Да и соотношении анти-Па- и анти-Ха-активности 1:3,5 Фраксипарин оказывает немедленное и пролонгированное анти-тромботическое действие. Препарат характеризуется высокой биодоступностью, которая составляет 98%. Фраксипарин выпускается в форме раствора для инъекций в безопасном, предварительно заполненном шприце, готовом к использованию, и имеет 4 различных дозировки действующего вещества: 0,3 и 0,4 мл. Средняя профилактическая суточная доза соответствует минимальной концентрации

надропарина кальция в препарате (0,3 мл) и составляет 2850 МЕ.

Основными преимуществами препарата Фраксипарин являются: возможность амбулаторного применения; получение суточной дозы достигается посредством однократной инъекции; отсутствие необходимости подбирать дозу или осуществлять лабораторный контроль на протяжении курса лечения.

Первые исследования безопасности применения препарата Фраксипарин с минимальной концентрацией надропарина кальция в сравнении с нефракционированным гепарином (НФГ) датированы еще 1988 г. (А. Encke, К. Breddin, 1988). В исследование были включены 1896 пациентов, перенесших операцию на органах брюшной полости, которые были разделены на 2 группы: получавшие анти-Ха (Фраксипарин) в дозе 7500 ед. 1 р/день подкожно и получавшие гепарин кальция в дозе 5000 ед. 3 р/день подкожно. Терапевтическая эффективность назначенных схем лечения оценивалась по данным флебографии. Как показали результаты, венозный тромбоз был диагностирован у 28% пациентов, получавших Фраксипарин, и у 45% получавших гепарин кальция ($p=0,034$). Частота случаев проксимального ТГВ в группах Фраксипарина и гепарина кальция составила 0,4 и 1,4% ($p<0,05$), а ТЭЛА — 0,2 и 0,5% соответственно.

В более поздних работах, в частности в метаанализе Р. Mismetti и соавт. (2001), оценка терапевтической эффективности назначаемого лечения в сравнении с плацебо или отсутствием такового подтвердила значительное снижение частоты случаев бессимптомного ТГВ при использовании препаратов НМГ (ОР 0,28; 95% ДИ 0,14-0,54). Также было доказано, что применение НМГ позволяет достоверно снизить частоту случаев ТЭЛА (ОР 0,25; 95% ДИ 0,08-0,79), ВТЭ (ОР 0,29; 95% ДИ 0,11-0,73), что, в свою очередь, положительно сказывается на уменьшении общих показателей смертности. При этом было отмечено, что в сравнении с НФГ применение НМГ позволяет достичь лучшего эффекта ($p=0,049$) в отношении снижения количества случаев ВТЭ, в том числе при хирургических вмешательствах у пациентов онкологического профиля.

Безопасность применения надропарина кальция в гинекологической практике была продемонстрирована в исследовании А. Szykowitz (2002), согласно результатам которого Фраксипарин в дозе 0,3 мл позволяет значительно снизить риск развития ТГВ без повышения риска развития кровотечений.

Таким образом, препарат Фраксипарин, известный на фармацевтических рынках большинства стран мира на протяжении длительного времени, является высокоэффективным и безопасным анти-тромботическим средством в профилактике ТЭО, которое характеризуется наименьшим риском развития геморрагических осложнений в сравнении с другими представителями группы НМГ.

Следует отметить, что исследования безопасности и эффективности низких и средних доз (0,4 мл) НМГ у беременных с ТЭО (венозной тромбоземболией) в анамнезе проводятся по сей день. Одним из таких является исследование HighLow, основная цель которого — подтвердить или опровергнуть гипотезу о безопасности и преимуществах применения средних доз НМГ в сравнении с низкими. С ходом исследования и его предварительными результатами можно ознакомиться на постоянно обновляемых интернет-ресурсах: www.highlowstudy.org, www.clinicaltrials.gov.

Подготовил **Антон Вовчек**

При назначении лекарственного средства следует ознакомиться с инструкцией для медицинского применения.

UA NAD-0718-0061



Уровень плацентарного фактора роста в крови беременных как предиктор неблагоприятных перинатальных исходов: данные систематического обзора

Ученые из Австралии выполнили систематический обзор клинических исследований с целью оценки целесообразности измерения уровня плацентарного фактора роста (PIGF) в крови беременных и его использования в качестве предиктора неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. В базах данных PubMed и Embase они провели поиск публикаций по ключевому термину «плацентарный фактор роста» в сочетании с терминами, обозначающими релевантные перинатальные исходы. Исследования включали в систематический обзор в том случае, если измерение уровней PIGF в крови проводилось на сроке беременности >20 недель и если в них сообщалось о значимых неблагоприятных акушерских/перинатальных исходах, связанных с плацентарной недостаточностью (исключая преэклампсию). В целом в систематический обзор было включено 26 исследований, в ходе 21 из них изучалась взаимосвязь между уровнем PIGF и рождением ребенка с малыми для данного гестационного возраста ростом и/или массой тела, а в ходе 7 клинических испытаний – ассоциация уровней PIGF с другими неблагоприятными перинатальными исходами. Как показал анализ полученных результатов, во всех исследованиях уровни PIGF в крови были достоверно ниже в группе беременных, родивших детей с малыми для данного гестационного возраста ростом и/или массой тела, по сравнению с контрольной группой.

Другие изучавшиеся исходы включали кесарево сечение (КС), выполненное в интересах плода, низкий показатель балльной оценки по шкале Апгар, госпитализация новорожденного в отделение интенсивной терапии (ОИТ), неонатальный ацидоз, мертворождение и интранатальные осложнения у новорожденных. Результаты в целом продемонстрировали значимую ассоциацию между низкими уровнями PIGF во время беременности и такими неблагоприятными исходами, как выполнение КС в интересах плода, госпитализация новорожденного в ОИТ и мертворождение.

Таким образом, низкие уровни PIGF в крови на сроке беременности >20 недель выражено ассоциированы с рождением ребенка с малыми для данного гестационного возраста ростом и/или массой тела. Результаты разных исследований были вариабельными в отношении прогностической значимости уровней PIGF для других неблагоприятных интра- и перинатальных исходов. Результаты данного систематического обзора свидетельствуют о том, что определение уровня PIGF с целью прогнозирования неблагоприятных исходов беременности является весьма многообещающим. Его прогностическая ценность может быть потенциально усилена при использовании в комбинации с другими биомаркерами или биофизическими критериями оценки благополучия плода.

H. Sherrell et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Mar 30; 225: 26-34.

Аппендэктомия в период беременности и риск преждевременных родов: анализ данных популяционного исследования

Установление диагноза «аппендицит» является одним из наиболее частых неакушерских показаний к выполнению экстренного хирургического вмешательства в период беременности. Австралийские исследователи сообщили интересные результаты популяционного исследования по оценке риска преждевременных родов и других неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов после аппендэктомии, выполненной в период беременности. В него были включены данные женщин из штата Новый Южный Уэльс (Австралия) с диагностированной одноплодной беременностью с 2002 по 2014 гг. Исходы беременности у женщин, которым была выполнена аппендэктомия, сравнивали с таковыми у женщин без диагностированного в период беременности аппендицита. Из 1124551 включенной в анализ беременной аппендицит (с последующим выполнением аппендэктомии) был диагностирован у 1024 женщин (0,9 на 1000 беременностей). У 566 (55,3%) из них аппендэктомия была выполнена с использованием лапароскопического доступа, а у 458 (44,7%) – открытого доступа. Было показано, что выполнение аппендэктомии на поздних сроках гестации ассоциировано с повышением частоты преждевременных родов. После коррекции данных с учетом возможного влияния материнских факторов и особенностей течения беременности было подтверждено, что аппендэктомия ассоциировалась с повышенным риском преждевременных родов (общий скорректированный относительный риск – cOR – 1,73; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,42-2,09; плановый cOR 2,08; 95% ДИ 1,60-2,72), увеличением материнской (cOR 2,68; 99% ДИ 1,88-3,83) и неонатальной (cOR 1,42; 99% ДИ 1,03-1,94) заболеваемости. Однако при этом не отмечалось какого-либо различия в частоте перинатальной смертности.

Авторы исследования пришли к выводу о том, что выполнение аппендэктомии в период беременности сопряжено с повышенным риском спонтанных преждевременных родов и запланированного преждевременного родоразрешения, а также с повышением материнской и неонатальной заболеваемости. В ситуациях, когда аппендэктомия выполняется на сроке гестации ≥20 недель, в медицинских учреждениях следует обеспечивать доступность соответствующих ресурсов для предотвращения или контроля преждевременного начала родовой деятельности.

lbiebele I. et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2018 Mar 30.

Выполнение физических упражнений в период беременности ассоциировано с меньшей продолжительностью родов: данные рандомизированного клинического исследования

Группа ученых из Испании и Канады в ходе рандомизированного клинического исследования оценила влияние программы физических упражнений, выполняемых в период беременности, на продолжительность родов у здоровых женщин. В него было включено 508 здоровых беременных, которые на сроке гестации 9-11 недель были рандомизированы в контрольную группу (n=253) или в группу физических упражнений (ГФУ, n=255). В качестве экспериментального вмешательства использовалась программа умеренных аэробных упражнений, выполняемых 3 раза в неделю. Первичным исходом являлась продолжительность разных периодов родов. Вторичные исходы включали способ родоразрешения, гестационный возраст, увеличение массы тела в период беременности, преждевременные роды, использование эпидуральной анестезии, массу тела ребенка при рождении, показатели балльной оценки по шкале Апгар и значение pH артериальной пуповинной крови.

Согласно анализу полученных результатов, у женщин в ГФУ отмечалась меньшая продолжительность первого периода родов (409 в сравнении с 462 мин; p=0,01), меньшая общая длительность родов (450 в сравнении с 507 мин; p=0,01), а также сокращение совокупной продолжительности первого и второго периода родов (442 в сравнении с 499 мин; p=0,01). Вероятность рождения ребенка через 250 и 500 мин (медианные значения) составляла 19,1 и 62,5% в ГФУ в сравнении с 13,7 и 50,8% в контрольной группе (Z= -2,37; p=0,018). Результаты также показали, что у женщин, выполнявших в период беременности физические упражнения, отмечалась меньшая вероятность использования эпидуральной анестезии. Кроме того, в контрольной группе имела место более высокая частота макросомии плода.

Таким образом, выполнение контролируемой медицинскими работниками программы физических упражнений в период беременности способствует уменьшению продолжительности первого периода родов, а также общей длительности первого и второго периодов родов, что закономерно приводит к сокращению общей продолжительности родов.

R. Barakat et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Mar 6; 224: 33-40.

Размер лейомиомы матки – важный предиктор массивного кровотечения во время кесарева сечения

Лейомиома матки – часто встречающаяся доброкачественная опухоль, наличие которой является фактором риска развития разных осложнений в период беременности и в родах. При этом наиболее критичным осложнением, способным приводить к смерти матери, является массивное маточное кровотечение, возникающее в родовом и послеродовом периодах. Хотя взаимосвязь между наличием лейомиомы матки и развитием кровотечения в указанные периоды уже была установлена в ряде исследований, имеется недостаточное количество информации о том, какие именно характеристики данной опухоли могут выступать предикторами возникновения массивного кровотечения у таких женщин во время выполнения КС. Чтобы пролить свет на этот вопрос, ученые из Японии выполнили ретроспективное когортное исследование, в которое с декабря 2005 по декабрь 2011 г. ими в целом было включено 759 женщин с одноплодной беременностью. У 55 (7,25%) из них была диагностирована лейомиома матки, при этом у 38 пациенток с этим диагнозом выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза. Следует отметить, что из этого исследования были исключены беременные, имевшие следующие установленные факторы риска развития массивного маточного кровотечения: аномалии расположения плаценты, отслойку плаценты, геморрагические заболевания, гидроамнион и прекращение родовой деятельности после индукции родов. Во время оперативного родоразрешения миомэктомия не выполнялась. Массивным считалось интраоперационное кровотечение, объем которого составлял ≥1000 мл. В ходе исследования оценивались следующие возможные предикторы массивного кровотечения: возраст матери, индекс массы тела, количество

родов в анамнезе, срок гестации, масса тела новорожденного, количество лейомиом и размер наибольшей лейомиомы. Подробные характеристики лейомиом оценивали с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) либо МРТ.

Как показал анализ полученных результатов, медиана объема интраоперационного кровотечения составила 939 мл (395-5296 мл) у женщин с лейомиомой матки и 689 мл (129-3060 мл) у женщин без данной доброкачественной опухоли. Многофакторный анализ выявил, что размер наибольшей лейомиомы ≥175 см³ (ОР 6,4; 95% ДИ 1,5-27,0; P=0,007), масса тела новорожденного ≥2500 г и первые по счету роды являлись значимыми предикторами возникновения массивного интраоперационного кровотечения во время выполнения КС. Лейомиома размером ≥175 см³ (эквивалентна по объему шару диаметром 7 см) может быть диагностирована уже в первом триместре беременности с помощью УЗИ. В случаях планирования КС у беременных с наличием указанных выше значимых предикторов авторы исследования рекомендуют заблаговременно проводить подготовку к купированию возможного массивного кровотечения, включая заготовку и хранение аутологичной крови.

K. Sei et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Apr; 223: 60-63.

Влияние приема аспирина с целью профилактики преэклампсии на риск развития отслойки плаценты и предродового кровотечения: данные метаанализа

Как известно, нарушения плацентации в первые 16 недель беременности ассоциированы с повышенным риском последующего развития преэклампсии, появления на свет новорожденных с малыми для данного гестационного возраста ростом и/или массой тела и отслойки плаценты. Согласно результатам проведенных ранее исследований, профилактический прием аспирина снижает риск развития преэклампсии и рождения младенцев с малыми для данного гестационного возраста ростом и/или массой тела, однако не оказывает значимого влияния на риск развития отслойки плаценты. Однако данные метаанализов рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивали эффект аспирина в связи с гестационным возрастом плода на момент начала терапии и дозировкой препарата, свидетельствовали о том, что достоверное снижение риска развития преэклампсии и рождения ребенка с малыми для данного гестационного возраста ростом и/или массой тела достигается только в случае начала такого лечения на сроке гестации ≤16 недель (суточная доза ≥100 мг).

Для оценки влияния аспирина на риск развития отслойки плаценты или предродового кровотечения в зависимости от гестационного возраста плода на момент начала такой терапии и принимаемой дозы ученые из Великобритании и Канады выполнили систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований, в ходе которых оценивался профилактический эффект приема этого препарата в период беременности. Поиск соответствующих исследований проводили в базах данных PubMed, Cinhal, Embase, Web of Science и в базе данных библиотеки Кокрановского сотрудничества начиная с 1985 по сентябрь 2017 г. ОР развития отслойки плаценты или предродового кровотечения и 95% ДИ были рассчитаны с использованием моделей со случайными эффектами. Данные анализа были стратифицированы в зависимости от суточной дозы аспирина (<100 и ≥100 мг) и гестационного возраста плода на момент начала терапии (≤16 и >16 недель гестации); полученные результаты сравнивали с использованием подгруппового анализа различий.

Критериям включения в метаанализ удовлетворяли 20 исследований, участие в которых приняли 12585 женщин. Анализ полученных результатов показал, что прием аспирина в дозе <100 мг/сут не оказывал влияния на риск развития отслойки плаценты или предродового кровотечения независимо от того, было ли такое лечение начато на сроке гестации ≤16 недель (ОР 1,11; 95% ДИ 0,52-2,36) или >16 недель (ОР 1,32; 95% ДИ 0,73-2,39). Прием аспирина в дозе ≥100 мг/сут не был ассоциирован со значимым изменением риска развития отслойки плаценты или предродового кровотечения независимо от того, было ли лечение начато на сроке гестации ≤16 недель (ОР 0,62; 95% ДИ 0,31-1,26) или >16 недель (ОР 2,08; 95% ДИ 0,86-5,06), но различие между двумя этими группами было достоверным (P=0,04).

Авторы исследования заключили, что назначенный с целью профилактики развития преэклампсии прием аспирина в суточной дозе ≥100 мг, который был начат на сроке гестации ≤16 недель, действительно может снижать риск развития отслойки плаценты или предродового кровотечения.

S. Roberge et al. Am J Obstet Gynecol. 2018 Jan 3. pii: S0002-9378(17)32812-0.

Подготовила Елена Терещенко

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



НОВИНИ

Месяц повышения осведомленности в отношении рака молочной железы

Ежегодно в октябре в разных странах мира проводится месяц повышения осведомленности в отношении рака молочной железы (РМЖ) с целью привлечения внимания к проблеме его раннего выявления и лечения, а также оказания паллиативной помощи при этой болезни.

На сегодняшний день РМЖ является самым распространенным видом рака среди женщин во всем мире, как в развитых, так и в развивающихся странах. В странах с низким и средним уровнем дохода на протяжении последних лет заболеваемость устойчиво повышается, что связано с ростом ожидаемой продолжительности жизни, возрастающей урбанизацией и принятием западного образа жизни.

В настоящее время нет достаточных данных о причинах развития РМЖ, поэтому раннее выявление остается краеугольным камнем в борьбе с этой болезнью. При раннем выявлении РМЖ, надлежащих диагностике и лечении пациентку можно излечить с высокой степенью вероятности. Однако при позднем выявлении лечение часто бывает неэффективным.

Большинство случаев смерти происходит в странах с низким и средним уровнем дохода, где РМЖ диагностируется преимущественно на поздних стадиях, в основном из-за отсутствия осведомленности в отношении важности раннего выявления и из-за преград в доступе к службам здравоохранения.

Всемирная организация здравоохранения способствует проведению комплексных программ, направленных на борьбу с РМЖ, в качестве составной части национальных планов по борьбе с раком. Рекомендуемые стратегии раннего выявления РМЖ для стран с низким и средним уровнем дохода являются обеспечение осведомленности в отношении ранних признаков и симптомов и клиническое обследование молочной

железы (МЖ) в демонстрационных пунктах. Маммография является дорогим видом скрининга, практически осуществимым только в странах с надлежащей инфраструктурой здравоохранения, для которых доступно проведение долгосрочных программ.

<http://www.who.int>

У женщин с повышенным риском развития РМЖ проведение МРТ дважды в год может быть более информативным, чем ежегодная маммография

Исследование показывает, что для выявления опухоли на ранних стадиях у молодых женщин с высоким риском развития РМЖ скрининг с помощью МРТ дважды в год имеет преимущество над ежегодной маммографией.

С 2004 по 2016 год в исследование было включено 295 женщин с высоким риском развития РМЖ, включая 157 женщин с генетической мутацией, связанной с РМЖ:

- у 75 женщин — мутация BRCA1;
- у 61 женщины — мутация BRCA2;
- у 23 женщин — мутация CDH1.

Другие факторы, связанные с высоким риском развития РМЖ: протоковая карцинома *in situ* (DCIS) или РМЖ до 35 лет в анамнезе; РМЖ в возрасте до 50 лет в семейном анамнезе (у матери или сестры).

Всем женщинам проводили физикальное обследование МЖ и МРТ каждые 6 мес, а также цифровую маммографию каждые 12 мес на протяжении всего периода исследования.

В целом РМЖ был обнаружен в 17 случаях, 4 из которых представляли собой DCIS, а 13 — раннюю стадию инвазивного РМЖ. Лимфатические узлы не были поражены ни в одном случае. Все обнаруженные опухоли были <1 см (в среднем 0,61 см).

В 15 случаях РМЖ был диагностирован у женщин с известными мутациями, ассоциированными с РМЖ: в 11 — мутация BRCA1, в 3 — мутация BRCA2, в 1 — мутация CDH1.

После лечения все женщины, у которых был диагностирован РМЖ, не имели никаких признаков заболевания.

Как отметил один из авторов исследования, профессор Walter L. Palmer (Медицинский центр Чикагского университета), эти результаты впервые демонстрируют, что агрессивный РМЖ можно выявить на ранней стадии, без чрезмерного количества повторных обследований или биопсий.

Такой подход хорошо зарекомендовал себя для раннего выявления инвазивного РМЖ у женщин с генными мутациями. Большинство современных рекомендаций по скринингу для женщин с высоким риском развития РМЖ указывают на необходимость проведения МРТ один раз в год, в дополнение к ежегодной маммографии и физикальному обследованию МЖ. В то же время маммография неинформативна в 40% случаев, это касается пациенток с повышенной плотностью МЖ, а также значительным риском развития злокачественного новообразования. В свою очередь, МРТ более чувствительна и позволяет обнаруживать инвазивные опухолевые заболевания МЖ на ранних стадиях, однако этот подход является слишком затратным для рутинного скрининга.

«Главная цель нашего исследования заключалась в определении подхода к диагностике у женщин с наиболее высоким риском, — говорит соавтор исследования, профессор Mary Claire King из Вашингтонского университета. — Скрининг у женщин с мутациями BRCA1 или BRCA2 должен отличаться от такового у женщин без мутаций в этих генах, и крайне важно проводить интенсивное наблюдение за здоровыми женщинами с мутациями BRCA1 или BRCA2».

Guindalini R.S. et al. Intensive surveillance with bi-annual dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging downstages breast cancer in BRCA1 mutation carriers. Clin Cancer Res, 2018

Подготовила Екатерина Марушко

Оцінка лікувального та профілактичного потенціалу препарату Канефрон® Н при веденні вагітних з хронічними запальними захворюваннями верхніх сечовидільних шляхів

Загострення хронічного пієлонефриту (ХП) – одне з найбільш поширених та серйозних захворювань у вагітних, яке належить до основних причин неакушерської допологової госпіталізації [4, 6]. Симптоматика загострення ХП подібна до клініки гострого пієлонефриту (ГП), однак вона менш виражена порівняно з ГП [6, 7]. Для перебігу захворювання характерні періодичні загострення. Підозра на загострення ХП є показанням для госпіталізації вагітної до урологічного стаціонару з метою проведення детального урологічного обстеження та лікування. Необхідно визначити функціональний стан нирок і сечовидільних шляхів, а також встановити або виключити інші можливі причини пієлонефриту – аномалії сечовидільної системи, туберкульоз, камені у нирках та ін. Слід зауважити, що ХП негативно впливає на організм не лише матері, а й плода: він може призвести до розвитку гіпотрофії плода, зменшення маси тіла новонародженого, підвищує ризик мертвонародження.

Сучасне лікування ХП у вагітних є досить агресивним, оскільки усі пацієнтки підлягають госпіталізації до стаціонару і отримують курс антибіотикотерапії для досягнення афебрильних показників протягом 24 год та покращення клінічної симптоматики [14], що дозволяє мінімізувати ризик ураження нирок та негативний вплив на розвиток плода.

У 20% жінок після перенесеного гострого епізоду пієлонефриту функція нирок залишається зниженою [4]. Під час гестації важливо застосовувати засоби, які не чинять ембріотоксичної дії. Такими засобами є препарати рослинного походження [2, 6]. У розпорядженні лікарів – препарат Канефрон® Н, який має такі переваги: рослинне походження, хороша переносимість, комплексний механізм дії (антибактеріальний, протизапальний, спазмолітичний, діуретичний та нефропротекторний ефекти), відсутність негативного впливу на плід, а також досить широкий та значний досвід його використання в акушерській практиці [3].

Метою нашого дослідження було оцінити ефективність застосування фітопрепарату Канефрон® Н у комплексі з антибактеріальними засобами для покращення лікування та профілактики загострення ХП у вагітних.

Матеріали та методи. Ми провели відкрите моноцентрове проспективне порівняльне (у паралельних групах) дослідження, в якому під спостереженням перебувало 60 вагітних із запальними захворюваннями верхніх сечовидільних шляхів – загостренням ХП. Залежно від обраної тактики лікування пацієнтки були розподілені на 2 групи: пацієнтки основної групи (n=30) з метою купірування клінічної симптоматики та нормалізації лабораторних показників отримували антибактеріальну терапію протягом 7 днів у комплексі з Канефрон® Н у стандартних дозах із подальшим переходом на монотерапію препаратом Канефрон® Н протягом 3 місяців для профілактики рецидиву інфекційно-запального процесу. Пацієнтки групи порівняння (n=30) отримували тільки стандартну антибактеріальну терапію з метою купірування клінічної симптоматики та нормалізації лабораторних показників протягом 7 днів.

Канефрон® Н призначали у формі крапель для перорального прийому – по 50 крапель 3 р/добу або у таблетованій формі – по 2 таблетки 3 р/добу протягом 30 днів.

Критеріями включення у дослідження були: встановлений діагноз ХП у стадії загострення, вік пацієнток – 18-45 років.

Критеріями виключення були: вади розвитку сечовидільної системи, індивідуальна непереносимість компонентів препарату Канефрон® Н, наявність коралоподібних каменів та конкрементів у сечовому міхурі чи сечовидільних шляхах, що призводить до порушення уродинаміки, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, відсутність згоди на участь у дослідженні.

Рандомізацію пацієнток на групи проводили методом сліпої вибірки. З метою оцінки ефективності реабілітаційно-профілактичних заходів у дослідження включені вагітні з загостренням ХП, яке виникло до 30-го тижня вагітності.

Групи дослідження були порівнянні за віком (вік пацієнток – від 19 до 35 років), паритетом, наявністю соматичної патології, терміном госпіталізації. Усі вагітні отримали консультацію терапевта, уролога, гінеколога, нефролога. Лікування проводилось в умовах стаціонару.

Клінічними методами обстеження були: загальноклінічні аналізи крові та сечі, визначення рівня креатиніну та сечовини у сироватці крові, ультразвукове дослідження (УЗД). Бактеріологічні дослідження проводили на момент госпіталізації, 14, 35 та 90-й день після початку терапії. Сечу для бактеріального посіву та визначення чутливості

до антибактеріальних препаратів отримували за допомогою катетера Нелатон 6 Fr. Клінічно значимими показниками бактеріурії вважали $>10^5$ колонієутворюючих одиниць (КУО) урпатогену в 1 мл сечі.

Ультрасонографічне дослідження нирок здійснювали з реєстрацією пульсаційного індексу (PI) та індексу резистентності (RI) у нирковій артерії та сегментарних, міждолевих та дугових артеріях нирки. УЗД та за необхідності магнітно-резонансна томографія рекомендовані Європейською асоціацією урологів (EAU, 2015, клас В) для обстеження вагітних через мінімальний вплив цих методик на розвиток плода. Рентгенологічні та радіоізотопні дослідження у вагітних протипоказані через можливість їх негативного впливу на розвиток плода. З цієї причини не рекомендовано також проводити ендоскопічні дослідження.

Статистична обробка варіаційних рядів включала підрахунок середніх величин (М) і середніх помилок (м). Для порівняння варіаційних рядів використовували критерій Стюдента.

Результати дослідження. Середній вік вагітних на момент встановлення діагнозу становив $23 \pm 6,23$ роки ($\pm$ середнє стандартне відхилення). У 39 жінок (65%) це була перша вагітність.

Вагітні із загостренням запального процесу в нирках (60 пацієнток) були госпіталізовані до стаціонару у терміні гестації: 12-16 тижнів – 10 (17,5%), 16-22 тижні – 23 (36,7%), 23-30 тижнів – 27 (45,8%). Усі пацієнтки на момент госпіталізації отримували антибактеріальні препарати цефалоспоринового ряду, а за результатами бактеріального посіву продовжили курс або протягом 7 днів були переведені на інший антибактеріальний препарат згідно з визначеною чутливістю до нього збудника.

Найбільш поширеними скаргами на момент госпіталізації до стаціонару були: біль у попереку (96,2%), дизурія (70,2%), підвищення температури тіла вище 38°C (64,4%), озноб (31,9%) та інші (50,3%). У загальному аналізі сечі у 100% випадків була піурія, а у 38,2% – мікроскопічна гематурія. Середні показники гемоглобіну були $111 \pm 6,7$ г/л. Середній показник лейкоцитів у крові – $12,1 \pm 4,6 \times 10^9/\text{л}$. Середня температура тіла становила $37,5 \pm 0,9^\circ\text{C}$. Симптом Пастернацького спостерігався здебільшого з правого боку – у 38 пацієнток



Р.З. Шеремета



О.В. Шуляк

(63,3%), ніж з лівого боку (15 жінок, 25%), був двобічним у 15 жінок (25%). Клініко-лабораторні показники пацієнток наведено у таблиці.

Усім жінкам при госпіталізації до стаціонару проводили акушерське УЗД, у всіх вагітних його результати були в нормі. У 39 (65%) пацієнток за результатами УЗД спостерігалася нормальна прохідність сечоводів, у 21 (35,8%) – уретерогідронефроз, 12 з них було поставлено ниркові стенти до кінця пологів, у решті випадків уретерогідронефрозу було достатньо займати колінно-ліктьову позу.

Бактеріурію виявлено у 100% пацієнток із загостренням ХП з переважанням *Escherichia coli* (84,2% випадків), іншими мікроорганізмами були *Klebsiella* spp. (9,17%), і *Proteus* spp. (6,67%), які мали найвищу чутливість до цефтріаксону (81,55% випадків), цефазоліну (79,5%), амоксициліну/клавуланату (77,1% випадків), цефотаксиму (72,6%), гентаміцину (60,57% випадків).

У нашому дослідженні у 84,2% (101 з 120) випадків була висіяна *E. coli* з 82% чутливістю до цефтріаксону, що відповідає попереднім даним міжнародних досліджень А. Faundes та співавт. (2008) та Y.D. Fan та співавт. (2011) [7, 18].

На 10-ту добу лікування у пацієнток основної групи бактеріурію виявлено у 5 (16,7%), у контрольній групі – у 6 (20%) жінок із ХП ($p>0,05$), на 30-ту добу в основній групі – у 4 (13,3%), у контрольній групі – у 6 (20%) ($p>0,05$), на 60-й день в основній групі – у 6 (20%), у контрольній групі – у 10 (33,3%) ($p<0,05$), на 90-й день – у 7 (23,3%) і 11 (36,7%) жінок відповідно ($p<0,05$).

Динаміку бактеріурії у пацієнток із ХП в групах представлено на рисунку 1. Рівень бактеріурії у пацієнток із ХП основної групи був достовірно нижчим на 60 та 90-й день після госпіталізації до стаціонару ($p<0,05$).

Рецидиви захворювання виникли у 3 (10%) пацієнток основної групи з ХП та 7 (23,3%) пацієнток контрольної групи протягом періоду спостереження

Показник, од. вимір.	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
Середній вік, років	$22 \pm 5,22$	$24 \pm 4,18$
Біль у попереку	92,3%	94,6%
Абдомінальний біль	85,7%	83,5%
Дизурія	71,2%	69,8%
Підвищення температури тіла $>38^\circ\text{C}$	65,1%	63,9%
Озноб	51,4%	52,2%
Піурія	100%	100%
Мікрогематурія	37,8%	38,6%
Гемоглобін, г/л	$109 \pm 4,7$	$112 \pm 6,3$
Лейкоцити, $\times 10^9$ Од/л	$12,3 \pm 3,7$	$11,8 \pm 5,3$
ШОЕ, мм/год	$36 \pm 8,2$	$39 \pm 6,4$

($p < 0,05$). Частоту рецидивів ХП представлено на рисунку 2. Наведений графік демонструє, що частота рецидивів ХП була достовірно нижчою у пацієток основної групи порівняно з контрольною ($p < 0,05$).

За даними доплерографічного дослідження ниркових артерій у вагітних із ХП відзначено істотне підвищення пульсаційного індексу (ПІ) ($1,63 \pm 0,15$) та індексу резистентності (ІР) ($0,73 \pm 0,12$), збільшення швидкості об'ємного кровотоку на рівні ниркової артерії (417 ± 29 мл/хв).

Проведення антибактеріальної терапії забезпечило відновлення ниркового кровотоку і нормалізацію ПІ та ІР у пацієток обох досліджуваних груп ($p > 0,5$). Через 30 днів від початку лікування в основній групі ПІ ($1,12 \pm 0,13$) та ІР ($0,59 \pm 0,04$) нормалізувалися, у той час як у групі порівняння ПІ ($1,33 \pm 0,12$) та ІР ($0,71 \pm 0,09$) істотно перевищували показники основної групи, що зумовило високий ризик рецидиву ($p < 0,05$). Швидкість об'ємного кровотоку на рівні ниркової артерії у пацієток основної групи, які отримували Канефрон® Н, становила 283 ± 28 мл/хв, натомість у жінок групи порівняння — 302 ± 32 мл/хв ($p > 0,5$).

Після перенесеного ХП загрозою викидня ускладнилися 9 (7,5%) вагітностей, загрозу передчасних пологів діагностовано у 14 (11,7%) жінок, які відбулися в 3 випадках (2,5%). Побічних явищ у вагітних під час прийому препарату Канефрон® Н не зареєстровано, пацієнтки відзначали хорошу переносимість препарату.

Обговорення результатів. За даними Т.Е. Patterson та співавт. (1997), частота безсимптомної бактеріурії не збільшується під час вагітності порівняно з невагітними [4], але фізіологічні та анатомічні зміни, що спричиняють сечовий стаз у цей період, підвищують ймовірність появи симптомів захворювання [17], особливо в середині вагітності [16] і здебільшого з правого боку [7].

Враховуючи особливості патогенезу захворювання, можна стверджувати, що головну роль у виникненні гіпотонії сечових шляхів та порушенні уродинаміки відіграють нейрогуморальні фактори на фоні механічного натискання збільшеної матки на сечоводи. Гіпотонія сечоводів у поєднанні з їх обструкцією збільшеною маткою призводить до уростазу, застою сечі у сечоводах та чашечко-мисковій системі нирок і створює сприятливі умови для інфікування [14, 15].

Дослідження, які провели L.C. Gilstrap та співавт. (2001) і L.K. Millar та співавт. (2003), присвячені вивченню захворюваності матері та плода [8, 11], асоційованої з пієлонефритом. За їх результатами, зокрема, встановлено, що лихоманка у I триместрі вагітності під час органогенезу пов'язана з тератогенним ефектом, викиднем і передчасними пологами.

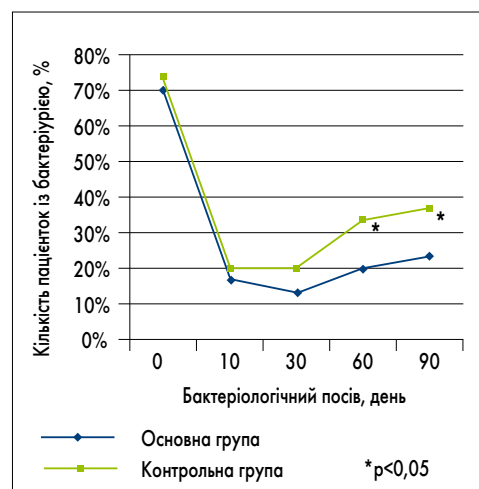


Рис. 1. Динаміка бактеріурії у пацієток із ХП

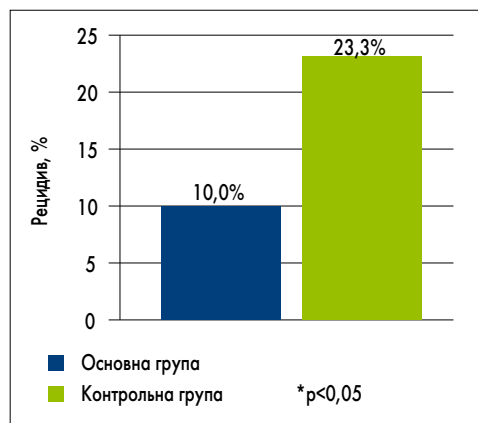


Рис. 2. Частота рецидивів ХП у пацієток протягом періоду спостереження

Лікування загострення ХП у вагітних починають із відновлення відтоку сечі з нирки. Для цього застосовують позиційну терапію: пацієнтці рекомендовано лежати на «здоровому» боці, з припіднятим краєм ліжка, на якому розташовані ноги, займати колінно-ліктьову позу. Іноді навіть цієї простої процедури достатньо для того, щоб знизити вираженість запального процесу у нирці за рахунок зменшення тиску збільшеної матки на сечовід. Якщо вказана консервативна терапія неефективна, а при обстеженні виявлено порушення відтоку сечі з ураженої нирки, можна виконати стентування сечоводу. Як правило, катетер-стент вдається провести без перешкод через увесь сечовід до ниркової миски, причому виділення з нього сечі частими краплинами або навіть струменем починається на висоті 13-20 см від сечового міхура, тобто саме над тим рівнем, де матка притискає сечовід до найвужчого місця кісткового кільця таза. Катетер-стент доцільно залишати на декілька тижнів після пологів.

Водночас за необхідності вагітній проводять антибактеріальну терапію, для якої обирають найменш токсичні антибактеріальні препарати, особливо до 12-го тижня вагітності. Потім можна більш широко застосовувати антибактеріальні препарати, зокрема аміноглікозиди. Це пов'язано з тим, що до 12-го тижня закінчується закладка основних органів та систем організму плода.

Для лікування ГП або загострення захворювання у вагітних ЕАУ (2017, клас А) рекомендує застосовувати: цефтріаксон у дозі 1-2 г в/в або в/м кожні 24 год, азтреонам у дозі 1 г в/в кожні 8-12 год, піперацилін-тазобактам 3,375-4,5 г в/в кожні 6 год, цефепім 1 г в/в кожні 12 год, імipенем-циластатин 500 мг в/в кожні 6 год, ампіцилін 2 г в/в кожні 6 год, гентаміцин 3-5 мг/кг/добу в/в у 3 прийоми.

Таким чином, сьогодні навіть ГП або загострення ХП у вагітних із тяжким перебігом можуть бути ліквідовані та не вважаються перешкодою для сприятливого завершення і розрешення вагітності.

Отже, вагітні, які перенесли загострення ХП, значно більше схильні до розвитку ниркових захворювань внаслідок тривалого порушення уродинаміки. У 25-30% таких пацієток виявляють післяпологовий пієлонефрит [16, 19]. Основними факторами ризику розвитку післяпологового пієлонефриту є: «гормони вагітності» (3 міс) та розширення сечових шляхів (приблизно 1,5 міс); запальні захворювання статевих органів; ускладнення післяпологового періоду (гіпотонія матки, кровотечі та ін.). При післяпологовому пієлонефриті проводять детальне урологічне обстеження, включаючи рентгенологічне і радіоізотопне дослідження, мета

якого полягає у визначенні стану нирок і сечових шляхів, а також у виявленні або виключенні будь-яких інших можливих причин пієлонефриту — аномалій сечової системи, туберкульозу, каменів у нирках.

Досить показові дані наведені N. Pazos Otero та співавт. (2007), які проаналізували дані 4700 вагітних за 2004 рік. Частота захворюваності пієлонефритом становила 0,21%, єдиний збудник, висіяний у всіх випадках, — *E. coli*. У всіх пацієток прогноз захворювання був сприятливий [17].

Заходи профілактики загострення хронічного пієлонефриту у вагітних мають подвійну спрямованість: з метою превентивного лікування хронічної інфекції сечовидільних шляхів та покращення відтоку сечі з нирок за допомогою позиційних вправ. Позиційна терапія передбачає рекомендації пацієнтці періодично займати колінно-ліктьову позу, лежати лише на «здоровому» боці, з припіднятим краєм ліжка, на якому розташовані ноги. Для регулярного виконання таких позиційних вправ важливе значення має фаховий інструктаж пацієнтки лікарем та акушеркою, які спостерігають вагітну. У всіх вказаних положеннях знижується тиск матки на сечоводи, покращується відтік сечі, значно зменшується розширення ниркових мисок. Це підтверджують результати ультрасонографії, під контролем якої бажано проводити профілактику пієлонефриту у вагітних.

L.C. Gilstrap та співавт. (2001) повідомляють, що рецидив захворювання виникає у третини вагітних із хронічними інфекціями сечовидільної системи [9]. У нашому дослідженні рецидиви спостерігалися у 10% пацієток із ХП протягом періоду спостереження, який тривав 90 днів.

Отже, препарат Канефрон® Н завдяки поєднанню протимікробного та проти-запального ефектів забезпечує достовірне зниження рівня бактеріурії та зменшення кількості рецидивів у пацієток із загостренням ХП. Канефрон® Н — оптимальний рослинний засіб для лікування запальних захворювань сечовидільних шляхів у вагітних, оскільки має стандартизований склад та низку необхідних ефектів. Комплексний вплив препарату Канефрон® Н на сечовидільну систему полягає у пригніченні факторів патогенності бактерій (антиадгезивний, бактеріостатичний дії), зменшенні запального процесу, нормалізації відтоку сечі завдяки сечогінному та спазмолітичному ефектам; нефропротекції за рахунок зниження виділення білку при протеїнурії. Вкрай важливо, що різноманітний та широкий спектр рослинних речовин, які чинять антибактеріальну дію, запобігає розвитку антибіотикорезистентності, що також зумовлює доцільність застосування препарату Канефрон® Н для проведення тривалої профілактики. Проте основною перевагою цього фітопрепарату є висока безпека його застосування у пацієток з інфекціями сечовидільних шляхів, у тому числі вагітних.

Висновки

1. Отримані у нашому дослідженні результати підтверджують ефективність препарату Канефрон® Н у зменшенні бактеріурії у пацієток із загостренням ХП. На 30-ту добу у групі вагітних, які отримували препарат, бактеріурію виявлено у 4 (13,3%) пацієток, а у контрольній

групі — у 6 (20%) ($p > 0,05$), на 60-й день в основній групі — у 6 (20%), у контрольній групі — у 10 (33,3%) ($p < 0,05$), на 90-й день — у 7 (23,3%) та 11 (36,7%) жінок відповідно ($p < 0,05$).

2. Фітопрепарат Канефрон® Н достовірно зменшує частоту рецидивів ХП, згідно з даними нашого дослідження, у 2,3 раза у пацієток основної групи (10,0%) порівняно з контрольною (23,3%; $p < 0,05$).

3. Застосування фітопрепарату Канефрон® Н у вагітних із загостренням ХП продемонструвало високу ефективність, безпеку та високий лікувально-профілактичний ефект засобу.

4. Препарат Канефрон® Н характеризується доброю переносимістю у вагітних із загостренням ХП, побічних явищ у пацієток, які брали участь у дослідженні та отримували цей препарат, не зареєстровано.

5. Висока частота рецидивів ХП зумовлює необхідність у подальших дослідженнях, результати яких допоможуть у розробленні нових, більш ефективних, схем та алгоритмів лікування цієї патології у вагітних.

Література

1. Айламазян Э.К. Акушерство. Национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. — 1200 с.
2. Кулакова В.И. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / В.И. Кулакова, В.Н. Серов. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. — 384 с.
3. Сафронова Л.А. Пиелонефрит и беременность // Русский медицинский журнал. — 2000. — № 8(18). — С. 778-781.
4. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. — 448 с.
5. Шиховцева С.В. Допплерографическое исследование почечного кровотока при диффузной патологии почек / С.В. Шиховцева, Л.М. Меркулова // Материалы IX симпозиума с международным участием «Новые диагностические технологии в лучевой диагностике» (г. Москва, 26-27 сентября 2006 г.).
6. Dalal S. Long-term *Escherichia coli* asymptomatic bacteriuria among women with diabetes mellitus / S. Dalal, L. Nicolle, C.F. Marrs, L. Zhang, G. Harding, B. Foxman. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 49(4): 491-497.
7. Geerlings S.E. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment / S.E. Geerlings. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008; 31(suppl. 1): 54-57.
8. Gilstrap L.C. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study / L.C. Gilstrap, F.G. Cunningham, P.J. Whalley. *Obstetrics and Gynecology*. 1981; 57(4): 409-413.
9. Gilstrap L.C. Urinary tract infections during pregnancy / L.C. Gilstrap, S.M. Ramin. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2001; 28(3): 581-591.
10. Hanchard N.A. The frequency of the sickle allele in Jamaica has not declined over the last 22 years / N.A. Hanchard, I. Hambleton, C.A. Harding, R.M. McKenzie. *British Journal of Haematology*. 2005; 130(6): 939-942.
11. Hill J.B. Acute pyelonephritis in pregnancy / J.B. Hill, J.S. Sheffield, D.D. McIntire, G.D. Wendel. *Obstetrics and Gynecology*. 2005; 105(1): 18-23.
12. Kokrdová Z. Septic shock in pregnancy on the basis of an acute pyelonephritis / Z. Kokrdová, A. Parizek, M. Koucky, A. Paskov, B. Boudov. *Ceska Gynkol*. 2016; 81(4): 286-288.
13. Kumar S. Urinary tract infections / S. Kumar, A. Dave, B. Wolf, E.V. Lerma. *Dis Mon*. 2015 Feb; 61(2): 45-59.
14. Oktar S.O. Doppler sonography of renal obstruction: value of venous impedance index measurements / Oktar S.O. et al. *J Ultrasound Med*. 2004 Jul; 23(7).
15. Matuszkiewicz-Rowińska J. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems / J. Matuszkiewicz-Rowińska, J. Malyszko, M. Wieliczko. *Arch Med Sci*. 2015 Mar 16; 11(1): 67-77.
16. Patterson T.F. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy / T.F. Patterson, V.T. Andriole. *Update in the managed health care era. Infectious Disease Clinics of North America*. 1997; 11(3): 593-608.
17. Pazos Otero N. Pyelonephritis and pregnancy. Our experience in a general hospital / N. Pazos Otero, L. Fuentes Rico, B. Fernandez Perez, C. Martinez Vazquez, M. Martinez Poch, J. L. Osuna Diaz. *Anales de Medicina Interna*. 2007; 24(12): 585-587.
18. Sheiner E. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy / E. Sheiner, E. Mazor-Drey, A. Levy. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2009; 22(5): 423-427.
19. Smaill F.M. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // F.M. Smaill, J.C. Vazquez. *Cochrane Database Syst Review*. 2015 Aug 7; (8).

Універсальний природний адаптоген зі снодійним ефектом¹⁻³

- ✿ нормалізує сон та психоемоційний стан
- ✿ підвищує розумову і фізичну працездатність
- ✿ чинить імуномодуючу дію
- ✿ позитивно впливає на прояви патологічного клімаксу (протитривожна та антидепресивна дія)



Комфортна комбінація магнію та вітаміну В6 усуває дефіцит магнію при⁴⁻⁸:

- ✿ хронічній втомі та довготривалому стресі
- ✿ передменструальному синдрому
- ✿ психовегетативних розладах у клімактерії
- ✿ передгравідарній підготовці та вагітності

Ректорский институт МОЭ: для справок: 8(903)739-01-013 и 8(903)739-01-014; e-mail: 8(903)739-01-013, 8(903)739-01-014

Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Призначено для розповсюдження на спеціалізованих заходах медичної тематики.

ПАТ «Київський вітамінний завод». 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Можливості мелатоніну в корекції клімактеричних розладів

Менопауза – це період фізіологічних змін у жіночому організмі, які супроводжуються широким діапазоном клінічних проявів. Без сумніву, кожна жінка хоче залишатись незрівнянною та красивою, а головне – почуватися комфортно, незважаючи на наростання дефіциту жіночих статевих гормонів. Тому менопаузальний період та симптоми, які його супроводжують, були, є та будуть актуальними для гінекологів, адже лікарі покликані не тільки лікувати пацієнток із патологічними станами, а й створювати сприятливі умови для якісного життя жінки у цей переломний період.



У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки», яка відбулася 10-11 травня 2018 р. у м. Вінниця, доповідь «Золота осінь жінки: як пережити клімакс» представила завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2 Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Світлана Миколаївна Геряк.

— Згідно з недавніми статистичними даними, середня тривалість життя жінки досягла 80 років, а середній вік настання менопаузи становить 48 років. Виникає запитання: наскільки якісною є 1/3 тривалості життя жінки? **Сьогодні в Україні проживає близько 9 млн жінок, які досягли віку настання менопаузи, з них лише 10% не відчувають симптомів клімаксу.** У 70% пацієнток прояви клімактеричного синдрому (КС) розцінюються як тяжкі або середньотяжкі. 85% жінок у період менопаузи мають типові клімактеричні розлади: **до 78% відчувають припливи жару, близько 50% відзначають депресію, тривожність, дратівливість, порушення сну та зниження пам'яті, у 50% жінок із настанням менопаузи розвивається артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця.** Наведені цифри свідчать, що жінки у період менопаузи є переважною категорією пацієнток у гінекологів, це зумовлює надзвичайну актуальність проблем, пов'язаних із менопаузою.

Клімактеричний синдром – це патологічний нейроендокринний синдром, який ускладнює фізіологічний перебіг клімактеричного періоду і характеризується розвитком вегетосудинних, нервово-психічних та обмінно-ендокринних симптомів. Слід зауважити, що зазначені клінічні симптоми в інші періоди життя не повинні трактуватися як КС. Виділяють кілька форм патологічного КС: із переважанням вегетосудинних розладів; із домінуванням психоемоційних розладів за типом дисфункції обох відділів ЦНС; симптоми, що розвиваються на тлі гіперпролактинемії та КС, який трансформувався з передменструального синдрому перехідного віку.

Сучасна концепція репродуктивного старіння жінки полягає у визнанні провідної ролі виснаження фолікулярного апарату яєчників. Загальноприйнятим є те, що старіння репродуктивної системи жінки починається ще до народження дівчинки, триває до менопаузи і відбувається внаслідок зниження запасу ооцитів та фолікулів. Прискорення інволюції репродуктивної системи починається з різкого зниження фертильності після 35–38 років. Фізіологічна менопауза настає, коли кількість фолікулів у яєчнику досягає певної критичної величини (від 100 до 1000) і припиняється процес їх дозрівання. З віком, разом із виснаженням запасу фолікулів, також знижується експресія рецепторів до гонадотропінів. Це спричиняє зниження чутливості яєчників до власних гонадотропних стимулів і зменшення частоти овуляторних циклів. У розвитку КС також доведена важлива роль шишкоподібної залози. Епіфіз є чутливим до найменших порушень у роботі репродуктивної системи жінки, що зумовлено його регуляторним впливом на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникові зв'язки. Усі ці зміни призводять до клінічної маніфестації КС. Дефіцит жіночих статевих гормонів спричиняє поступове наростання клінічної симптоматики: від формування симптомів раннього клімактерію до виникнення більш глибоких і серйозних проявів КС. У зв'язку із наявністю естрогенових рецепторів у різних органах і системах симптоматика КС характеризується варіабельністю клінічних проявів, що слід враховувати при діагностиці менопаузи.

Діагноз перименопаузи та менопаузи не потребує проведення додаткових лабораторних гормональних досліджень для більшості здорових жінок віком понад 45 років. У них настання перименопаузи супроводжується виникненням вазомоторних симптомів на тлі нерегулярних менструацій, а перехід у менопаузу характеризується

відсутністю менструацій протягом останніх 12 міс (якщо жінка не користується гормональними методами контрацепції). При появі типових симптомів КС після гістеректомії діагноз менопаузи встановлюють лише на підставі скарг і даних анамнезу.

Вагомим кроком на шляху до підвищення якості медичної допомоги жінкам у період менопаузи стало прийняття Асоціацією гінекологів-ендокринологів України у 2015 р. Національного консенсусу щодо ведення пацієнток у клімактерії, який відповідає основним принципам доказової медицини. У документі представлений огляд наявних методів діагностики та терапії клімактеричних розладів у жінок і запропоновані сучасні алгоритми ведення пацієнток у клімактерії з метою профілактики серцево-судинних захворювань, остеопорозу та покращення якості життя жінок в Україні. Відповідно до опублікованих рекомендацій, всім пацієнткам у період менопаузи слід дотримуватися основних правил здорового способу життя: правильно харчуватися, систематично займатися фізичними вправами з помірним навантаженням і відмовитися від шкідливих звичок.

Що стосується медикаментозного лікування, то **єдиним патогенетично обґрунтованим та ефективним методом корекції клімактеричних розладів є менопаузальна гормональна терапія (МГТ).** За наявності протипоказань до застосування МГТ як альтернативні способи можна використовувати поєднання негормональних препаратів і симптоматичного лікування. МГТ – це серйозний напрям терапії при клімактеричних розладах, тому перед призначенням гормональних препаратів слід чітко визначити показання та протипоказання до МГТ у конкретної пацієнтки, оцінити її індивідуальну користь та ризик. З метою МГТ застосовують мінімальні ефективні дози індивідуально підбраного гормонального препарату. В період постменопаузи дозу гормонів поступово знижують. МГТ призначають якомога раніше, обов'язково інформуючи пацієнтку про можливі ризики. Корекція клімактеричних розладів за допомогою МГТ потребує періодичного проведення скринінгових обстежень для оцінювання онкологічних і судинних ризиків.

У практичній діяльності гінекологи часто стикаються зі страхом жінок перед застосуванням будь-яких **гормональних засобів.** Тому сьогодні актуальним є призначення негормональних фітопрепаратів і засобів для симптоматичної терапії, які характеризуються сприятливим профілем безпеки. Таке лікування супроводжується високою прихильністю жінок до лікування, а отже – і кращим терапевтичним ефектом. За наявності протипоказань до МГТ чи відмови пацієнтки від призначення гормональних препаратів слід розглянути альтернативні методи для усунення симптомів КС.

На перший план у жінок у період менопаузи виходять **вегетосудинні та психоемоційні порушення. Пацієнткам із домінуванням припливів, дратівливості, депресивного настрою, зниження пам'яті рекомендоване використання седативних засобів** (препаратів солей бромів та магнію, мелатоніну, валеріани лікарської, кропиви собачої – пустирника, пасифлори, півонії, комбінації валеріани з триптофаном). Увагу клініцистів привертає вітчизняний препарат Магнікум (АТ «Київський вітамінний завод»). У ньому містяться магній у найбільш ефективній лікарській формі – солі магнію лактату дигідрату – 470 мг (еквівалентно 48 мг магнію) та піридоксину гідрохлорид (вітамін В₆) – 5 мг. У складі біоорганічної сполуки магній краще засвоюється організмом та проявляє свою дію всередині клітини (О.А. Громова, 2006).

Завдяки відкриттю молекулярних механізмів контролю циркадних ритмів, за що американські дослідники Джеффри Хол, Майкл Росбаш і Майкл Янг були удостоєні Нобелівської премії в галузі фізіології та медицини 2 жовтня 2017 р., вдалося з'ясувати тісні регуляторні зв'язки між хронобіологією людини та функціонуванням інших органів і систем. Важливим регулятором циркадних ритмів є біологічно активний метаболіт – мелатонін.

На відміну від інших гормонів, секреція яких регулюється за принципом зворотного зв'язку, продукція мелатоніну залежить від інтенсивності освітлення. Саме тому пік синтезу гормону реєструється в нічний час. Доведено, що мелатонін має велике значення в процесах старіння (В.Н. Анисимов, 1998; B.R. Grad, 1993). **З віком рівень ендogenous мелатоніну знижується. Особливо яскраво ця динаміка прослідковується у жінок у період менопаузи. Тому заслуговує уваги застосування пептиду з метою сповільнення темпів старіння, особливо у жінок, які досягли клімактерію.**

Приводом для подальшого вивчення зв'язків між рівнем нейrogормону та тяжкістю проявів КС стали вплив мелатоніну на регуляторний центр жіночої репродуктивної системи у гіпоталамусі (К. Tsutsui et al., 2013), а також модуляція синтезу пептиду під впливом естрогенів і прогестинів (Е. Toffol et al., 2014). Окрім хронобіологічних ефектів, мелатонін володіє високим антиоксидантним потенціалом. Доведено, що пептид захищає генетичний матеріал у фолікулах від оксидативного стресу (Н. Tamura et al., 2014). Функціональні зміни гіпофіза та структур лімбічної системи жінок у період менопаузи супроводжуються зниженням рівня серотоніну та мелатоніну в головному мозку. **Між тяжкістю КС і кількістю ендogenous мелатоніну існує прямий кореляційний зв'язок.** За даними клінічного дослідження виявлено, що кількість мелатоніну сульфату в добовій сечі пацієнток із тяжким перебігом КС становила 35,09±3,5 нг/мл, що в 2,27 раза нижче, ніж у здорових жінок. У пацієнток із середньотяжким перебігом КС цей показник становив 44,01±7,92 нг/мл (у 1,82 раза менше, ніж у контрольній групі), із легкою формою КС – 45,91±12,42 нг/мл (у 1,7 раза менше, ніж у групі контролю; Е.А. Гафарова, 2005). Інтенсивність проявів КС у жінок зі зниженою екскрецією мелатоніну асоціювалася із пропорційним підвищенням рівня фолікулостимулювального та лютеїнізувального гормонів. Підвищення рівнів гонадотропінів у таких жінок є цілком логічним, оскільки мала кількість естрогенів і мелатоніну чинить недостатній інгібувальний вплив на ендокринну активність гіпофіза.

Важлива роль епіфіза у виникненні та розвитку КС та участь мелатоніну в регуляції гормональних, медіаторних і біохімічних показників обґрунтовують використання препаратів із вмістом цього біологічно активного пептиду. **На українському фармацевтичному ринку мелатонін представлений препаратом Віта-мелатонін® виробництва АТ «Київський вітамінний завод».** Якщо раніше основною сферою застосування мелатоніну були розлади сну, то сьогодні наведено переконливі дані щодо його ефективності при КС. Основним ефектом препарату Віта-мелатонін® є гальмування синтезу гонадотропінів та інших гормонів аденогіпофіза (кортикотропного, тиреотропного та соматотропного гормонів). Мелатонін справляє протитривожну й антидепресивну дію, знижує рівень загального холестерину та концентрацію атерогенних ліпопротеїдів низької щільності в крові, бере участь у регуляції артеріального тиску у спокої та при психоемоційному навантаженні. За рахунок антиоксидантних властивостей мелатонін є своєрідним стрес-протектором для серцево-судинної системи, що актуально для жінок у період менопаузи, коли значно підвищується ризик серцево-судинних подій. Слід зазначити, що нині мелатонін вважається одним із найактивніших адаптогенів, а КС – це прояв дезадаптації жіночого організму в умовах дефіциту естрогенів. Призначення препарату Віта-мелатонін® жінкам, які скаржаться на симптоми КС, пом'якшує перебіг перехідного періоду від менопаузи до постменопаузи. У випадку легкого перебігу КС із переважанням розладів сну можна рекомендувати препарат Віта-мелатонін® як монотерапію по 3–6 мг за 30 хв до сну протягом 3 міс. Якщо симптоми КС істотно впливають на повсякденне життя жінки, доцільно комбінувати МГТ із препаратами мелатоніну в тій самій дозі.

Таким чином, ефективність мелатоніну (Віта-мелатонін®) не обмежується лише нормалізацією сну. Препарат має значно ширші терапевтичні властивості: знижує реакцію серцево-судинної системи на стрес, регулює ліпідний склад крові, нормалізує добові ритми серцево-судинної системи і її вегетативної регуляції, що супроводжується підвищенням фізичної та розумової активності жінки в період менопаузи.

Підготувала Ілона Цюпа



В.С. Копча, д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; **Н.Г. Шпікула**, Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина»; **І.В. Ліпковська**, Одеський токсоплазмозний діагностичний кабінет

Небезпека внутрішньоутробних герпесвірусних інфекцій та їх профілактика на етапі планування вагітності

Як відомо, інфекційні агенти TORCH-комплексу мають укр. несприятливий вплив на перебіг вагітності, розвиток ембріона та плода, стан здоров'я матері й дитини, продовження репродуктивної функції жінки.

Згідно зі статистикою Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, смертність дітей, зумовлена генералізованими внутрішньоутробними інфекціями, становить 18-20% усієї смертності (близько 70 із 350 випадків на рік) [1]. Так, доведено, що в структурі смертності новонароджених інфекційна патологія сягає 65-70%, тобто є однією з основних причин смерті дітей першого місяця життя. Високий відсоток летальності новонароджених підтверджує виняткову важливість своєчасної діагностики й адекватного лікування перинатальних інфекцій. Серед дітей, які залишилися живими, майже в 50% випадків розвивається інвалідність [2].

У понад 50% дітей із вродженими вадами розвитку виявляють реактивацію цитомегаловірусної, герпетичної I та II типу, парвовірусної інфекції B19 і токсоплазмозу за їх морфологічними маркерами [3].

У половини новонароджених дітей України, прооперованих із приводу вроджених вад серця, у тканинних біоптатах серцевих м'язів виявляли ДНК герпесвірусів. Це підтверджує їх значимість у розвитку внутрішньоутробних порушень органогенезу. Таке зростання поширеності зазначеної патології зумовлене зниженням імунітету жінок внаслідок негативних змін екологічного стану, стресогенних факторів у побуті та на роботі, неповноцінного харчування, зниження якості організації медичної допомоги цьому контингенту [4].

Перинатальне інфікування відбувається по-різному: трансплацентарно, висхідним шляхом (трансервікально), під час проходження дитини через інфіковані пологові шляхи та з материнським молоком.

До головних критеріїв ризику розвитку внутрішньоутробної інфекції, що асоціюється з герпесвірусами, належать: перенесений інфекційний мононуклеоз, гепатит, гепатоспленомегалія, загроза переривання вагітності, затримка розвитку плода, хронічна плацентарна недостатність, багатоводдя, кальцинати плаценти, наявність ДНК вірусу простого герпесу (HSV) у крові, специфічних IgM, IgA, носійство мутантних алелей генів імунної відповіді. Вірус Епштейна – Барр (EBV) підтверджений у 39,3% дітей із прогресуючою гідроцефалією. У кожного другого з них встановлені вірусно-вірусні, вірусно-паразитарні асоціації (цитомегаловірус (CMV) + HSV, CMV + *Toxoplasma gondii*, EBV + парвовірус тощо). При цьому ризик народження дітей у тяжкому стані збільшується в 5 разів при обтяженому акушерсько-гінекологічному анамнезі та інфікуванні в III триместрі вагітності [5].

Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) найчастіше має латентний перебіг, тому вірус може тривалий час віділятися від хворої людини в довкілля. Так, скупчення і тісні контакти між дітьми (у дитячих садках, яслах) спричиняють швидке поширення збудника у дитячому колективі. При розвитку імуносупресивних станів (унаслідок інтеркурентних захворювань, ВІЛ-інфекції, вживання кортикостероїдів, цитостатиків) ЦМВІ може переходити з латентної в клінічно маніфестну форму. Існування кількох генетично варіабельних штабів вірусу зумовлює суперінфекції новими штабами протягом життя, що створює постійний ризик для вагітної.

Частота ЦМВІ варіює залежно від регіону, віку, соціально-культурного рівня населення. Інфікованість дітей віком до 5 років становить 40-50%, дошкільного віку – 25-80%. У країнах, що розвиваються, інфікованість населення віком до 18 років сягає 99%; у розвинених країнах – 50%. Пік первинного інфікування припадає на третій рік життя та період статевого дозрівання.

Ризик первинного інфікування в жінок репродуктивного віку становить 15-45% залежно від соціально-економічного статусу країни. Щорічно від 2 до 6% жінок інфікуються CMV, тож інфікованість вагітних у середньому сягає 70% [6].

Перинатальна ЦМВІ є наслідком контакту дитини з контамінованими цервікальними виділеннями під час пологів, грудним молоком, препаратами крові. На відміну від вродженої ЦМВІ ознаки перинатальної інфекції у 85% випадків розвиваються через ≥2 тижнів після пологів. Немовлята, які мають материнські специфічні імунoglobуліни проти CMV, не інфікуються або хвороба в них має латентний перебіг. У недоношених дітей з відсутністю

антитіл до CMV контакт з вірусом майже завжди призводить до розвитку тяжких форм хвороби. При набутій ЦМВІ в дітей старшого віку енцефаліт зазвичай не розвивається [6].

Від інших внутрішньоутробних інфекцій ЦМВІ відрізняється тим, що вона може передаватися від матері до плода, навіть якщо мати була інфікована багато місяців і років тому.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, поширеність інфекції, зумовленої HSV, майже тотальна. Так, 98-99% дорослих інфіковані HSV 1 типу (HSV1), а 73-75% – 2 типу (HSV2). У структурі вірусної патології HSV-індуковані хвороби посідають друге місце після грипу за показниками захворюваності та як причина смертності [4].

Найбільш відомими в клінічній практиці різновидами герпесвірусної інфекції є орофасціальний (частіше спричинений HSV1) та генітальний герпес (як правило, зумовлений HSV2). У США, наприклад, щороку реєструють щонайменше 720 тис. хворих лише на генітальну форму (встановлено серопозитивність у 30 млн жителів та 20-30% вагітних). У Європі серед захворювань, що передаються статевим шляхом, ця форма інфекції посідає друге місце після трихомоніазу. Загалом не менше 10% жінок та 15% чоловіків мають герпетичні ураження статевої системи [7].

Неонатальна герпесвірусна інфекція (1 випадок на 5 тис. пологів, або 0,02%) проявляється такими клінічними формами: ураження шкіри та слизових оболонок (45%); енцефаліт (35%); дисемінована форма (25%) – одночасно в процес залучаються печінка, легені, шкіра, надниркові залози (смертність при цій формі перевищує 90% випадків) [7].

Частота перинатальної герпесвірусної інфекції варіює, за різними даними, від 2,5 до 5% [4]. Найнебезпечнішим є інфікування плода в I триместрі вагітності, у період ембріо- та плацентогенезу, коли відбувається диференціювання та починається формування органів і систем плода.

Труднощі в діагностиці ймовірного інфікування плода пов'язані зі складністю та різноманітністю методів лабораторної діагностики неутонченої цитомегаловірусної (anti-CMV IgM + anti-CMV IgG + авідність anti-CMV IgG + полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) і герпетичної інфекції (anti-HSV IgM + anti-HSV IgG + авідність anti-HSV IgG + ПЛР) [7]. До того ж невідомо, як правильно оцінювати високий антитілогенез IgG у крові вагітних до CMV і HSV1/HSV2 в жінок з різною авідністю антитіл класу IgG до CMV і HSV. І якщо в протоколах Російської Федерації з діагностики і профілактики внутрішньоутробних інфекцій у дітей зазначено 50% ризик інфікування новонароджених за наявності в матері антитіл класу M у поєднанні з низькою авідністю антитіл класу G до цитомегаловірусу, то в протоколах з акушерства і гінекології з тематики «Перинатальні інфекції» МОЗ України така група пацієнток взагалі не вказується.

Мета цієї роботи – оцінити серологічні та молекулярно-генетичні маркери реактивації хронічних CMV-, HSV1- і HSV2-інфекцій, які можуть спричинити внутрішньоутробне ураження плода, а також запропонувати ефективну медикаментозну профілактику цих вроджених герпесвірусних інфекцій на етапі планування вагітності.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 42 жінки з високим ризиком внутрішньоутробного ураження плода через наявність серологічних і/або молекулярно-генетичних маркерів реактивації хронічних герпесвірусних інфекцій. Пацієнток (середній вік 22,3±4,5 року) обстежували на етапі планування повторної вагітності.

Остаточний діагноз «ЦМВІ», «HSV1-інфекція», «HSV2-інфекція» та їх поєднання встановлювали на підставі даних епідеміологічного анамнезу, клінічних симптомів, результатів загальноклінічних досліджень, спеціальних інструментальних методів (ультразвукового дослідження) і розгорнутої серологічної діагностики (виявлення антитіл класу M, G до CMV і HSV2, антитіл класу A, M, G до HSV1 методом імуоферментного аналізу, визначення індексу



В.С. Копча

авідності антитіл класу IgG до досліджуваних герпесвірусів), а також ПЛР-діагностики слини, слизу шийки матки (при HSV2-інфекції) та крові.

Так, за даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, встановлено: синдром втрати плода при попередніх вагітностях спостерігався в 6 жінок (14,3%), передчасні пологи – у 4 (9,5%), аномалії розвитку дітей та їх загибель до 1 року – у 5 пацієнток (11,9%). В усіх випадках гістологічне дослідження плода чи мертвої дитини дало можливість діагностувати вроджену ЦМВІ (2 випадки – 13,3%), HSV-інфекцію (3 випадки – 20,0%) та їх поєднання (10 випадків – 66,7%).

Для профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій перед планованою наступною вагітністю 20 жінкам (основна група) рекомендували відтермінувати зачаття на 2-3 міс і на фоні базисної терапії (прийом валацикловіру по 0,5 г 2 р/добу протягом 7-10 днів) додатково призначили 6 підшкірних ін'єкцій алоферону в дозі 1 мг через день. Решта жінок (n=22), які увійшли до контрольної групи, отримували лише зазначене базисне лікування. Групи були зіставні за віком і діагностичними показниками TORCH-комплексу.

Для статистичної достовірності всі дослідження виконували за допомогою однотипних тест-систем мережі лабораторій «Сінево». Для математичної обробки результатів використовували програму Statistica 6.0 (Statsoft, USA).

Результати досліджень та їх обговорення

Клініко-лабораторні ознаки ймовірної маніфестної форми ЦМВІ було виявлено в 4 жінок. У них відзначалося підвищення температури тіла, збільшення печінки, що супроводжувалося лейко- та моноцитозом, збільшенням кількості лімфоцитів, наростанням активності аланін-, аспартатамінотрансферази та γ-глутамілтрансептидази. Такі прояви нагадували інфекційний мононуклеоз, однак характерних для нього лімфаденопатії та тонзиліту не спостерігалося.

Водночас відносні серологічні ознаки реактивації хронічної ЦМВІ (наявність гострофазових імунoglobулінів) зафіксовано в 7 (16,7%) із 42 обстежених жінок (табл. 1). Антицитомегаловірусні IgG виявляли в 30 (71,4%) пацієнток, у 12 (28,6%) з яких їх титр був істотно вищим за референтне значення. Очевидно, що ізольовано високий титр anti-CMV IgG не можна трактувати як ознаку реактивації хронічної ЦМВІ, оскільки їх рівень не відображає активності процесу, а свідчить лише про наявність імунної пам'яті організму щодо вірусу. У зв'язку із цим можна було б очікувати значного (щонайменше чотириразового) збільшення рівня антитіл при дослідженні в парних сироватках, взятих з інтервалом 7-10 діб. Цей симптом зазвичай свідчить про нещодавнє інфікування або реактивацію хронічної інфекції. Однак жодного випадку прояву цієї ознаки встановлено не було.

Виявлення генетичного матеріалу CMV у крові (метод ПЛР) можна вважати абсолютною ознакою активації ЦМВІ, адже це вказує на вірусемію. Проте його виявляли рідко – у 3 (7,1%) осіб. Наявність ДНК CMV у слині (5 випадків, 11,9%) необов'язково асоціюється з реактивацією ЦМВІ, оскільки свідчить радше про хронічну персистенцію вірусу в слинних залозах.

Відомо, що майже 90% інфікованих ЦМВІ дорослих мають латентну локалізовану форму перебігу з персистенцією вірусу в слинних залозах. У решті випадків відзначається гострий перебіг з підвищенням температури тіла, збільшенням і болючістю печінки, підвищенням кількості мононуклеарів, що нагадує інфекційний мононуклеоз, проте без наявності лімфаденопатії та тонзиліту. Генералізована інфекція в дорослих з ураженням легень, печінки трапляється рідко і спостерігається при імунodefіциті як опортуністична інфекція, наприклад, на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції. Із ЦМВІ пов'язують до 30% гепатитів нез'ясованої етіології.

У відповідь на інфікування вірусом імунна система реагує продукуванням специфічних антитіл. При первинному

інфікуванні спочатку синтезується велика кількість IgM, які з'являються в крові через 1-2 тижні після потрапляння вірусу в організм, їх рівень сягає максимуму на 4-6-й тиждень, після чого їх титр зменшується протягом кількох тижнів до 6 міс і надалі не визначається. IgG з'являються в крові через 2-3 тижні після інфікування з наростанням титрів протягом кількох тижнів, і за відсутності рецидивів їхня кількість зменшується, проте вони залишаються в крові у позитивних титрах протягом усього життя при латентному перебігу. Реактивація інфекції зумовлює збільшення титру IgG, при цьому також може підвищуватися титр IgM. Останній підвищується меншою мірою, ніж при первинному інфікуванні, проте підвищення спостерігається вже через 7-14 діб після початку загострення хвороби. Вторинне інфікування іншим серотипом вірусу відзначається значним зниженням вірулентності патогену в 15-250 разів, унаслідок чого клінічні прояви стерті, а рівень антитіл у сироватці крові може достовірно не змінюватись.

Ризик внутрішньоутробного інфікування та особливо-сті ураження плода залежать від наявності антитіл у матері та терміну вагітності. При первинному інфікуванні серо-негативної вагітної ризик передачі вірусу до плода висо-кий та становить 30-50%; він мало залежить від терміну вагітності, проте знижується з віком матері. У вагітних старше 20 років ризик передачі вірусу втричі менший, ніж у молодших жінок. Материнські IgG до CMV не забезпе-чують повного захисту плода, проте навіть при реактивації хронічної інфекції ризик трансплацентарного проникнен-ня вірусу зазвичай не перевищує 1% (за даними різних лі-тературних джерел, до 8%). Навіть якщо інфікування пло-да усе ж таки відбулося, дитина в більшості випадків на-роджується без проявів специфічної патології (латентна інфекція). Однак 5-17% інфікованих дітей можуть мати віддалені наслідки ЦМВІ (порушення слуху, неврологічні розлади). Загалом інфікованість новонароджених стано-вить 0,5-2,5%, а частота клінічних проявів у них не пере-вищує 0,1-0,5%.

Активна форма рецидивної герпесвірусної інфекції про-являлася типовими везикулярними висипаннями на обля-мівці губ чи шкірі навколо них, афтами на слизовій обо-лонці ротової порожнини тощо (орофациальний герпес – 15 жінок) чи на слизовій оболонці вульви, піхви, цервікаль-ного каналу (генітальний герпес – 6 пацієнток), що супро-воджувалися відповідним локальним свербінням, болючі-стю і відчуттям печіння, а нерідко ще й ознаками загальної інтоксикації.

Непрямі методи діагностики інфекцій, спричинених ві-русами простого герпесу, також наведені в таблиці 1. Так,

Таблиця 1. Частота виявлення маркерів герпетичних інфекцій у жінок до лікування (n=42)		
Показник	Кількість пацієнток	
	Абс. число	%
Anti-CMV IgM	7	16,7
Anti-CMV IgG з них у межах референтного рівня вище референтного рівня	30	71,4
	18	42,8
	12	28,6
4-разове підвищення рівня anti-CMV IgG у парних сироватках	0	0,0
Висока авідність anti-CMV IgG	30	71,4
ДНК CMV у слині крові	5	11,9
	3	7,1
Anti-HSV1/HSV2 IgA	4	9,5
Anti-HSV1 IgM	18	42,8
Anti-HSV1 IgG з них у межах референтного рівня вище референтного рівня	38	90,5
	21	50,0
	17	40,5
ДНК HSV1 у слині крові	18	42,8
	5	11,9
ДНК HSV2 у слині крові	1	2,4
	0	0,0
Anti-HSV2 IgM	9	21,4
Anti-HSV2 IgG з них у межах референтного рівня вище референтного рівня	16	38,1
	9	21,4
	7	16,7
4-разове підвищення рівня anti-HSV IgG у парних сироватках	0	0,0
Висока авідність anti-HSV2 IgG	16	38,1
ДНК HSV2 в урогенітальному слизі крові	9	21,4
	0	0,0

лише в 4 (9,5%) жінок виявили IgA до HSV1/HSV2. Інші гострофазові IgM до HSV1 і HSV2 були наявні у 18 (42,8%) і 9 (21,4%) пацієнток відповідно. Як і при ЦМВІ, зазначені серологічні ознаки ймовірної реактивації герпетичної ін-фекції виявляли частіше, ніж клінічні симптоми. Вважаємо, що цей вид антитіл може бути надійним марке-ром гострої стадії інфекційного процесу, особливо в разі збільшення рівня IgM при дослідженні парних сироваток. Однак такі імуноглобуліни не можуть вказувати на реакти-вацію хронічного процесу. За даними літератури, лише в 56% пацієнтів з активною формою рецидивної герпесві-русної інфекції підвищується вміст IgM; у них часто фіксу-ють зниження, а не підвищення концентрації IgG; продук-ція ж IgA у 54% різко зменшена (можливо, HSV гальмує послідовне переключення продукції антитіл з IgM на IgG) [7]. Тому особливу увагу слід звертати на типові клінічні симптоми, що завжди свідчать про загострення хронічної герпетичної інфекції.

Anti-HSV1 IgG виявляли найчастіше – у 38 (90,5%) жі-нок, а IgG до HSV2 – у 9 (21,4%) пацієнток, що не суперечить даним літератури, адже абсолютна більшість дорослих людей інфікована герпесвірусами. Тому одноразове ви-значення цих антитіл не має клінічного значення. Проте й кількаразового збільшення рівня anti-HSV IgG у парних сироватках пацієнток не встановили.

Варто зазначити, що авідність відповідних протигерпе-тичних IgG в усіх випадках була високою. Як і слід було очікувати, попри те що низький індекс авідності є досить надійним показником нещодавнього інфікування, він не відображає загострення хронічної інфекції.

Молекулярний метод діагностики герпесвірусної інфек-ції дозволив виявити ДНК HSV1 у слині 18 (42,8%) жінок, що, так само як і при ЦМВІ, необов'язково вказує на реак-тивацію процесу. У слині 1 (2,4%) пацієнтки був HSV2, що також не є рідкістю, оскільки як лабіальний, так і геніталь-ний герпес можуть зумовлювати обидва типи HSV. Натомість генетичний матеріал HSV1 у крові 5 (11,9%) осіб треба інтерпретувати як ознаку активної інфекції. Потенційну небезпеку висхідного поширення збудника може становити HSV2, наявність якого в уrogenітальному слизі була підтверджена в 9 (21,4%) осіб.

Наступним кроком був пошук ефективної медикамен-тозної профілактики вроджених герпесвірусних інфекцій на етапі планування вагітності. Усіх учасниць досліджен-ня розподілили на дві групи. Пацієнтки основної групи (n=20) на фоні базисної терапії (прийом валацикловіру по 0,5 г 2 р/добу протягом 7-10 днів) додатково отримували 6 підшкірних ін'єкцій алоферону в дозі 1 мг через день; у контрольній групі жінки (n=22) отримували лише зазначене базисне лікування. У зв'язку з можливою реак-тивацією герпесвірусних інфекцій усім пацієнткам реко-мендували відтермінувати зачаття на 2-3 міс. Групи були зіставні за віком та діагностичними показниками TORCH-комплексу. Автори відстежували перебіг наступ-ної вагітності в кожній жінки, а також стан дитини під час народження.

Встановили, що в жодної пацієнтки основної групи під час наступної вагітності не спостерігалось ознак клініч-ного рецидиву досліджуваних герпесвірусних інфекцій. Пізніше кожна така жінка народила здорову доношену дитину.

У таблиці 2 наведено показники герпетичних інфекцій у пацієнток порівнюваних груп до і після лікування. Встановили, що гострофазових антитіл до CMV, HSV1

і HSV2 у жінок основної групи після апробованої хіміопро-філактики не було.

Натомість, попри відсутність статистичної відмінності між порівнюваними групами (що може бути наслідком недостатньої кількості досліджень), в однієї жінки кон-трольної групи (традиційна терапія без імунотропних пре-паратів) після I триместру наступної планованої вагітності виявили IgM до CMV, у двох – IgM до HSV1, ще в однієї – IgM до HSV2. Очевидно, що зазначений маркер вказує на небезпеку передусім через можливу реактивацію герпетич-ної інфекції, яка може зумовити ураження плода.

Частота виявлення IgG до всіх досліджуваних вірусів залишалася стабільною в кожній групі, хоча після I триме-стру вагітності їхній титр закономірно перевищував рефе-рентний рівень у більшості осіб. Це явище можна поясни-ти фізіологічною реакцією, спрямованою на посилення імунореактивності матері проти потенційних патогенів для плода.

Метод ПЛР дозволив підтвердити наявність генетичного матеріалу CMV і HSV1 у слині тих самих жінок до і після лікування, що вказує на хронічну персистенцію вірусу в слинних залозах, яка не становить особливої небезпеки, адже вірусемії CMV і HSV1 не було в жодному випадку. Лише в однієї пацієнтки контрольної групи, незважаючи на попередню противірусну терапію, під час вагітності було виявлено ДНК HSV2 в уrogenітальному слизі, що загрожу-вало трансперікаріальним поширенням цього вірусу з по-дальшим його проникненням крізь плодові оболонки.

Загалом усі 20 жінок основної групи, які на етапі пла-нування вагітності на фоні загальноприйнятої базисної терапії (хіміопрофілактики) герпесвірусних інфекцій до-датково отримували алоферон, народили здорових доно-шених дітей.

У 2 пацієнток контрольної групи, лікування яких не вклю-чало апробованого препарату, перебіг вагітності супро-воджувався ускладненнями. До того ж в однієї жінки вагіт-ність закінчилася передчасними пологам на 26-27-му тиж-ні та антенатальною загибеллю плода, а в другій – народ-женням недоношеної дитини (32 тижні), яка через 1 міс 28 діб померла від нетравматичного крововиливу в шлу-ночок головного мозку. В обох випадках патанато-мічно як фоновий стан було діагностовано внутрішньо-утробну герпесвірусну і цитомегаловірусну інфекцію. Про-ілюструємо це прикладом із власної практики.

Клінічний випадок

Пацієнтка Г. С., 28 років. Два роки тому в терміні 15-16 тижнів першої вагітності стався самовільний викидень.

При взятті на облік у терміні 6-8 тижнів вагітності на підста-ві наявності згрупованих везикул на малих і великих статевих губах, а також на шкірі перианальної ділянки, що супро-воджувалися свербінням, почервонінням і набряком тканин, клінічно діагностовано рецидивний генітальний герпес.

За результатами імуноферментного аналізу відразу після I триместру вагітності встановлено:

IgM до CMV 0,51 AI (референтне значення <0,8 AI – нега-тивний результат);
IgG до CMV 19,6 AI (референтне значення >1,1 AI – пози-тивний результат);
авідність IgG до CMV 84% (референтне значення >60% – висока);

Продовження на стор. 50.

Таблиця 2. Частота виявлення маркерів герпетичних інфекцій у жінок до і після застосування різних методів лікування (n=42)								
Показник	Група пацієнток							
	Основна (n=20)				Контрольна (n=22)			
	До лікування		Після I триместру вагітності		До лікування		Після I триместру вагітності	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Anti-CMV IgM	3	15,0±8,0	0	0,0±0,0	4	18,2±8,2	1	4,5±4,4
Anti-CMV IgG з них у межах референтного рівня вище референтного рівня	14	70,0±10,2	14	70,0±10,2	16	72,7±9,5	16	72,7±9,5
	8	40,0±11,0	2	10,0±6,7	10	45,4±10,6	3	13,6±7,3
	6	30,0±10,2	12	60,0±11,0	6	27,3±9,5	13	59,1±10,5
ДНК CMV у слині крові	2	10,0±6,7	2	10,0±6,7	3	13,6±7,3	3	13,6±7,3
	1	5,0±4,9	0	0,0±0,0	2	9,1±6,1	0	0,0±0,0
Anti-HSV1/2 IgA	2	10,0±6,7	0	0,0±0,0	2	9,1±6,1	0	0,0±0,0
Anti-HSV1 IgM	8	40,0±11,0	0	0,0±0,0	10	45,4±10,6	2	9,1±6,1
Anti-HSV1 IgG з них у межах референтного рівня вище референтного рівня	18	90,0±6,7	18	90,0±6,7	20	90,9±6,1	20	90,9±6,1
	10	50,0±11,2	3	15,0±8,0	11	50,0±10,7	3	13,6±7,3
	8	40,0±11,0	15	75,0±9,7	9	40,9±10,5	17	77,3±8,9
ДНК HSV1 у слині крові	9	45,0±11,1	7	35,0±10,7	9	40,9±10,5	10	45,4±10,6
	2	10,0±6,7	0	0,0±0,0	3	13,6±7,3	0	0,0±0,0
Anti-HSV2 IgM	4	20,0±8,9	0	0,0±0,0	5	22,7±8,9	1	4,5±4,4
Anti-HSV2 IgG з них у межах референтного рівня вище референтного рівня	8	40,0±11,0	8	40,0±11,0	8	36,4±10,3	8	36,4±10,3
	4	20,0±8,9	1	5,0±4,9	5	22,7±8,9	2	9,1±6,1
	4	20,0±8,9	7	35,0±10,7	3	13,6±7,3	6	27,3±9,5
ДНК HSV2 в уrogenітальному слизі	4	20,0±8,9	0	0,0±0,0	5	22,7±8,9	1	4,5±4,4

В.С. Копча, д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; **Н.Г. Шпікула**, Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина»; **І.В. Ліпковська**, Одеський токсоплазмозний діагностичний кабінет

Небезпека внутрішньоутробних герпесвірусних інфекцій та їх профілактика на етапі планування вагітності

Продовження. Початок на стор. 48.

IgM до HSV 1 типу 0,46 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);
IgG до HSV 1 типу 4,24 R (референтне значення >1,1 R – позитивний результат);
IgM до HSV 2 типу 2,33 R (референтне значення >1,1 R – позитивний результат);
IgG до HSV 2 типу 16,8 R (референтне значення <0,9 R – негативний результат);
IgA до HSV1/2 типу 2,25 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);
авідність IgG до HSV 2 типу 82% (референтне значення ≥50% – висока);
виявлено ДНК HSV2 в уrogenітальному слизі;
IgM до *Toxoplasma gondii* 0,64 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);
IgG до *Toxoplasma gondii* 78,8 IU/ml (референтне значення >12,0 IU/ml – позитивний результат);
IgM до вірусу краснухи 0,34 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);
IgG до вірусу краснухи 45,68 IE/мл (референтне значення >10 IE/мл – позитивний результат);
IgA до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;
IgM до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;
IgG до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;
IgA до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;
IgG до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;
IgA до *Mycoplasma hominis* не виявлено;
IgG до *Mycoplasma hominis* не виявлено.

Таким чином, клінічна діагностика рецидивного генітального герпесу підкріплена лабораторно – виявленням IgM та IgG до HSV 2 типу (за високої авідності відповідних IgG), а також наявністю ДНК HSV2 в уrogenітальному слизі. Цілком ймовірно, що саме це захворювання матері зумовило ураження плода і викидень.

Після зазначеного інциденту пацієнтка двічі лікувалася у зв'язку з черговими рецидивами генітального герпесу. Отримувала валацикловір по 0,5 г 2 р/добу протягом 7-10 днів.

Згодом жінка звернулася до гінеколога з метою підготовки до наступної запланованої вагітності й була обстежена на предмет TORCH-комплексу:

IgM до CMV 0,62 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);
IgG до CMV 24,3 AI (референтне значення >1,1 AI – позитивний результат);
авідність IgG до CMV 90% (референтне значення >60% – висока);
IgM до HSV 1 типу 0,58 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);
IgG до HSV 1 типу 6,30 R (референтне значення <0,9 R – негативний результат);
IgM до HSV 2 типу 0,26 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);
IgG до HSV 2 типу 4,24 R (референтне значення >1,1 R – позитивний результат);
IgA до HSV1/2 типу 0,39 R (референтне значення <0,8 R – негативний результат);
авідність IgG до HSV 2 типу 87% (референтне значення ≥50% – висока);
IgM до *Toxoplasma gondii* 0,72 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);
IgG до *Toxoplasma gondii* 43,5 IU/ml (референтне значення >12,0 IU/ml – позитивний результат);
IgM до вірусу краснухи 0,34 AI (референтне значення <0,8 AI – негативний результат);
IgG до вірусу краснухи 39,93 IE/мл (референтне значення >10 IE/мл – позитивний результат);
IgA до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;
IgM до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;
IgG до *Chlamydia trachomatis* не виявлено;
IgA до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;
IgG до *Ureaplasma urealyticum* не виявлено;
IgA до *Mycoplasma hominis* не виявлено;
IgG до *Mycoplasma hominis* не виявлено.

Попри те що клінічних проявів генітального герпесу на момент огляду не було, на підставі анамнестичних даних пацієнтку зарахували до групи ризику стосовно герпетичних інфекцій, у зв'язку із чим вона профілактично отримала черговий курс лікування валацикловіром.

Незважаючи на лікування, у I триместрі наступної вагітності спостерігався епізод генітального герпесу з характерними клінічними проявами. У терміні 26-27 тижнів розпочалася пологова діяльність.

Діагноз клінічний

Пологи II передчасні, на 26-27 тижні вагітності. Сідничне передлежання плода. Неспроможність післяопераційного рубця на матці. Антенатальна загибель плода.

Патологоанатомічний діагноз

Основне захворювання. Антенатальна асфіксія плода: численні точкові крововиливи в слизові та серозні оболонки, рідка кров у камерах серця та просвіті великих судин, виражене загальне венозне повнокров'я внутрішніх органів.

Ускладнення основного захворювання. Виражені розлади мікроциркуляції у внутрішніх органах. Геморагічна інфільтрація мозкового шару обох надниркових залоз. Крововиливи в паренхіму легень, нирок. Перивазальний, перичелюлярний набряк головного мозку. Численні екстравазальні крововиливи в головному мозку.

Супутні захворювання. Внутрішньоутробна інфекція – герпесвірусна і цитомегаловірусна: двобічна вогнищева десквамаційна пневмонія, вогнищевий паренхіматозно-інтерстиціальний міокардит, вогнищевий енцефаліт, наявність клітин з гіперхромними внутрішньоядерними включеннями та цитомегалія у внутрішніх органах. Акцидентальна інволюція тимуса II стадії. Недоношеність.

Клініко-патологоанатомічний епікриз

На підставі зіставлення клінічних і патологоанатомічних даних було зроблено висновок, що в мертвонародженого породіллі Г. С., народженого при других передчасних пологах у 26-27 тижні вагітності, відбулася внутрішньоутробна асфіксія, зумовлена недостатністю плаценти. Морфологічними проявами дисфункції плаценти були поширені дистрофічні та дегенеративні зміни, розлади гемодинаміки, явища запалення в посліді. Смерть плода настала антенатально. Певну роль у танатогенезі відіграли супутні захворювання – внутрішньоутробна міст-інфекція (герпесвірусна і цитомегаловірусна), акцидентальна інволюція тимуса.

Таким чином, додаткове застосування препаратів алоферону в комплексній профілактиці вроджених герпесвірусних інфекцій у кожної жінки відповідної групи ризику забезпечувало відсутність реактивації герпесвірусів під час вагітності, що сприяло набагато кращому клініко-лабораторному ефекту порівняно з валацикловіром, який використовувався в контрольній групі.

Раніше вважалося, що імунна система не здатна впливати на вірус, що перебуває всередині нейрона, проте останнім часом пропонується теорія потрійної взаємодії «вірус – нейрон – імунна система». Доведено збільшення кількості CD8⁺ Т-лімфоцитів навколо тіл нейронів і посилення продукції цитокінів CCL5 (наприклад, інтерлейкіну (ІЛ)-8), інтерферону-γ та фактора некрозу пухлини. Інтерферон-γ – найважливіший фактор, що гальмує реплікацію герпесвірусів на рівні нейрона через пригнічення надранніх вірусних протеїнів [8].

Як відомо, антивірусна дія індукторів інтерферону реалізується через механізми активації ними цитокінів, що пригнічуються при вірусному інфікуванні. Вважають, що здатність «забороняти відключення» цитокінів при вірусних інфекціях може стати методом відбору нових антивірусних препаратів.

Першим представником цієї унікальної групи противірусних засобів є препарат алоферон, в основу створення якого лягла відшліфована тисячоліттями здатність алоферонів комах (олігопептиди імунної системи комах) «забороняти відключення» цитокінів [9].

Отже, реакції цитокінового ряду безпосередньо пов'язані з противірусними ефектами цитокінів. Вони можуть реалізовуватися на рівні інфікованих клітин і/або активувати неспецифічний клітинний імунітет, при цьому кінцевим етапом реакції цитокінового ряду є участь у специфічній імунній відповіді [9, 10].

Дія алоферону спрямована на посилення розпізнавання вірусних антигенів та інфікованих клітин натуральними (природними) кілерами (NK), нейтрофілами й іншими ефекторними системами природного імунітету, відповідальними за елімінацію вірусу.

Саме такий механізм дії особливо актуальний при лікуванні рецидивних герпесвірусних інфекцій. Як показали

дослідження останніх років, різні представники родини *Herpesviridae* захищають інфіковану клітину організму-хазяїна від знищення цитотоксичними лімфоцитами, блокуючи активність Т- і NK-клітин. Цим і пояснюється розвиток хронічного процесу при герпесвірусних інфекціях. Алоферон поліпшує розпізнавання уражених клітин і дозволяє пригнічувати вогнища реплікації вірусу. Крім того, препарат посилює продукцію інтерферону-γ природними кілерами (NK-клітинами) у відповідь на стимуляцію ІЛ-12 [10].

Таким чином, головна ефекторна функція NK-клітин – продукція цитокіну. Вони допомагають обмежувати і контролювати розповсюдження вірусу в перші години і дні після зараження. Зважаючи на цю важливу роль NK-клітин у регуляції вірусних інфекцій, не дивно, що багато вірусів виробили механізми для модуляції активності NK-клітин. Отже, без медикаментозної активації NK-клітин препаратами, що «забороняють відключення» цитокінів (алоферон), обійтися складно.

Найбільш вивченими ці механізми були у вірусів родини *Herpesviridae*. Оскільки вірус герпесу кодує дуже велика кількість генів, частина вірусного геному може кодувати імуносупресорні білки. Ці імуносупресанти дозволяють вірусу «ховатися» від основних компонентів імунної системи і, таким чином, дозволяють вірусу герпесу персистувати [10].

Герпесвіруси не лише персистують, але й репродукуються в клітинах імунної системи. Тим самим вони, зумовлюючи загибель або зниження функціональної активності цих клітин, спричиняють розвиток вторинних імунodefіцитних станів і підтримують тривалу персистенцію вірусу. Таким чином, виникає своєрідне хибне коло.

На відміну від відомих індукторів інтерферону алоферон є кофактором, який дозволяє лейкоцитам, що продукують інтерферон-α, ефективно реагувати на вірусний антиген. Це дає можливість сфокусувати дію препарату в місці розмноження вірусу й запобігти надлишковій реакції лейкоцитів за межами вогнища інфекції [11].

Отримані дані свідчать про значну імунорегуляторну дію апробованого імунотропного препарату. Позитивні зміни стосуються системи цитокінів: спостерігається активація клітинних механізмів вродженого імунітету, що сприяє пригніченню системної і місцевої реплікації герпесвірусів. Загалом застосування препарату забезпечує дієву профілактику вроджених герпесвірусних інфекцій на етапі планування вагітності в жінок з високим ризиком внутрішньоутробного ураження плода через наявність серологічних і/або молекулярно-генетичних маркерів реактивації зазначених хронічних інфекцій.

Висновки

1. Повторну появу у крові IgM до CMV можна розцінювати як ознаку загострення хронічної ЦМВІ. Однак абсолютне значення має виявлення генетичного матеріалу CMV у крові (метод ПЛР), але не в слині. Таку вірусемію вдається виявити рідко. Тому для встановлення реактивації CMV варто орієнтуватися передусім на клінічні та інші лабораторні ознаки ЦМВІ: підвищення температури тіла, збільшення печінки, лейко- та моноцитоз, збільшення кількості лімфобластів, наростання активності аланін-, аспартатамінотрансферази та γ-глутаміл-транспептидази. На відміну від інфекційного мононуклеозу такі прояви не супроводжуються лімфаденопатією та тонзилітом.

2. Подібним чином можна трактувати і повторну сероконверсію гострофазових білків (IgA та IgM) до HSV1/HSV2, а також виявлення ДНК HSV1 у крові чи ДНК HSV2 в уrogenітальному слизі. Та визначальне значення для діагностики реактивації хронічної HSV-інфекції мають клінічні прояви: типові везикулярні висипання на об'єктах губ чи шкірі навколо них, афти на слизовій оболонці ротової порожнини тощо (орофациальний герпес), везикули на слизовій оболонці вульви, піхви, цервікального каналу (генітальний герпес) з локальним свербінням, болючістю, відчуттям печіння та ознаками загальної інтоксикації.

3. Високий рівень IgG до CMV, HSV1 і HSV2 не можна трактувати як показник реактивації відповідної хронічної герпесвірусної інфекції. Авідність anti-CMV IgG, anti-HSV2 IgG при хронічних герпесвірусних інфекціях також завжди залишається високою.

4. У разі реактивації герпесвірусів збільшення рівня відповідних IgG у ≥4 рази при дослідженні в парних сироватках не відбувається.

5. Жінкам із групи ризику рекомендована комплексна профілактика вроджених герпесвірусних інфекцій: прийом валацикловіру по 0,5 г 2 р/добу протягом 7-10 днів та 6 підшкірних ін'єкцій цитокіноподібного препарату алоферону в дозі 1 мг через день на етапі планування вагітності. На відміну від базисного лікування ця комбінація дозволяє запобігти реактивації герпесвірусів (CMV, HSV1 і HSV2) під час вагітності.

Список літератури знаходиться в редакції.



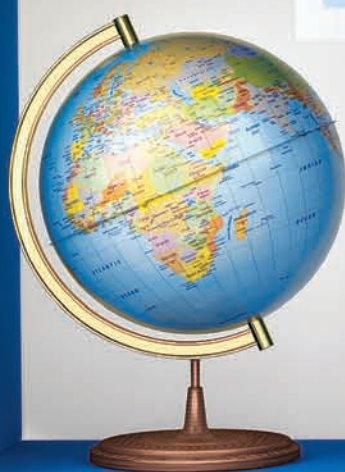


СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр
досліджень
на кращому
світовому
обладнанні



Міжнародний контроль
якості досліджень
і довіра понад 22 тисяч
лікарів в Україні



22000
ЛІКАРІВ



91 медична
лабораторія
у 10 країнах Європи



Інформаційна підтримка
та зручні онлайн-сервіси
для лікарів і пацієнтів

і 044 20 500 20, 0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів

Call-центр для лікарів: 044 467 52 70, doctor@synevo.ua



synevo.ua



[synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)



[synevo_ukraine](https://www.instagram.com/synevo_ukraine)



[SYNEVOUkraine](https://www.youtube.com/SYNEVOUkraine)

ДЕТРИМАКС®

ЕНЕРГІЯ СОНЦЯ У КОЖНІЙ КАПСУЛІ!

Вітамін D₃
для дорослих

Нова форма
2000 МО



розчинений у
сафлоровій олії



**ДОПОМАГАЄ ВІДНОВЛЕННЮ
ТА ЗМІЦНЕННЮ ІМУНІТЕТУ**



**СПРИЯЄ ЗМЕНШЕННЮ СИМПТОМІВ ДЕПРЕСІЇ,
АПАТІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ^{1,2}**



РЕГУЛЮЄ КАЛЬЦІЙ – ФОСФОРНИЙ ОБМІН

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ DETRIMAX.COM.UA

1. Spedding S., Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients*. 2014 Apr 11;6(4):1501-18. doi: 10.3390/nu6041501.

2. Thomas J., Al-Anouti F., Sun Exposure and Behavioral Activation for Hypovitaminosis D and Depression: A Controlled Pilot Study. *Community Ment Health J*. 2017 Nov 21 doi: 10.1007/s10597-017-0209-5.

Інформація призначена виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Детримакс, капсули масою 100 мг (60 або 120 капсул у флаконі). Склад (на 1 капсулу): холекальциферол 25 мкг (вітамін D₃ 1000 МО); допоміжні речовини: масло сафлорове; оболонка: желатин, гліцерин, вода. Для отримання детальної інформації рекомендується ознайомитися з інформаційною листівкою та текстом маркування. Виробник: Юніфарм, Інк., (Unipharm, Inc.), США.

Адреса представника заявника в Україні: м.Київ, вул. Пимоненка, 13, 4А/31, тел. +38 044 594 70 00. 2-06-D3MAX-0218



UNIPHARM