



Акушерство

Гінекологія

Репродуктологія



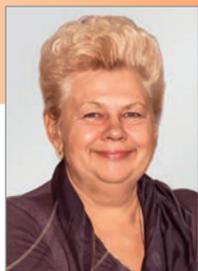
№ 1 (33)
квітень 2019 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 89326



Доктор медичних наук,
професор
Юлія Давидова

**Метаболічний синдром:
сучасні підходи
та небезпека у вагітних**

Читайте на сторінці **10-11**



Доктор медичних наук,
професор
Ольга Грищенко

**Вагінальний кандидоз:
особенности терапії
на современном этапе**

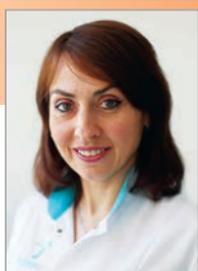
Читайте на сторінці **33**



Доктор медичних наук,
професор
Руслан Ткаченко

**Осложнення інтенсивної
терапії масивного
акушерського кровотечення**

Читайте на сторінці **42-43**



Доктор медичних наук
Наталія Косей

**Менеджмент
преждевременной
яичниковой
недостаточности**

Читайте на сторінці **31-32**

**Систематизированный
обзор Кокрановской базы
данных**

**Прием омега-3
полиненасыщенных
жирных кислот в период
беременности**

Читайте на сторінці **22-23**



Диклоберл®

diclofenac sodium



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



- 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 дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

*** інгібування простагландину E₂**

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:
Сулозиторі: 1 супозиторій містить диклофенак натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкції містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкції, 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, включаючи 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, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та білярна колика, біль та набряк після травми операцій (Диклоберл N75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними 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 печінкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку гіпернатріємічних кровотеч, незгорання крові, порушення гемостазу, гемолітичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV), ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

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

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невражливих симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Ретард Диклоберл® N75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, колики) добову 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 мигрені 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 грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювотина, діарея, незвичайні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, ексантема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, інші жалюві сновидіння, безсоння.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник: Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Плінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник: Диклоберл® N75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.л. Віа Сете Сант 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

¹ Paveika K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012; Jan;28(1): 163-78.

² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic J, Bukasa 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, Kellat A, Sheinberg K, Alegre S, Szamblou E, Bergaud B, Dequaker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papatzioglou 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 Dresser RL, Le Parc JM, Velcic P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res*. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁵ Bot L, Marzetti A, Devogeleer J-P, Maittecourt 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.

⁶ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

⁷ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perrez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolana S, Guillen M, de Arriba CM, Quintero E, Borcia F, Piquero 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 Hecken, JI Schwartz, M DePre, I De Lepeleire, A Dallo, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Amout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and P De Scheppe J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol.* 2000, 40, 1103

⁹ Додатковий "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:
Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГС" в Україні,
02036, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-66, факс: (044) 494-33-89



Йодомарин®

калію йодид



ЙОД, ЩО ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!*

ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:



- у період вагітності; • у період годування груддю; • у дорослих та дітей.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200).

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози у немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу та інші. **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у новонароджених та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина.

* Для мешканців йододефіцитних регіонів. ** Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармаксplorер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за період 2018 р. Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією лікарського засобу Йодомарин® 100 та Йодомарин® 200 та проконсультуйтеся з лікарем.

UA_Jod_04-2018_V1_Press. Затверджено до друку 30.01.2019 р.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Особенности коррекции йододефицита во время беременности и кормления грудью

Дефицит йода наблюдается во многих странах мира, в том числе и в Украине. Согласно статистике Глобальной сети по борьбе с дефицитом йода (Iodine Global Network), в 2017 году Украина была включена в перечень 19 стран мира с недостаточным потреблением йода среди населения [1]. При этом наибольшую опасность представляет недостаточное поступление йода в организм на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте. Изменения, вызванные йододефицитом в эти периоды жизни, проявляются необратимыми дефектами интеллектуального и физического развития у детей.

Йододефицитные заболевания – патологические состояния, развивающиеся вследствие дефицита йода, который в перинатальный период приводит к патологии щитовидной железы (ЩЖ) как у матери, так и у плода, к высокой перинатальной смертности, врожденным порокам развития, неврологическому и микседематозному кретинизму [2]. Эндемический кретинизм, как правило, характерен для регионов с тяжелым йодным дефицитом. В регионах умеренного йодного дефицита наблюдаются субклинические нарушения интеллектуального развития (таблица).

Таблица. Спектр йододефицитных расстройств (ВОЗ, 2007; Платонова Н.М., 2015)	
Период жизни	Последствия йододефицита
Плод	<ul style="list-style-type: none"> • Самопроизвольный аборт • Мертворождение • Врожденные аномалии • Повышение перинатальной и детской смертности • Эндемический кретинизм новорожденных (умственная отсталость), глухота, косоглазие, гипотиреоз и низкий рост • Психомоторные нарушения
Новорожденные	<ul style="list-style-type: none"> • Неонатальный гипотиреоз • Замедление умственного развития
Дети и подростки	<ul style="list-style-type: none"> • Зоб • Субклинический гипо- и гипертиреоз • Нарушение умственного и физического развития
Взрослые	<ul style="list-style-type: none"> • Зоб • Гипертиреоз • Спонтанный гипертиреоз пожилых • Йодиндуцированный тиреотоксикоз • Когнитивные нарушения

Во время беременности, уже с первых недель происходит изменение концентрации тиреоидных гормонов, обеспечивающих нормальный процесс гестации. Преимущественно это происходит в первой половине беременности, т. е. в период, когда у плода еще не функционирует своя ЩЖ, а весь эмбриогенез обеспечивается за счет тиреоидных гормонов матери [3]. К физиологическим изменениям функционирования ЩЖ во время беременности относится гиперстимуляция хорионическим гонадотропином (ХГТ), вырабатываемым плацентой, который оказывает тиреотропинподобные эффекты и стимулирует выработку гормонов ЩЖ, что сопровождается повышением их уровня и по принципу «обратной связи» – снижением уровня тиреотропина. Наиболее низкие показатели тиреотропного гормона регистрируются на 10-12 неделях гестации, после чего он постепенно достигает физиологических значений. Наряду с этим во время гестации происходит усиление экскреции йода с мочой и его трансплацентарного переноса, а также дейодирование тиреоидных гормонов в плаценте. Для физиологической адаптации ЩЖ в этот период необходимо достаточное потребление йода. Таким образом, из-за увеличения выработки гормонов ЩЖ и увеличения выведения йода почками потребность в нем во время беременности значительно возрастает [4]. При этом во многих странах мира, в том числе в Украине, беременные женщины не получают достаточного количества йода с продуктами питания и водой [1] (рисунок). В этой ситуации только прием йодсодержащих препаратов может обеспечить поступление необходимого количества йода во время беременности и кормления грудью.

Согласно обновленным Клиническим рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации (АТА) по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде (2017), ежедневное потребление йода у беременных и кормящих женщин должно быть не менее 250 мкг. В разделе по прегравидарной подготовке отмечено, что женщинам, которые планируют беременность или беременны, необходим дополнительный прием йода в дозе 150 мкг/сут в форме йодида калия. Оптимальное начало приема йодсодержащих добавок – за 3 мес до планируемой беременности (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности) [5].

Аналогичные рекомендации были представлены специалистами Европейской тиреоидной ассоциации (ЕТА) [6], а также ВОЗ и ЮНИСЕФ [7].

Несмотря на то что применение йодированной поваренной соли во многих случаях способствует устранению йододефицита, эксперты ВОЗ и ЮНИСЕФ рекомендуют прием препаратов йода во время беременности и кормления грудью даже в регионах, где 50-90% домохозяйств имеют доступ к йодированной соли. Согласно данным статистики, всего 13-50% беременных женщин в Европе и 20% в США принимают препараты йода для профилактики [8, 9], несмотря на общегосударственные рекомендации, призывающие к их применению.

Источником йода для беременной женщины является йодированная пищевая соль в сочетании с приемом точно дозированных препаратов йода или йодсодержащих витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Крайне важным является вопрос выбора конкретного йодсодержащего препарата среди большого разнообразия, представленного в аптечной сети. При этом для практического врача определяющим фактором является соответствие содержания йода рекомендуемым нормам в составе наиболее продаваемых и популярных ВМК для беременных.

С этой целью Patel и соавт. (2018) провели исследование [10], в котором оценивали содержание йода в наиболее популярных ВМК для взрослых, в том числе для беременных женщин, в США. В это исследование было включено 89 видов ВМК для взрослых и 66 ВМК для беременных. При изучении ВМК для взрослых выяснилось, что почти две трети марок содержали йод. При детальном анализе оказалось, что в 75,8% препаратов содержание йода составляло 150 мкг (суточная доза), однако некоторые имели в составе лишь 38 мкг. Кроме того, относительно большая доля (около 25%) таких препаратов вообще не содержали йод.

При оценке препаратов ВМК для беременных оказалось, что только 58% из них содержали йод, в основном в форме калия йодида. Диапазон суточной дозы йода в различных препаратах для беременных колебался от 25 до 290 мкг и чаще всего (91%) составлял 150 мкг. Авторы исследования отметили еще один немаловажный факт. Так, даже в самых популярных ВМК для беременных йод зачастую представлен не в той форме, которая рекомендована экспертами эндокринологических ассоциаций. Именно калия йодид считается наиболее оптимальным источником йода для перорального применения, поскольку может быть точно дозирован и позволяет достигнуть рекомендуемого содержания йода в организме беременной. Кроме того, достаточно поразительным является тот факт, что при сравнении по таким характеристикам, как наличие йода, его суточная доза, а также вид химического соединения, наиболее популярные препараты ВМК для беременных зачастую уступали аналогичным препаратам для обычной категории взрослых, хотя стоимость их зачастую более высокая. Именно поэтому одним из важнейших выводов, которые сделали авторы исследования, является необходимость более широкой информационной поддержки стандартизированных и наиболее оптимальных по составу и форме йодсодержащих препаратов для беременных.

Одним из таких препаратов является Йодомарин® – немецкий лекарственный препарат калия йодида для



Рис. Глобальная оценка йодонасыщения (2017) на основе медианы концентрации йода в моче (mUIC) у беременных женщин (<http://www.ign.org>)

оптимальной ежедневной профилактики дефицита йода в организме беременных и кормящих женщин. В одной таблетке Йодомарин® 100 содержится 131 мкг калия йодида, что эквивалентно 100 мкг йодида, а в Йодомарин® 200 – соответственно 262 мкг калия йодида, что эквивалентно 200 мкг йодида. Таким образом, при беременности и кормлении грудью суточная доза препарата Йодомарин® составляет 1 таблетку по 200 мг или 2 таблетки по 100 мг.

После рождения ребенка и при кормлении грудью следует продолжить прием йодсодержащих препаратов. Доза подбирается с учетом рекомендаций ведущих эндокринологических ассоциаций, в которых указано, что для кормящей матери потребление йода должно составлять не менее 250 мкг/сут [5, 6]. При соблюдении правильной дозировки прием препарата Йодомарин® 200 способствует оптимальному физическому и психологическому развитию ребенка и является эффективной профилактикой йододефицита.

Универсальное йодирование соли – рекомендованная стратегия борьбы с дефицитом йода в общей популяции (ВОЗ, 2005), которая подразумевает, что вся пищевая соль, включая производимую пищевой промышленностью, должна обогащаться йодом. По оценкам ЮНИСЕФ, более 140 стран осуществляют программы йодирования соли. Согласно данным Международного совета по контролю за йододефицитными заболеваниями (ICCID), новое название – Iodine Global Network, IGN), в настоящее время около 75% домохозяйств во всем мире используют йодированную соль, в результате чего число стран с дефицитом йода сократилось со 110 в 1993 году до 15 в 2016 году [11].

В Украине, которая относится к эндемичным по йододефициту странам, основным методом профилактики является обязательное йодирование пищевой соли, организованное на государственном уровне, которое на данный момент находится на стадии планирования. Согласно результатам опроса, представленного президентом Ассоциации диетологов Украины Олегом Швецом (2017), в нашей стране только 17% домохозяйств используют йодированную соль, тогда как в идеале этот показатель должен достигать 90%. Кроме того, следует учитывать тот факт, что йодирование соли лишь отчасти помогает решить проблему йододефицита.

В странах, где отсутствуют государственные программы йодирования соли, для наиболее уязвимых в отношении йододефицита категорий населения эксперты ВОЗ рекомендуют следующие нормы потребления йода в составе пищевых добавок [7]: женщины репродуктивного возраста (15-49 лет) – 150 мкг/сут; беременные и кормящие – 250 мкг/сут.

Таким образом, в определенные периоды жизни, когда физиологическая потребность в йоде возрастает и организм нуждается в дополнительном его поступлении, необходима индивидуальная йодопрфилактика с помощью лекарственных препаратов калия йодида. Йодомарин® – современный немецкий препарат, полностью соответствующий этим требованиям, который с успехом применяется в Украине.

Литература

1. Global Scorecard of Iodine Nutrition 2017 Based on median urinary iodine concentration (mUIC) in pregnant women.
2. Nohr S.B. Opposite variations in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy / S.B. Nohr, P. Laurberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 623-627.
3. Мельниченко Г.А. Заболевания щитовидной железы во время беременности: пособие для врачей / Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев, И.И. Дедов. – М., 2003. – 47 с.
4. Abalovich, M.A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.A. Abalovich // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92 (8 Suppl). – 147 p.
5. Pearce A. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum Thyroid. March 2017, 27(3): 315-389.
6. Lazarus J., Brown R.S., Daumerie C., Hubalewska-Dydejczyk A., Negro R., Vaidya V. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children Eur Thyroid J 2014;3:76-94.
7. Technical consultation for the prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than two years old. Geneva, World Health Organization, 2007.
8. Zimmermann M.B. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations. European Journal of Clinical Nutrition. 2004;58:979-984.
9. Gregory C.O., Serdula M.K., Sullivan K.M. Use of supplements with and without iodine in women of childbearing age in the United States. Thyroid. 2009;19:1019-1020.
10. Patel A., Lee S.Y., Stagnaro-Green A., Mackay D., Wong A.W., Pearce E.N. Iodine content of the best-selling United States adult and prenatal multivitamin preparations. Thyroid. Epub 2018 Oct 30.
11. <http://www.ign.org>.

Підготували **Марія Арефьєва, Ірина Дука**



РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



ТІВОРТІН®

СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ФІЗІОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

- ПОСИЛЕННЯ КРОВОТОКУ В СИСТЕМІ «МАТІР-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» НА 37,7%,
- ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ЗВУР В 4 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В 2,3 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА 11,5%¹



Перегляньте відео механізму дії Тівортину на ендотелій



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів. Далі Тівортін аспартат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крап./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крап./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспартат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L- аргинина . С.С. Лубяная, И.В. Стрижакова. Здоровье женщины, №8 (54), 2010г.

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com



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, глава ВГО «Особлива жінка»

Профилактика недостатка кальция и витамина D: от преемственной профилактики до интерконцепционного подхода

При беременности потребность в кальции значительно возрастает, что обусловлено физиологическими изменениями в организме женщины, особенностями функционирования эндокринной системы, минерализацией хондральных костей плода и перераспределением кальция в системе «мать – плацента – плод». Изменения кальций-фосфорного гомеостаза отмечаются уже с первых месяцев гестации и нарастают по мере приближения к родам.

Почему меняется подход к профилактике нарушений обмена кальция и витамина D?

Усиление внимания к профилактике нарушений метаболизма кальция и витамина D у женщин репродуктивного возраста обусловлено рядом причин, среди которых особое место занимает профилактика развития преэклампсии и преждевременных родов.

Так, по данным метаанализа роли добавок кальция во время беременности в профилактике гипертонических осложнений беременности, обнаружено снижение на 45% частоты преэклампсии у женщин, получающих кальций, по сравнению с плацебо. Всемирная организация здравоохранения провела исследование по добавкам кальция (1500 мг/день против плацебо) во время беременности у женщин, которые обычно потребляли менее 600 мг кальция в день. В этой группе женщины начинали получать препарат кальция с 20 недель беременности и до родов. Хотя разница в частоте преэклампсии между контрольной группой (4,5%) и группой принимавших кальций (4,1%) была незначительной, тем не менее относительные риски тяжелой гестационной гипертонии и эклампсии были значительно ниже у женщин, получавших кальциевые добавки.

Кокрановский обзор 13 испытаний с участием 15 730 беременных содержит данные о том, что средний риск преэклампсии был снижен у тех, кто получал добавки кальция, и что эффект был наибольшим у женщин с низким исходным потреблением кальция. Был сделан вывод о том, что у беременных с низким содержанием кальция в рационе происходит снижение риска преэклампсии на 31-65%, если они получают дополнительно 1000 мг кальция ежедневно.

Также обнаружено, что кальциевые добавки показали свою эффективность в снижении риска преждевременных родов у женщин с низким потреблением кальция. Среди беременных, которые регулярно потребляли менее 600 мг кальция в день и получали дополнительно препарат кальция в дозе 1500 мг/день, отмечено снижение риска преждевременных родов, заболеваемости матери, частоты перинатальной и ранней неонатальной смертности.

Что изменилось в оценке таких нарушений во время беременности?

Беременность представляет собой период существенных изменений, включающих изменения физических пропорций, физиологии и функционирования каждого органа и системы органов. Можно со всей ответственностью утверждать, что в период гестации

именно потребность в витамине D и его метаболизм претерпевают кардинальные изменения.

Какова биологическая роль кальция в организме женщины?

Кальций, как нутриент, в основном связан с образованием и метаболизмом костей. Более 99% общего кальция в организме содержится в виде гидроксиапатита кальция в костях и зубах, где он обеспечивает прочность твердых тканей. Кроме того, кальций в системе кровообращения, внеклеточной жидкости, мышцах и других тканях имеет решающее значение для обеспечения сокращения и расширения сосудов, мышечной функции, передачи нервных импульсов и внутриклеточных сигналов, для гормональной секреции. Костная ткань служит резервуаром и источником кальция для этих критических метаболических потребностей в процессе ремоделирования кости.

Итак, основные функции кальция в организме:

- структурная (кости, зубы);
- сигнальная (внутриклеточный вторичный мессенджер-посредник);
- ферментативная (кофермент факторов свертывания крови);
- нейромышечная (контроль возбудимости, выделение нейротрансмиттеров, инициация мышечного сокращения).

Какие механизмы задействованы в метаболизме кальция?

Метаболизм кальция в значительной степени регулируется эндокринной системой и осью «паратиреоидный гормон (ПТГ) – витамин D», которая характеризуется серией

гомеостатических петель обратной связи. Быстрое выделение минерала из кости необходимо для поддержания адекватного уровня ионизированного кальция в сыворотке крови. При дефиците витамина D костный метаболизм значительно нарушается в результате снижения активного поглощения кальция, что приводит к увеличению секреции ПТГ, так как чувствительный к кальцию рецептор в паращитовидных железах реагирует на изменение уровня циркулирующих ионов кальция. Повышенные уровни ПТГ вызывают активность фермента (1 α -гидроксилазы) в почках, который превращает витамин D в его активную гормональную форму – кальцитриол. В свою очередь, кальцитриол стимулирует усиленное всасывание кальция из кишечника. Неудивительно, что взаимосвязь между динамикой кальция и витамина D часто усложняет интерпретацию данных относительно потребности в кальции, дефицитных состояний и избыточного потребления.

Каковы особенности всасывания кальция в разные возрастные периоды?

У доношенного новорожденного на момент рождения накапливается 26-30 г кальция, большая часть которого находится в скелете. Когда при рождении перенос кальция из плаценты прекращается, новорожденный ребенок зависит от кальция, получаемого из пищи. Отложение кальция в кости происходит равномерно, чаще в течение первого года жизни, чем в другие периоды.

Фракционное поглощение кальция изменяется в течение критических периодов жизни. Наиболее высокое всасывание



Ю.В. Давыдова

отмечается в период младенчества и составляет приблизительно 60%, хотя диапазон этого показателя достаточно большой. Абсорбция кальция у новорожденных в основном носит пассивный характер и облегчается содержанием лактозы в грудном молоке; по мере взросления пассивная абсорбция снижается и стимулированное кальцитриолом активное всасывание кальция в кишечнике становится все более значимым.

Отмечено, что при исключительно грудном вскармливании в первые 2 мес жизни усвоение кальция составляет приблизительно 33,7 \pm 2,0 мг/100 ккал. В более раннем исследовании поглощение кальция измерялось у грудных детей, которым на момент исследования было от 5 до 7 месяцев. Среднее поглощение составляло 61 \pm 23% от потребления, когда приблизительно 80% потребления кальция приходилось на грудное молоко. Не было никакой существенной связи между потреблением кальция из твердой пищи и частичным поглощением кальция из грудного молока. Эти данные свидетельствуют о том, что кальций из твердой пищи не оказывает негативного влияния на биодоступность кальция из грудного молока. На основе измеренного в моче кальция и оценки эндогенной экскреции была рассчитана чистая задержка кальция у этих детей – 68 \pm 38 мг/день. Был сделан вывод о том, что в младенчестве, основываясь на потреблении кальция, которое варьируется от всего 200 мг/день у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании в первые месяцы жизни, до 900 мг/день у детей старшего возраста, получающих смесь и некоторые твердые вещества, поглощение кальция зависит в первую очередь от уровня потребления. Сообщалось, что доля поглощения может варьироваться от несколько выше 60% при более низком потреблении до примерно 30% при более высоком потреблении.

В дальнейшем, когда младенец переходит в детский возраст, фракционное поглощение кальция снижается, но возрастает в период полового созревания, в то время, когда моделирование скелета является максимальным.

Стоит особо отметить, что частичное поглощение у девочек белой расы

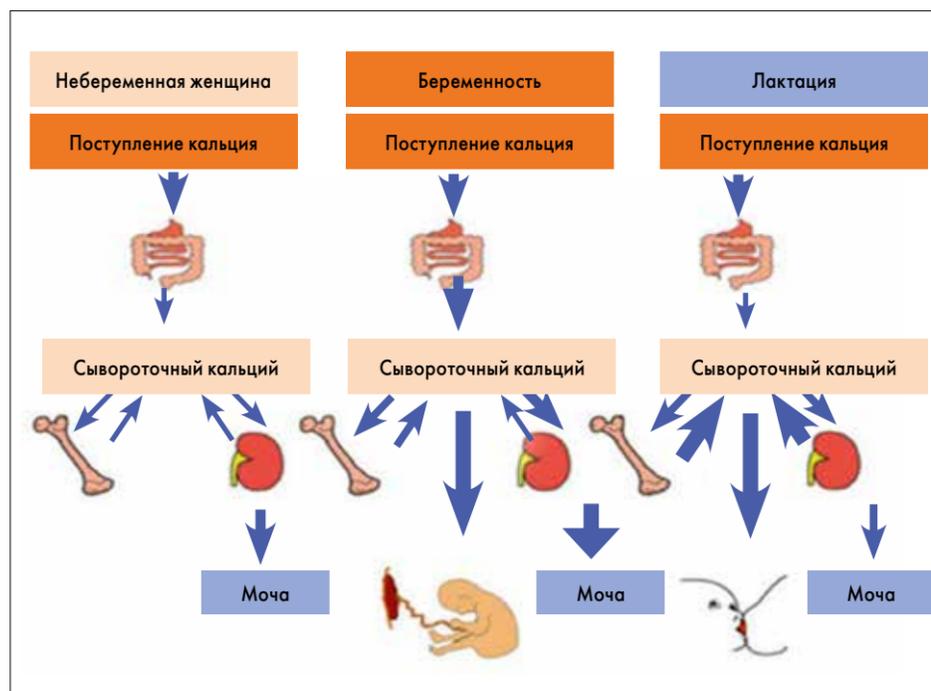


Рис. 1. Увеличение потребности в поступлении кальция при беременности и лактации

Продолжение на стр. 7.



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 «Байєр», 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 2016 року, оприлюдненими 13 квітня 2017 року.



Ю.В. Давидова, 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, глава ВГО «Особлива жінка»

Профилактика недостатка кальция и витамина D: от прекоцепционной профилактики до интеркоцепционного подхода

Продолжение. Начало на стр. 5.

со средним потреблением кальция около 931 мг/день составило в среднем 28% до полового созревания, 34% — в начале полового созревания (возраст всплеска роста) и 25% — через 2 года после полового созревания.

Таким образом, для правильного формирования процесса обмена кальция и витамина D особое значение имеет обеспечение ими в детском и подростковом возрасте, а это возможно при интеркоцепционном подходе, когда снабжение кальцием и витамином D в составе мультивитаминного комплекса Элевит® Пронаталь происходит не только в прекоцепционном периоде и в период гестации, но и на всем протяжении грудного вскармливания как залог успешного нутриентного обеспечения матери и новорожденного.

Что важно для поддержания уровня кальция в организме?

Поддержание уровня циркулирующего ионизированного кальция в узком физиологическом диапазоне крайне важно для нормального функционирования организма. Общая концентрация кальция в сыворотке строго регулируется и сохраняется в пределах 8,5-10,5 мг/дл (2,12-2,62 ммоль/л).

Какие изменения в обмене кальция и витамина D происходят при беременности и лактации?

Потребность плода в кальции удовлетворяется путем значительных физиологических изменений в организме матери, прежде всего за счет увеличения усвоения кальция. В настоящее время ведутся споры о том, мобилизуется ли кальций и из материнского скелета, но в любом случае он активно транспортируется через плаценту от матери к плоду, что является важным действием для минерализации скелета плода. Поглощение кальция развивающимся плодом остается низким до третьего триместра беременности, когда плод нуждается в примерно 200-250 мг кальция в день для поддержания роста скелета. Всасывание кальция в кишечнике матери удваивается начиная с раннего периода беременности — хотя на этой стадии происходит незначительный перенос кальция в эмбрион, — и продолжается в течение поздней беременности (рис. 1). Нужно отметить, что исследования влияния добавок кальция и витамина D на исходы для матери и плода довольно немногочисленны.

Уровень кальция в сыворотке матери снижается во время беременности, но это, вероятно, не важно с физиологической точки зрения, так как отражает падение сывороточного альбумина, вызванное увеличением объема плазмы, и следовательно не подразумевает дефицита кальция. Исследования показывают, что концентрация ионизированного кальция остается в норме во время беременности.

У внутриутробного плода метаболизм кальция регулируется иначе, чем у его матери. Кальций в сыворотке, ионизированный кальций и фосфор превышают

материнские значения, тогда как уровень ПТГРП и кальцитриола низок. Высокое содержание кальция и фосфора, а также низкий уровень ПТГ способствуют подавлению почечной 1 α -гидроксилазы и поддержанию низкого уровня кальцитриола.

Необходимо отметить, что у подростков, чей скелет все еще растет, беременность теоретически может снизить пиковую массу кости и повысить долгосрочный риск остеопороза.

При лактации повышается физиологическая роль молочных желез как центрального регулятора деминерализации скелета. Во время лактации как сосание, так и пролактин ингибируют центр выработки гипоталамического гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), который, в свою очередь, подавляет гонадотропины (лютеинизирующий гормон, ЛГ;

ткани на ПТГРП и низкий уровень эстрадиола (рис. 2).

Возможно ли только регуляцией продуктов питания обеспечить беременную кальцием и витамином D?

Как показывают исследования — нет. В обычном режиме в организме женщины всасывается около 30% кальция, содержащегося в пищевых продуктах, но это зависит от типа потребляемой пищи. Биодоступность обычно увеличивается, когда кальций хорошо растворяется и ингибируется в присутствии агентов, которые связывают его или образуют нерастворимые соли кальция. Всасывание кальция из молочных продуктов составляет около 30% и почти в 2 раза выше из брокколи и капусты. А вот если в пище содержится

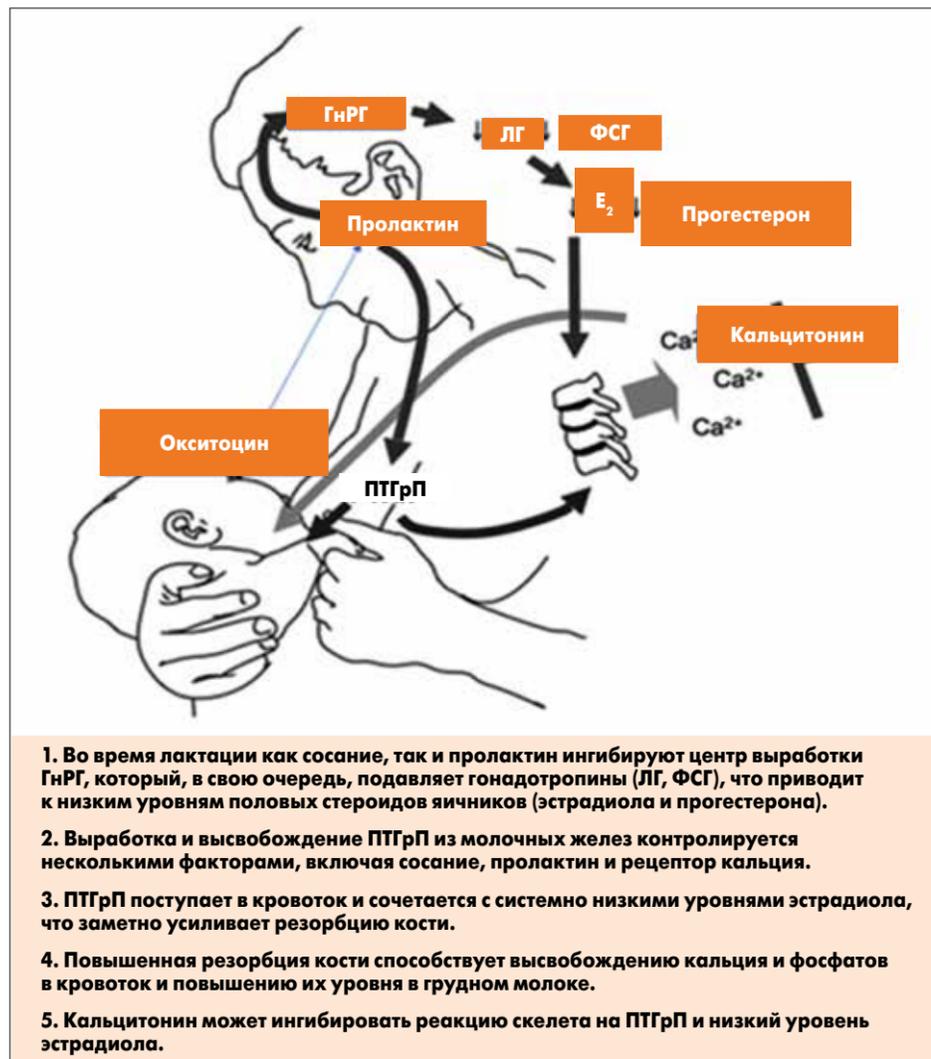


Рис. 2. Особенности обмена кальция при лактации

фолликулостимулирующий гормон, ФСГ), что приводит к низким уровням половых стероидов яичников (эстрадиола и прогестерона). Продуцирование и высвобождение паратгормон-родственного белка (ПТГРП) молочными железами обусловлено несколькими факторами, включая сосание, пролактин и рецептор кальция. ПТГРП поступает в кровоток, что в сочетании с системно низкими уровнями эстрадиола заметно усиливает резорбцию костей. При этом происходит высвобождение кальция и фосфатов в системный кровоток и повышение их уровня в грудном молоке. ПТГРП также проникает в молоко в высоких концентрациях, но степень его участия в регуляции обмена кальция у новорожденного неизвестна. Кроме того, кальцитонин может ингибировать реакцию костной

щавелевая (шпинат, зелень, сладкий картофель, ревень и бобы) или фитиновая кислота (пшеничные отруби, бобы, семена, орехи и соевые изоляты), то происходит связывание кальция и снижается его поступление в организм.

Поэтому наиболее рациональным, на наш взгляд, является не только обеспечение адекватного поступления кальция и витамина D в составе медицинского препарата Элевит® Пронаталь в прекоцепционном периоде и в период беременности, но и в течение всего периода грудного вскармливания. Это с точки зрения интеркоцепционного подхода создаст условия для адекватного формирования скелета девочки — будущей матери, запаса в ее организме кальция и обеспечения физиологического механизма регуляции витамина D, что будет иметь решающее

значение в наступлении и протекании беременности у такой девочки в будущем.

Влияет ли количество родов на обмен кальция и плотность костной ткани?

На сегодня получены убедительные данные о том, что количество родов в анамнезе влияет на потерю костной ткани, при этом наибольшие потери костной массы регистрируются во время первой беременности по сравнению с многорожавшими женщинами. Уровень гидроксипролина, маркера резорбции кости, у первородящих на 58% больше, чем у многорожавших. Это трактуется как адаптивный механизм, направленный на защиту женщины от чрезмерных потерь костной массы при последующих беременностях. Паритет сам по себе не увеличивает риск переломов костей у женщин, и исследования показали отрицательную или нейтральную связь между этими факторами. Считается, что повышенная физическая активность у многорожавших женщин, связанная с уходом за детьми, также способствует нормализации обмена кальция и плотности кости.

Что нового в подходах к обеспечению кальцием и витамином D при беременности?

Несмотря на многочисленные противоречия, в 2010 году появились новые диетарные рекомендации по обеспечению микро- и макронутриентами, в которых составлены нормы приема для кальция (1000 мг/день) и витамина D (600 МЕ/день). Рекомендации по применению кальция были изменены с «Адекватного потребления» на «Рекомендуемые диетические пособия», что отражает результаты дополнительных исследований, проведенных после предыдущего доклада 1997 года. Акцент также сделан на том, что кальций в виде аскорбата обладает лучшей биодоступностью и всасываемостью.

Каким женщинам рекомендован прием кальция и витамина D в прекоцепционном, гестационном и лактационном периоде (интеркоцепционный подход)?

Группа женщин высокого риска по развитию нутриентного дефицита определяется следующими критериями:

- низкое содержание кальция в пищевых продуктах и воде;
- нарушения абсорбции кальция в кишечнике (дисбактериоз, кандидоз, пищевые аллергии и т. п.);
- избыточное поступление в организм фосфора, свинца, цинка, магния, кобальта, железа, калия и натрия;
- недостаток кальциферола (витамина D);
- заболевания щитовидной железы;
- дисфункция околощитовидных желез;
- усиленный расход кальция в результате стрессорных воздействий, чрезмерного употребления кофеинсодержащих продуктов и курения;
- большая потеря кальция в результате длительного применения мочегонных и слабительных средств;
- заболевания почек;
- хронический панкреатит.

Таким образом, нам представляется целесообразным рекомендовать женщинам, имеющим заболевания или патологические состояния, описанные выше, планировать на протяжении прекоцепционного консультирования, а также в период беременности и лактации прием медицинского препарата Элевит® Пронаталь.

Патогенетические особенности лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин

Curare tuto, cito et jucunde
(Лечить безопасно, быстро и приятно, лат.)

Врачам-гинекологам хорошо известна аббревиатура ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза, ибо эта патология является важной медико-социальной проблемой в связи с негативным влиянием на состояние репродуктивной системы женщин. До 30% случаев бесплодия, до 50% случаев эктопической беременности и множественные случаи синдрома хронической тазовой боли обусловлены перенесенными воспалительными процессами гениталий, а вероятность осложнений прямо пропорциональна числу эпизодов ВЗОМТ в анамнезе.

К ВЗОМТ относятся эндометрит, сальпингит, тубоовариальный абсцесс и пельвиоперитонит в различных сочетаниях или как отдельная нозология. В отечественной литературе, в отличие от зарубежной, нередко используется термин «хронические ВЗОМТ», однако, по мнению большинства специалистов, хронический эндометрит, сальпингит, как правило, являются либо малосимптомной формой острого ВЗОМТ, либо последствием перенесенных острых процессов в виде спаек, образования рубцов и обтурации маточных труб.

Этиология ВЗОМТ полимикробна и включает возбудителей инфекций, передающихся половым путем (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Trichomonas vaginalis*), аэробную, анаэробную и эндогенную микрофлору влагалища (*Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, аэробные стрептококки и др.). В большинстве случаев ВЗОМТ ассоциированы с более чем одним возбудителем.

Клинически ВЗОМТ характеризуются: билатеральной болезненностью внизу живота (иногда с иррадиацией в нижние конечности), наличием патологических вагинальных или цервикальных выделений, лихорадкой (температура тела >38 °С), патологическим вагинальным кровотоком (межменструальное, посткоитальное или кровотечение прорыва), выраженной диспареунией, чувствительностью или болезненностью шейки матки при вагинальном исследовании, болезненностью придатков матки (с наличием или без пальпируемых уплотнений).

Также отмечается повышение уровня С-реактивного белка, соответствующие клинической ситуации результаты ультразвукового и лапароскопического исследований (лапароскопия считается «золотым стандартом» диагностики ВЗОМТ).

Осложнениями ВЗОМТ являются трубное бесплодие (эксперты ВОЗ считают, что развитие трубного бесплодия в 55–85% случаев обусловлено отсутствием своевременного лечения), внематочная беременность (по данным ряда исследователей, перенесенные ВЗОМТ повышают риск возникновения внематочной беременности в 7–10 раз), синдром хронической тазовой боли, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит, перигепатит (синдром Фитца-Хью-Куртиса).

Для установления диагноза необходимо проводить **дифференциальную диагностику ВЗОМТ** с другими заболеваниями, характеризующимися болевым синдромом: осложненной беременностью, эндометриозом, нарушениями менструальной функции, аппендицитом, гастроэнтеритом, хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, циститом, пиелонефритом, мочекаменной болезнью, болезнями опорно-двигательного аппарата, нервной системы и др. Своевременная диагностика и назначение антибактериальной терапии являются основой успешного лечения ВЗОМТ. Поскольку около 60% ВЗОМТ протекают бессимптомно или малосимптомно (субклинически), это затрудняет их выявление. В ряде исследований доказано: чем раньше установлен диагноз и назначено лечение антибактериальными препаратами, тем ниже частота развития осложнений. Так, если лечение назначено через 3 дня и более после появления клинических симптомов ВЗОМТ, частота развития бесплодия составит 19,7%, если в течение первых 2 дней – лишь 8,3%.

В международной практике больные легкой и среднетяжелой формами ВЗОМТ получают

амбулаторное лечение пероральными формами антибиотиков, а госпитализация и, соответственно, парентеральное введение препаратов осуществляются при наличии определенных критериев.

Показаниями к госпитализации являются невозможность исключения острой хирургической патологии (например, аппендицита), сопутствующая беременность, отсутствие эффекта от пероральной терапии, неспособность пациентки соблюдать или переносить амбулаторный пероральный режим терапии, тяжелая форма заболевания, тошнота, рвота, выраженная лихорадка, тубоовариальный абсцесс.

Амбулаторное или стационарное лечение легких и среднетяжелых форм ВЗОМТ проводят пероральными антибактериальными препаратами; при этом в начале терапии часто используют однократное парентеральное введение. Лечение тяжелых форм ВЗОМТ необходимо начинать с парентерального назначения антибиотиков, а через 24–48 ч после клинического улучшения возможен переход к применению пероральных форм препаратов (так называемая ступенчатая антибактериальная терапия).

Значение любого воспаления двойственно. С биологической точки зрения – это процесс защитно-приспособительного характера, направленный на уничтожение агента, вызвавшего повреждение, и восстановление поврежденной ткани; с клинических позиций – это болезнь, характеризующаяся не только местными, но и общими проявлениями: лихорадкой, изменениями состава белков крови, интоксикацией, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и др.

Морфологические изменения при воспалительном процессе складываются из трех взаимосвязанных фазовых компонентов – альтерации, экссудации и пролиферации. Альтерация – повреждение ткани, которое морфологически проявляется различного вида дистрофией и некрозом и характеризуется выбросом биологически активных веществ – медиаторов воспаления. Экссудация – стадия, следующая за альтерацией. На этом этапе формируется воспалительный выпот (экссудат), источниками которого могут быть кровь, лимфа и клетки ткани, где развивается воспалительный процесс. Формирование экссудата зависит как от микроциркуляторных изменений, так и от клеточных реакций, определяющих выраженность экссудации. Пролиферация является завершающей фазой воспаления. В очаге воспаления наблюдается пролиферация камбиальных клеток соединительной ткани, Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, а также клеток местной ткани, в которой развивается процесс воспаления, – мезотелиальных, эпителиальных клеток. Камбиальные клетки соединительной ткани в дальнейшем могут дифференцироваться в фибробласты, вследствие чего разрастается волокнистая соединительная ткань.

В целом любое воспаление характеризуется следующими факторами: локализацией – паренхиматозное, интерстициальное (межуточное), смешанное; типом тканевой реакции – специфическое, неспецифическое; характером течения – острое (до 2 мес), хроническое; преобладанием того или иного компонента морфологических изменений – альтеративного, экссудативного, пролиферативного.

Возможности противовоспалительной терапии ВЗОМТ

Исходя из этого лечение ВЗОМТ целесообразно проводить «не антибиотиком единым», а с учетом различных звеньев патологического процесса. Среди широкого спектра лекарственных препаратов,

применяемых в современной гинекологии, важное место занимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Путь к их открытию был долог и тернист. Когда-то для этих целей применяли только народные средства – например, для снятия боли использовали кору ивы. Впоследствии установили, что активным ингредиентом коры является салицин, который при гидролизе превращается в салициловую кислоту. Ацетилсалициловая кислота была синтезирована еще в 1853 году, но ее не применяли в медицине до 1899 года, пока не были накоплены данные по эффективности и применимости у пациентов с болевым синдромом.

Таким образом, история применения НПВС насчитывает более 140 лет, а первым препаратом был препарат ацетилсалициловой кислоты – легендарный аспирин. С тех пор синтезировано множество соединений различной химической природы, которые подавляют болевые ощущения.

Значительное число гинекологических заболеваний сопровождаются болевым синдромом различной степени выраженности (от умеренных до чрезвычайно интенсивных), поэтому применение НПВС в качестве анальгетиков является весьма эффективным («Divinum opus sedare dolorem» – «Божественное дело успокаивать боли», лат.).

В 1971 году английским исследователем J. Vane предложено универсальное объяснение механизма действия НПВС. Установлено, что они ингибируют биосинтез простагландинов путем блокады ключевого фермента – циклооксигеназы (ЦОГ) и, следовательно, тормозят синтез простаглицина, тромбоксана и простагландинов. В 1991 году открыто несколько изоформ ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2, позднее – ЦОГ-3), играющих различную роль в регуляции синтеза простагландинов (Picot D. et al., 1994). При их применении отмечается снижение проницаемости капилляров и, соответственно, улучшение микроциркуляции, а также угнетение миграции лейкоцитов в пораженные участки тканей, повышение стабильности лизосомальных клеточных мембран. Поэтому НПВС, наряду с анальгетическим эффектом, обладают довольно широким спектром воздействия, в частности выраженным противовоспалительным, антиагрегантным, капилляропротекторным и, в определенной степени, гемостатическим действием.

Существующие в настоящее время НПВС относятся к различным группам – в зависимости от химической структуры, но эти разнообразие по составу соединения имеют единый механизм действия и сходный терапевтический эффект. В настоящее время наиболее широко используются препараты следующих групп:

- Арилкарбоновые кислоты – аспирин (ацетилсалициловая кислота).
- Фенилуксусные кислоты – диклофенак (препарат Диклоберл®).
- Пропионовые кислоты – ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен, тиапрофеновая кислота.
- Индолуксусные кислоты – индометацин (метиндол).
- Эноликовые кислоты – фенилбутазон (бутадон), пироксикам, мелоксикам (мовалис).
- Некислотные производные сульфонамида – целекоксиб.

Согласно современным представлениям, НПВС обладают целым рядом фармакологических эффектов, из которых главным является ингибирование активности ЦОГ, катализирующее образование из арахидоновой кислоты простагландинов, являющихся мощными ингибиторами воспалительного процесса. Второй изофермент (ЦОГ-2) участвует в синтезе простагландинов при воспалении. Причем ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под воздействием некоторых тканевых факторов, индуцирующих воспалительную реакцию (цитокины и т. д.). Таким образом, противовоспалительный эффект НПВС связан с подавлением активности ЦОГ-2, а развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – с подавлением ЦОГ-1. В то же время весьма полезный эффект – снижение агрегации тромбоцитов при профилактическом применении аспирина – связан с подавлением активности именно ЦОГ-1.

Большинство НПВС являются неселективными ингибиторами ЦОГ, т. е. подавляют активность обеих разновидностей ЦОГ. Такие препараты, как мелоксикам, небуметон и нимесулид, селективно ингибируют ЦОГ-2 и лишь в незначительной степени ЦОГ-1. Соотношение активности НПВС по блокированию ЦОГ-1/ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности. Чем меньше эта величина, тем более селективен данный препарат в отношении ЦОГ-2 и, следовательно, менее токсичен. Например, для мелоксикама она составляет 0,33, для диклофенака и ибупрофена – 2,2, теноксикама – 15, пироксикама – 33, индометацина – 107.

Эффективность НПВС в большей степени проявляется при болях средней и слабой интенсивности. При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны и уступают по силе действия препаратам группы морфина. В то же время в ряде контролируемых исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность диклофенака и других НПВС. Преимуществом НПВС перед наркотическими анальгетиками является то, что они не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость.

НПВС обладают также противовоспалительным эффектом, который в средних дозах коррелирует со способностью ингибировать ЦОГ, хотя эта зависимость и не является прямой.

Все НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации, хотя наиболее мощные препараты, такие как диклофенак и индометацин, действуют также на фазу пролиферации, уменьшая синтез коллагена и связанное с ним склерозирование тканей.

НПВС обладают жаропонижающим действием, причем действуя только при гипертермии. Описан также и антиагрегационный эффект, проявляющийся в результате ингибирования ЦОГ-1, когда под воздействием НПВС в тромбоцитах происходит подавление синтеза эндогенного проагреганта тромбоксана А₂.

При длительном применении НПВС описан иммуносупрессивный эффект, хотя он выражен умеренно и имеет «вторичный» характер. Также интересна дискуссия вокруг возможного профилактического действия НПВС на развитие злокачественных новообразований. Механизм их влияния на опухолевый рост связывают с подавлением ЦОГ-2, которая активно экспрессируется опухолевыми клетками. Ингибируя активность этого фермента и, соответственно, синтез простагландинов, НПВС способны, по-видимому, стимулировать апоптоз (естественную гибель клеток) и подавлять индуцированную онкогенами клеточную пролиферацию (Dubois, 1996). Имеются данные о том, что длительный прием НПВС снижает риск развития злокачественных опухолей ЖКТ, легких и молочной железы (Taketo, 1997; Farrow, 1998; Vainio, 1998).

Для НПВС характерно разнообразие способов введения, а также большая широта применяемых доз, что делает эту группу препаратов весьма удобной для применения в широкой врачебной практике. Также характерна их высокая биодоступность, т. е. 90% и более действующей субстанции при приеме внутрь попадает в кровь.

Основным способом введения НПВС остается прием внутрь. Свечи целесообразно назначать при невозможности использования препарата перорально. Внутримышечное введение НПВС может быть оптимальным средством быстрого купирования острой боли, однако длительное введение (более 2-3 дней) не рекомендуется, поскольку чревато развитием инфильтратов, абсцессов и мышечных некрозов в месте инъекции.

Роль диклофенака натрия в комплексной терапии ВЗОМТ

Диклофенак, точнее – диклофенак натрия, применяется врачами различных специальностей давно и является своего рода «золотым стандартом» НПВС. Это означает, что все препараты данной группы по степени безопасности и эффективности сравниваются в первую очередь именно с диклофенаком. Он может считаться лидером среди НПВС по соотношению клинической эффективности, частоте побочных реакций и стоимости, обладает выраженным противовоспалительным эффектом, хорошим обезболивающим действием, при этом стабильно занимая ведущее место в клинических исследованиях и метаанализах, посвященных сравнительной переносимости НПВС. Основным механизмом действия диклофенака является подавление ЦОГ – фермента, регулирующего превращение арахидоновой кислоты в простагландины – медиаторы воспаления, боли, лихорадки. Диклофенак ингибирует оба изофермента ЦОГ, в большей степени

ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-1 у диклофенака меньше по сравнению с ибупрофеном и напроксеном, в связи с чем он реже вызывает поражение ЖКТ. В то же время ингибирование ЦОГ-1 (хотя и менее выраженное, чем у неселективных НПВС) может объяснять большую эффективность диклофенака по сравнению с селективными ЦОГ-2 ингибиторами (мелоксикам, целекоксиб) в ситуации, когда в патогенезе заболевания участвует и ЦОГ-1 (например, при ревматоидном артрите). Ингибирование ЦОГ-2 у диклофенака меньше, чем у эторикоксиба и рофекоксиба, что обуславливает уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений. Такой сбалансированный эффект диклофенака обеспечивает высокую терапевтическую активность при хорошей переносимости лечения.

Помимо ингибирования простагландинов выявлены и другие механизмы действия диклофенака. В экспериментальном исследовании было показано, что он может в значительной мере сдерживать миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, влиять на баланс цитокинов, снижая концентрацию интерлейкина-6 и повышая содержание интерлейкина-10. Такое изменение соотношения этих медиаторов способствует замедлению секреции провоспалительных факторов (Gonzales E. et al., 1994; Martinez L.L. et al., 1999). Уменьшение выработки свободных кислородных радикалов, происходящее под влиянием диклофенака, также может способствовать снижению активности воспалительного процесса и ограничению его повреждающего действия на ткани. Помимо выраженной противовоспалительной активности, диклофенак обладает и мощным анальгетическим потенциалом, не связанным с его влиянием на воспаление, оказывает комплексное воздействие на различные механизмы восприятия болевых ощущений, обеспечивая эффективное подавление болевого синдрома различной этиологии. Препарат оказывает как центральное, так и периферическое антиноцицептивное воздействие. Центральная анальгетическая активность диклофенака опосредована опиоидными рецепторами, о чем свидетельствует то, что этот эффект блокируется налоксоном. Он, по-видимому, связан с влиянием диклофенака на обмен триптофана: после введения препарата в головном мозге значительно повышается концентрация метаболитов триптофана, способных уменьшать интенсивность болевых ощущений.

Несмотря на широкий спектр существующих в настоящее время НПВС и создание в последние годы нового класса симптоматических противовоспалительных средств (селективные ингибиторы ЦОГ-2), наиболее популярным препаратом среди НПВС остается диклофенак, обладающий оптимальным сочетанием анальгезирующего и противовоспалительного эффектов и хорошей переносимостью. Научные данные, а также данные доклинических и клинических исследований демонстрируют, что диклофенак обладает фармакологическими и фармакодинамическими свойствами, отличными от других НПВС; растет объем данных, свидетельствующих о наличии более широкого спектра физиологических эффектов, чем считалось ранее. Весьма интересен обзор профессора Tong J. Gan (Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA), опубликованный в журнале Current Medical Research & Opinion (2010, Vol. 26, № 7). В нем рассматриваются доказанные, предполагаемые, а также совершенно новые вероятные механизмы действия диклофенака; с целью выделения потенциально уникальных качеств диклофенака сравниваются его фармакологические и фармакодинамические свойства с другими НПВС; рассматриваются гипотезы и предпосылки, объясняющие выбор именно этого препарата для дальнейших исследований и изучения характеристик препаратов данной группы, оценивается возможная связь механизмов действия с профилем безопасности.

На фармацевтическом рынке Украины в течение уже многих лет широкой популярностью пользуются препараты диклофенака под брендом Диклоберл® («Берлин-Хеми АГ», Германия). Несомненным преимуществом является многообразие лекарственных форм, включающих: Диклоберл® 75 – раствор для инъекций в ампулах по 3 мл (75 мг), Диклоберл® ретард – капсулы пролонгированного действия по 100 мг, Диклоберл® 50 и Диклоберл® 100 – суппозитории для ректального введения по 50 и 100 мг.

Эффективность применения этого препарата в составе патогенетической терапии ВЗОМТ подтверждена исследованиями отечественных специалистов. Так, в клиническом исследовании была изучена эффективность диклофенака (Диклоберл®) в лечении хронических форм ВЗОМТ неспецифической

этиологии (Прилуцкий А.И., Прилуцкая А.Б., 2011). Диклоберл® применяли сначала внутримышечно по 1 ампуле (75 мг) дважды в сутки в течение 3 дней, после чего переходили к ректальному применению суппозиториев по 100 мг один раз в сутки на протяжении 10 дней.

Клинический мониторинг показал, что уже в течение первых трех дней лечения у 46,5% женщин уменьшились клинические проявления воспалительного процесса в органах малого таза: 41,9% пациенток отметили уменьшение болевого синдрома, 23,3% – улучшение общего самочувствия; 27,9% – уменьшение количества выделений из влагалища. На фоне лечения препаратом Диклоберл® у пациенток отмечены выраженные изменения местного иммунитета, в частности восстановление уровня sIgA (p<0,05), который приблизился к показателю у здоровых женщин (p>0,05), что, по мнению авторов, стало ключевым фактором в усилении защитных механизмов слизистой оболочки от условно-патогенной флоры. Клинико-лабораторное обследование пациенток после завершения курса лечения показало положительный эффект у 43 (95,3%) женщин, улучшение – у 2 (4,7%).

На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что дополнительное применение препарата Диклоберл® у пациенток с хронической формой ВЗОМТ способствует уменьшению экссудативного проявления воспалительного процесса, инактивации медиаторов воспаления, восстановлению местного иммунитета и обеспечивает терапевтический эффект в 95,3% случаев, что позволяет рекомендовать этот препарат для широкого использования в лечении пациенток с хронической формой ВЗОМТ.

Исследование А.А. Сухановой и Е.Н. Голчук (2012) также подтвердило эффективность и безопасность препарата Диклоберл®, а широкий терапевтический спектр позволяет рекомендовать его к применению в составе комплексной терапии у пациенток с обострениями ВЗОМТ как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Таким образом, рациональное и правильное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексной терапии ВЗОМТ значительно повышает эффективность и результативность лечения.

Литература

1. Абрамченко В.В., Прошян А.П. Нестероидные противовоспалительные средства в акушерстве и гинекологии. Руководство для врачей. – С.-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2005.
2. Вдовиченко Ю.П. Воспалительные заболевания органов малого таза – комплексный подход для эффективной терапии // Здоровье женщины. – 2012. – № 4. – С. 102-108.
3. Венцківський Б.М. Больовий синдром у гінекології: від етіології до лікування // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2008. – № 3 (12). – С. 29-31.
4. Грищенко О.В., Лахно И.В. Новые акценты в лечении пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Здоровье женщины. – 2013. – № 9. – С. 147-151.
5. Мазуров В.И., Якушева В.А. Диклофенак натрия в терапевтической практике // РМЖ. – 2004. – С. 712.
6. Майоров М.В. Применение НПВС в гинекологической практике // Провизор. – 2001. – № 23. – С. 40-41.
7. Майоров М.В. Синдром хронических тазовых болей в гинекологической практике // Провизор. – 2003. – № 23. – С. 17-19.
8. Майоров М.В. Применение НПВС: гинекологические аспекты // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 1 (28). – С. 40-46.
9. Майоров М.В., Жуперкова Е.А., Жученко С.И., Черняк О.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: роль комбинированной терапии // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2017. – № 2 (107). – С. 58-64.
10. Николенко В.В. и др. Обоснование выбора наиболее часто применяемых НПВС при воспалительных заболеваниях // Провизор. – 1999. – № 21. – С. 51-52.
11. Пахомова И.Т. Место нестероидных противовоспалительных средств в гинекологической практике // Фарматека. – 2009. – № 9. – С. 45-49.
12. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения // РМЖ. – 2011. – № 1. – С. 46.
13. Серов В.Н., Тихомиров А.Л. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов: Метод. пособие. – М., 2002.
14. Шаповал О.Н. Нестероидные противовоспалительные средства: проблемы и перспективы применения в медицинской практике // Провизор. – 2004. – № 12.
15. Яковлева Л.В., Шаповал О.Н., Зупанец И.А. Механизмы фармакологического действия ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов: Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практ. руководство / Под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца. – К.: Моррион, 2000. – С. 6-12.
16. Rygdem M. et al. Effect of the prostaglandins on the uterus. Acta Obstet. Gynecol. Scand. (Suppl.). – 1979. – Vol. 87. – P. 33-38.
17. Sweet R.L., Gibbs R.S. Pelvic inflammatory disease // Infections Diseases of Female Genital Tract. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009. – P. 220-244.
18. Tong J. Gan (Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA) // Current Medical Research & Opinion. – 2010. – Vol. 26. – № 7.



Екстрагенітальна патологія та вагітність: ПРАКТИКУМ

Ю.В. Давидова, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології,
А.Ю. Лиманська, к. мед. н., провідний науковий співробітник, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Метаболічний синдром: сучасні підходи та небезпека у вагітних

Метаболічний синдром (МС) характеризується експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) як «пандемія XXI століття» у зв'язку з його поширеністю серед населення, високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і передчасної смертності.

Метаболічний синдром зустрічається у 15% європейців, а ризик розвитку смерті від всіх причин і ССЗ протягом 8,8 року спостереження був значущо вищим в осіб із МС, ніж без нього [1]. За даними метааналізу 37 проспективних досліджень, кількість випадків ССЗ і смерті у пацієнтів із МС була в 2 рази вищою, ніж без нього [2].

Слід зазначити, що ризик розвитку кардіоваскулярної та загальної смертності збільшується навіть із досягненням показника індексу маси тіла (ІМТ) верхньої межі норми. У пацієнтів з ІМТ >35 кг/м² спостерігався найвищий ризик смерті від ССЗ (ОР 1,88; ДІ 1,05-3,34) [3]. Подібні ефекти були відзначені при хронічних захворюваннях, у тому числі при хронічному обструктивному захворюванні легень [4], цукровому діабеті (ЦД) 2 типу [5], гострому коронарному синдромі [6], миготливій аритмії [7] і навіть при деяких онкологічних захворюваннях [8]. Встановлено, що у хворих на артеріальну гіпертензію, які страждають ожирінням, ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) підвищений у 2-3 рази, а ризик інсульту – у 7 разів.

Зокрема, доведено, що МС негативно впливає не тільки на глобальний серцево-судинний ризик, а й на функцію нирок. Частота хронічної хвороби нирок (ХХН) у пацієнтів із МС у 1,64 рази вища, ніж у пацієнтів без МС [3], при цьому МС є значущим фактором ризику розвитку ХХН у пацієнтів віком до 60 років, і це співвідношення має лінійний характер [4].

Важливим є той факт, що до проявів МС у даний час відносять схильність до тромбоутворення, печінковий стеатоз/стеатогепатит, мікроальбумінурію/нефропатію, енцефалопатію, нейросенсорну

туговухість, жовчнокам'яну хворобу, полікістоз яєчників, гіперурикемію, синдром обструктивного апное під час сну, остеопороз, патологію періодонту, імпотенцію/сексуальну дисфункцію тощо.

Останнім часом дедалі більше наукових досліджень підтверджують, що одним із основних механізмів, які призводять до розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) у пацієнтів з ожирінням, є специфічна гормональна активність вісцеральної жирової тканини, адипоцити якої в нормі розташовуються не тільки в ділянці живота, а й навколо серця, нирок, печінки, судин [9, 10].

За даними ВООЗ, понад 1,9 млрд дорослих людей мають надлишкову масу тіла. Із них понад 600 млн осіб страждають від ожиріння. Так, за останнє десятиліття кількість хворих на ожиріння збільшилася на 75%. Очікується, що до 2030 року в Європі від ожиріння страждатимуть вже 73% чоловіків і 63% жінок.

Основним компонентом МС прийнято вважати абдомінальне ожиріння як відображення вісцерального ожиріння, ступінь якого оцінюють за непрямим показником – величиною окружності талії (ОТ). Низка досліджень довели важливість визначення ОТ як предиктора кардіометаболічних факторів ризику (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та гіперглікемія) і несприятливі наслідки (ЦД, ІХС та смертність) [11-13]. За результатами досліджень було показано, що ОТ є більш вагомим предиктором кардіометаболічних порушень та їх несприятливих наслідків, ніж ІМТ. На підставі цих досліджень у 1998 році ВООЗ було запропоновано використовувати в якості критерію абдомінального ожиріння ОТ

у чоловіків понад 102 см, у жінок – понад 88 см. Ці критерії є також складовою рекомендацій Європейської асоціації кардіологів.

Слід зазначити, що в основі патогенезу МС лежить інсулінорезистентність. Результат метааналізу досліджень тривалістю від 5 до 7,5 року, в яких відстежувалися інциденти розвитку ЦД у різних груп із метаболічними порушеннями, показав, що в осіб із МС та порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) ризик розвитку ЦД у найближчі 5 років становить 40%, що в 2,5 рази вище порівняно з групою хворих із ПТГ без МС.

Інсулінорезистентність також є одним із чинників виникнення ССУ. Зокрема, при вираженій інсулінорезистентності існує суттєвий патологічний вплив на міокард багатьох чинників, а саме вільні жирні кислоти, інсуліноподібний фактор росту, які, в свою чергу, відіграють важливу роль у виникненні ремоделювання міокарда та формуванні його електричної нестабільності. У кінцевому підсумку це призводить до розвитку порушень ритму серця, у тому числі



Ю.В. Давидова



А.Ю. Лиманська

й загрозливих шлуночкових порушень.

Крім того, поєднання МС і артеріальної гіпертензії збільшує ризик виникнення ССУ, навіть за умови відсутності традиційних факторів ризику їх виникнення.

Три групи діагностичних критеріїв МС

Критерії, рекомендовані експертами Національного інституту здоров'я США, Комісією з лікування атеросклерозу, що діє в рамках національної освітньої програми (NCEP ATP III),

Таблиця 1. Критерії МС згідно рекомендацій NCEP ATP III

Критерій	Значення показника
Абдомінальне ожиріння – ОТ, см	Чоловіки >102; жінки >88
Тригліцериди, мг/дл (ммоль/л)	>150 (1,69)
Холестерин ЛПВЩ, мг/дл (ммоль/л)	Чоловіки <40 (1,04); жінки <50 (1,29)
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	>130/85
Рівень глюкози натще, мг/дл (ммоль/л)	>110 (>6,1)

Примітка: ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності.

Таблиця 2. Критерії МС згідно рекомендацій ВООЗ

Критерій	Значення показника
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	>160/90
Ожиріння – ІМТ, кг/м ²	>30
Абдоминальне ожиріння – ОТ/ОС	Чоловіки >0,90; жінки >0,85
Дисліпідемія – тригліцериди, ммоль/л	1,7
Порушення вуглеводного обміну	Порушення толерантності до глюкози, інсулінонезалежний ЦД
Мікроальбумінурія, мкг/хв	>20

Таблиця 3. Критерії МС згідно рекомендацій Американської асоціації клінічних ендокринологів

Критерій	Значення показника
Надмірна вага/ ІМТ, кг/м ²	>25
Підвищення рівня тригліцеридів, мг/дл (ммоль/л)	>150 (1,7)
Холестерин ЛПВЩ, мг/дл (ммоль/л)	< 50 (1,29)
Артеріальна гіпертензія – АТ, мм рт. ст.	>130/85
Рівень глюкози через 2 год після навантаження, мг/дл	>140
Рівень глюкози натще, мг/дл (ммоль/л)	>110-126 (>6,1)
Додаткові фактори ризику	Сімейний анамнез, інсулінонезалежний ЦД, артеріальна гіпертензія, ССЗ, синдром полікістозу яєчників, гіподинамія, похилий вік

Примітка: ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності.

є найбільш адаптованими до клінічної практики (табл. 1).

Критерії ВООЗ, крім того, враховують наявність інсулінорезистентності, однак використання цього показника у клінічній практиці є обмеженим через необхідність дорогого й тривалого дослідження стану вуглеводного обміну (табл. 2).

Діагностичні критерії Американської асоціації клінічних ендокринологів поєднують у собі критерії діагностики МС ВООЗ та експертів Національного інституту здоров'я США (табл. 3).

Ожиріння під час вагітності є чинником ризику народження дітей як із дефіцитом маси тіла, так і з патологічно надмірною вагою, що, в свою чергу, підвищує ризик розвитку метаболічних порушень у даної групи дітей протягом життя [14, 15].

За даними досліджень американських авторів, ожиріння відзначається у 20% жінок на момент вагітності й загалом діагностується у 30% жінок репродуктивного віку.

Діагностичним критерієм ожиріння під час вагітності є величина ІМТ >30 кг/м². Це підвищує ризик розвитку синдрому затримки росту плода, його макросомії, гестаційного ЦД, преєклампсії, синдрому раптової смерті плода [16]. Так, було виявлено, що ІМТ >30 кг/м² підвищує ризик розвитку преєклампсії у 2-3 рази, у той час як збільшення показника ІМТ на 5-7 кг/м² перед вагітністю подвоює ризик розвитку цього ускладнення. Є дані, які вказують на те, що наявність ожиріння під час вагітності підвищує ризик індукованих передчасних пологів, на відміну від дефіциту маси тіла, який асоційований із мимовільними передчасними пологами [17-19].

За результатами досліджень, наявність ожиріння підвищує ризик проведення операції кесаревого розтину в 2 рази. Слід зазначити, що ожиріння корелює з більш високим ризиком розвитку ряду післяопераційних ускладнень, таких як кровотеча, тромбоз глибоких вен, розвиток

інфекційних ускладнень. Водночас наявність ожиріння асоційована й з більш високим ризиком ускладнень при пологах [19], а під час вагітності вона підвищує ризик перинатальної смертності та розвитку патології плода. Також давно встановлено взаємозв'язок ожиріння з розвитком макросомії плода [20].

Ряд досліджень (Salihu H.M. et al., 2007, Stothard K.J. et al., 2009) показали що ожиріння підвищує ризик внутрішньоутробної загибелі плода в 5 разів, а також наявність кореляції між величиною ІМТ у матері та рівнем дитячої смертності [21]. Є дані, що вказують на взаємозв'язок ожиріння з розвитком ряду вроджених аномалій плода, таких як spina bifida, патологія серцево-судинної системи, омфалоцеле [22].

Наявність МС при вагітності зумовлює вплив метаболічних порушень на систему гемостазу. Фізіологічно під час вагітності спостерігається підвищення ризику тромбоемболічних ускладнень (за даними деяких авторів, у 4-5 разів) порівняно зі станом до вагітності. За результатами сучасних досліджень, МС асоційований із гіперкоагуляцією внаслідок підвищення активності плазматичної ланки гемостазу, зниження фібринолізу, виникнення ендотеліальної дисфункції, підвищення активності тромбоцитів [23, 24]. Ці порушення в системі коагуляції і фібринолізу можуть бути додатковими факторами, що погіршують перебіг вагітності й підвищують ризик тромботичних ускладнень у пацієнток із МС [25].

Отже, МС є суттєвою проблемою для світової медицини, що зумовлено, з одного боку, постійним зростанням його поширеності в загальній популяції, а з іншого – високим ризиком виникнення ССУ. На сьогодні відомо, що ожиріння як один із діагностичних критеріїв МС асоційоване з розвитком цілого ряду гестаційних ускладнень, таких як затримка росту й макросомія плода, гестаційний ЦД, преєклампсія, синдром раптової смерті плода тощо. Негативний вплив МС у вагітних визначається також порушеннями системи гемостазу й підвищенням ризику тромбоемболічних ускладнень.

Література

- Gami A.S., Witt B.J., Howard O.E. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol. 2007;49:403-14.
- Moebus S., Stang A. The metabolic syndrome - a controversial diagnostic concept. Herz. 2007;32(7):529-40.
- Romero-Corral A., Montori V.M., Somers V.K. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease:

A systematic review of cohort studies. Lancet. 2006;368:666-78.

- Schols A.M.W.J., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A. et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 2005;82(1):53-9.
- Carnethon M.R., De Chavez P.J.D., Biggs M.L. et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. JAMA. 2012;308(6):581-90.
- Anger S.O., Albertsson P., Karason K. et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. Eur Heart J. 2013;34(5):345-53.
- Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol. 2009;53(21):1925-32.
- Dalamaga M. Obesity, insulin resistance, adipocytokines and breast cancer: New biomarkers and attractive therapeutic targets. World J Exp Med. 2013;3(3):34-42.
- Roytberg G.E., Dorosh Zh.V., Kurushkina O.V. Metabolic syndrome and fat distribution: common ground and contradictory relationship. Preventive Medicine. 2010, 13(1):22-25.
- Schnabel R., Messow C.M., Lubos E. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. JAMA. 2009;302:345-56.
- Wang Y., Rimm E.B., Stampfer M.J. et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. Am J Clin Nutr. 2005;81(3):555-63.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Interheart Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet. 2005;366:1640-9.
- 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) Russ J Cardiol. 2014, 1(105):5-95.
- Gluckman P.D., Hanson M.A., Cooper C., Thornburn K.L. Effect of in utero and early life conditions on adult health and disease. N Engl J Med. 2008; 359(1):61-73.
- Lakshmy R. Metabolic syndrome: Role of maternal undernutrition and fetal programming. Rev Endocr Metab Disord. 2013 Sep;14(3):229-40.
- Kristensen J., Vestergaard M., Wisborg K., Kesmodel U., Secher N.J. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. BJOG. 2005; 112(4):403-408.
- Bhattacharya S., Campbell D.M., Liston W.A. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. BMC Public Health. 2007;24:168.
- Meenakshi, Srivastava R., Sharma N.R., Kushwaha K.P., Aditya V. Obstetric Behavior and Pregnancy Outcome in Overweight and Obese Women. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. 2012; 62(3):276-280.
- Nohr E.A., Vaeth M., Bech B.H., Henriksen T.B., Cnattingius S., Olsen J. Maternal obesity and neonatal mortality according to subtypes of preterm birth. Obstet Gynecol. 2007;110(5):1083-1090.
- Yogev Y., Catalano P.M. Pregnancy and Obesity. Obstet Gynecol Clin N Am. 2009; 36:285300.
- Salihu H.M., Dunlop A., Hedayatzadeh M. Extreme obesity and risk of stillbirth among black and white gravidas. Obstet Gynecol. 2007;110:552-557 41.
- Yu C.K., Teoh T.G., Robinson S. Obesity in pregnancy BJOG. 2006;113:1117-1125.
- Despre's J.P., Lemieux I., Bergeron J., Pibarot P., Mathieu P., Larose E., Rode's-Cabau J., Bertrand O.F., Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008;28:1039-1049.
- Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. Thrombosis Research. 2008; 122:727-735.
- Jacobsen A.F., Skjeldstad F.E., Sandset P.M. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium - a register-based casecontrol study. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:231-237.

Цефтазидим, цефепим: антибактериальная активность и клиническая эффективность в акушерстве и гинекологии

Генитальные инфекции, к которым относится весь спектр воспалительных заболеваний репродуктивного тракта, являются наиболее частой причиной обращения женщин за помощью к гинекологу. Это эндометрит, сальпингит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит. В связи с большим разнообразием возбудителей, вызывающих воспалительные процессы в женских половых органах, выбор эффективного антибиотика имеет решающее значение.

Для воспалительных заболеваний мочеполовой системы характерна полимикробная этиология с преобладанием условно-патогенной микрофлоры, входящей в состав нормальной микрофлоры влагалища и возбудителей, передающихся половым путем. Схемы антибактериальной терапии инфекционных заболеваний в акушерской и гинекологической практике должны эмпирически обеспечивать элиминацию широкого спектра микроорганизмов: гонококков, хламидий, неспорообразующих анаэробов, грамположительных кокков, энтеробактерий.

Особенностями современного акушерства и гинекологии являются изменение контингента беременных и рожениц (увеличение числа женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией, использующих ЭКО и гормональную терапию), высокая частота кесарева сечения, широкое использование с профилактической и лечебной целью антибактериальных препаратов, приводящее к формированию в стационарах антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [9, 10].

При выборе антибиотика отдаются предпочтение препаратам, которые создают высокие бактерицидные концентрации в месте воспаления, обладают щадящим воздействием на микрофлору кишечника и влагалища, а также периодом полувыведения, обеспечивающим минимальную кратность введения. Нарушение нормальной микрофлоры влагалища при антибиотикотерапии способствует колонизации влагалища энтеробактериями и грибами, что усугубляет течение основного заболевания.

Высокая эффективность цефалоспоринов III поколения предполагает их использование в терапии тяжелых инфекций половых путей, септицемии, бактериемии, для профилактики инфекционных осложнений после хирургических вмешательств. Так, при исследовании эффективности цефтазида, антибиотика цефалоспоринового ряда III поколения, который нарушает биосинтез клеточной оболочки бактерий, были получены следующие результаты.

После однократного капельного введения 1 г в течение 30-60 мин абсорбция и проникновение цефтазида в ткани полости малого таза были высокими. Максимальный уровень (76,4 мкг/мл) был достигнут в сыворотке маточной артерии через 8 мин после введения. При этом максимальные концентрации варьировали от 46,8 до 62,1 мкг/г через 20 мин после введения, а терапевтическая концентрация лекарственного препарата составила 2,1 и 7,7 мкг/г через 5 ч и 40 мин после введения соответственно. Кривые концентрации в тканях соответствовали уровням сыворотки. Концентрации в экссудате забрюшинного пространства определяли после внутривенной капельной инфузии 1 г. Пиковые уровни варьировали от 26 до 32 мкг/мл после 30 мин введения, а уровень 8,53 мкг/мл сохранялся даже через 6 ч. Хороший результат применения суточной дозировки 2-4 г цефтазида наблюдался при таких гинекологических и акушерских заболеваниях, как внутриутробная инфекция, инфекция наружных половых органов, а также при пиелонефрите. Цефтазидим был эффективен в 13 из 14 случаев (коэффициент эффективности – 92,9%). Что касается побочных эффектов, то диспепсические расстройства, такие как дискомфорт в области желудка и рвота, наблюдались лишь в одном случае.

Клинический эффект и безопасность цефтазида в акушерстве и гинекологии были изучены в 7 случаях внутриутробных инфекций, в 8 случаях параметрита, в 1 случае абсцедирующего бартолинита и в 4 случаях внутрибрюшных инфекций. В общей сложности было проанализировано 20 случаев. Цефтазидим вводили в дозе 2 г/сут путем внутривенной капельной инфузии в течение 4-9 дней в зависимости от тяжести заболевания. Результаты показали эффективность цефтазида

в 13 из 20 случаев, и особенно при внутриутробных инфекциях, где он был эффективен во всех случаях. Эффективность была несколько ниже при параметрите и инфекции почек. В ходе лечения цефтазидимом не наблюдалось ни побочных реакций, ни патологических показателей лабораторных исследований.

Цефепим – цефалоспориновый антибиотик IV поколения. Механизм его действия заключается в ингибировании синтеза бактериальной оболочки клетки, из-за чего его относят к бактерицидным препаратам широкого спектра, охватывающим как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии. Он эффективно борется с такими патогенными микробами, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Enterobacteriaceae* с множественной лекарственной устойчивостью. В отличие от цефалоспоринов III поколения, он устойчив к плазмид- и хромосом-опосредованным β-лактамазам благодаря расширению своего антибактериального спектра. У цефепима низкое сродство к β-лактамазам, он менее чувствителен к гидролизу этими ферментами в сравнении с цефалоспорином других поколений и некоторыми другими β-лактамами антибиотиками. Цефепим проявляет более высокую стабильность к β-лактамазам типа SHV, вырабатываемым *Enterobacteriaceae*, и более высокую активность в отношении штаммов, продуцирующих эти ферменты, чем другие цефалоспорины (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон) [1-3].

К важнейшим свойствам цефепима относятся: широкий спектр антимикробной активности (в сравнении с препаратами предыдущих поколений), стабильность к β-лактамазам расширенного спектра, активность в отношении большинства грамотрицательных бактерий, хорошая проникаемость препарата в ткани, сохранение высоких концентраций на протяжении 12 ч, удобная дозировка, хорошая переносимость и отсутствие токсического эффекта, доказанная эффективность в сравнительных клинических исследованиях. Такие свойства цефепима объясняют его высокую клиническую эффективность как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антибактериальными препаратами для лечения тяжелых инфекций органов малого таза.

Цефепим успешно зарекомендовал себя в лечении различных акушерско-гинекологических инфекций, о чем свидетельствуют данные клинических исследований. При назначении цефепима по 1 г 2 р./сут в течение 3-10 дней 19 женщинам с генитальными инфекциями (10 – с внутриматочной инфекцией, 2 – с пельвиоперитонитом, 2 – с параметритом, 2 – с бартолиниевым абсцессом, 3 – с другими инфекциями), клинический эффект наблюдали во всех случаях, бактериологический – в 81% [4]. Клиническая эффективность цефепима при лечении 11 женщин с гинекологическими инфекциями (аднексит, пельвиоперитонит и пр.) составила 100%; элиминация – 8 из 11 выделенных штаммов микроорганизмов [5].

При анализе результатов 7 исследований, проводимых в Японии и охватывающих 69 пациенток с акушерско-гинекологической инфекцией, выявлено, что клинический эффект цефепима колеблется от 75 до 100%, составляя в среднем 93% [6].

Продолжительность применения антибиотика определяется характером и тяжестью заболевания. Неоправданно длительная антибиотикотерапия увеличивает частоту побочного действия препаратов (развития дисбактериоза, антибиотик-ассоциированной диареи) [11]. В большинстве случаев антибиотика могут быть отменены через 2-3 дня после нормализации температуры. Если в течение 48-72 ч после начала антибиотикотерапии отсутствует положительная динамика заболевания, следует решить вопрос о смене антибактериальных препаратов.

Эффективность и безопасность цефепима изучались в исследованиях, включавших пациентов, госпитализированных с осложненными интраабдоминальными инфекциями. Общее количество наблюдаемых составило 323 человека. Все они принимали участие в проспективном рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании, сравнивающим эффективность комбинации цефепима (2 г каждые 12 ч) с внутривенным введением метронидазола (500 мг каждые 6 ч) (n=164) и имипенема/циластатина (500 мг каждые 6 ч) (n=159) при максимальной длительности лечения 14 дней. Результаты исследования показали, что уровень клинического излечения в группе «цефепим + метронидазол» был значительно выше (88%), чем у пациентов, получавших имипенем/циластатин (76%) (p=0,02). Эрадикация патогенов была отмечена у большего (p=0,01) количества пациентов, получавших цефепим в сочетании с метронидазолом (89%), нежели в группе, получающей имипенем/циластатин (76%) [7].

Комбинация антибактериальных препаратов показана при лечении заболеваний полимикробной этиологии с целью снижения развития антибиотикорезистентности некоторых видов бактерий, для уменьшения дозы используемых препаратов и их побочного действия. Однако следует учитывать, что комбинированная терапия, как правило, менее выгодна экономически, чем монотерапия.

Препаратами выбора для проведения периперитонеальной антибиотикопрофилактики также являются цефалоспорины III поколения. Она проводится при оперативных вмешательствах с лапаротомическим, лапароскопическим и трансвагинальным доступами, при кесаревом сечении, медицинских абортах. Заключается она во введении одной терапевтической дозы антибактериального препарата широкого спектра действия внутривенно за 30 мин до начала операции или после пережатия пуповины при кесаревом сечении. В случае необходимости (экстренные оперативные вмешательства у необследованных пациенток, кесарево сечение после длительного безводного периода) введение антибиотика повторяют внутримышечно через 8 и 16 ч после первого введения.

Таким образом, цефтазидим и цефепим являются высокоэффективными антимикробными препаратами широкого спектра действия, которые вызывают минимальное количество побочных эффектов, что позволяет рекомендовать их для лечения различного рода инфекционных заболеваний органов малого таза. Эти антибиотики демонстрируют высокую клиническую эффективность даже в лечении тяжелых микст-инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Литература

1. Яковлев С.В. Цефепим – цефалоспориновый антибиотик IV поколения // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 7. – С. 32-37.
2. Barradell L.B., Bryson H.M. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // Drugs. – 1994. – Vol. 47. – P. 471-505.
3. Jones R.N. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients // Am. J. Med. – 1996. – Vol. 100, Suppl. 6A. – P. 3-12.
4. Cho N., Fukunaga K., Kunii K. et al. Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies on cefepime in obstetrics and gynecology // Chemotherapy Tokyo. – 1991. – Vol. 39, Suppl. 2. – P. 342-349.
5. Kitagawa M., Ochiai K., Sekine T. et al. Clinical study of cefepime for infection of female genital organs // Ibid. – P. 544-546.
6. Chemotherapy Tokyo. – 1991. – Vol. 39, Suppl. 2.
7. Endimiani A., Pelez F., Bonomo R.A. Cefepime: reappraisal in an era of increasing antimicrobial resistance. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008;6(6):805-824.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Изд-во НИИХ СГМА, 2007. – 384 с.
9. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология, 4-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
10. Kiser C., Nawab U., McKenna K., Aghai Z.H. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis // Pediatrics. – 2014. – Vol. 133(6). – P. 992-998.
11. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 13(4). – С. 322-334.

Подготовила Ирина Дука



З М І С Т

ГІНЕКОЛОГІЯ

Особенности коррекции йододефицита во время беременности и кормления грудью	3
Патогенетические особенности лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин М.В. Майоров, С.В. Ворошук, Е.А. Жуперкова, С.И. Жученко, О.Л. Черняк	8-9
Цефтазидим, цефепим: антибактериальная активность и клиническая эффективность в акушерстве и гинекологии	12
На прийомі – жінка зі спінальною травмою Ю.В. Давидова	19
Эффективность Vitex agnus castus у пациенток с предменструальным синдромом и предменструальным дисфорическим расстройством	20-21
Особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с различными типами и степенью ожирения Е.А. Сандакова, И.Г. Жуковская	24-25
Альтернативный подход к коррекции менопаузальных нарушений	26-27
Міждисциплінарний консенсус Швейцарії щодо ведення пацієнток із передменструальними розладами	28-30
Менеджмент преждевременной яичниковой недостаточности Н.В. Косей	31-32
Вагинальный кандидоз: особенности терапии на современном этапе О.В. Грищенко	33
Острая боль в животе у небеременных женщин: гинекологические причины	39-41

АКУШЕРСТВО

Профилактика недостатка кальция и витамина D: от прекоцепционной профилактики до интеркоцепционного подхода Ю.В. Давидова	5-7
Эффективность препаратов прогестерона в лечении угрожающего выкидыша С.-с. Ван, Ц. Ло, В. Бай	15-18
Прием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в период беременности: Систематизированный обзор Кокрановской базы данных (2018)	22-23
Осложнения интенсивной терапии массивного акушерского кровотечения Р.А. Ткаченко	42-43

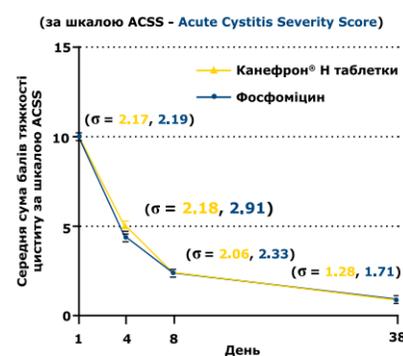
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Метаболічний синдром: сучасні підходи та небезпека у вагітних Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська	10-11
ДНК-тест на происхождение: медицинский или познавательный-развлекательный анализ? А.А. Мельник	35-37
Фосфомицин как антибиотик выбора при неосложненных инфекциях мочевой системы у пациенток женского пола А.Р. Хаваджа, Ф.Б. Хан и др.	38

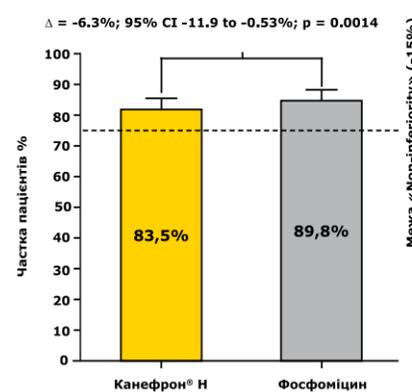


Нове дослідження III фази:
Канефрон® Н як монотерапія
в лікуванні гострих
неускладнених циститів

Результати клінічного дослідження*:
Канефрон® Н за ефективністю порівняний
з лікуванням антибіотиками



Канефрон® Н зменшує симптоми неускладненого циститу так само, як і антибіотик*



83,5% пацієнтів в групі Канефрон® Н та 89,8% пацієнтів в групі фосфоміцину не отримували додаткову антибіотикотерапію — Канефрон® Н не поступається фосфоміцину

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

Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. **Крплі оральні:** 100 г крпель 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. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення.

Протипоказання. Падивлена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Крплі 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.

*Wagenlehner et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину триметамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатодозове дослідження неменшої ефективності фази III Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Epub 2018 вер.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н крплі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина).

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

Йодомарин[®]
капсули йодид

Йодомарин[®] 200
Капсули йодид

Йодомарин[®] 100
Капсули йодид

ІОД, ЩО ПОТРИБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!

ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності;
- у період годування груддю;
- у дорослих та дітей.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН[®] 100 (IODOMARIN[®] 100), ЙОДОМАРИН[®] 200 (IODOMARIN[®] 200).

Склад: 1 таблетка 100 містить капсулу йодиду 131 мкг, що відповідає йоду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить капсулу йодиду 262 мкг, що відповідає йоду 200 мкг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, маннозу карбонат основний, желатин, натрію крохмалогліколат (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, маннозу стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододифіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози у немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до якоїсь речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу та інші. **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у новонароджених та дітей небажані ефекти, як правило, не спостерігаються. Повний перелік побічних реакцій з боку ниркової, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин[®] 100, Йодомарин[®] 200. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН[®] 100 від 30.11.2018 №2237, ПІ КМДА/0156/01/01, ЙОДОМАРИН[®] 200 від 06.03.2018 № 450, ПІТ № 0A/0156/01/02. **Виробник.** BERLIN-CHEMIE AG, Темпельгоффер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина.

* Для миттєвого ідентифікації регіону. ** Згідно даних розробки аудиту Системи дослідження ринку «Фармакозорер» з продажу усіх препаратів групи АТХ код Н03С за період 2018 р. Регіональній біофармацевтичному лікарського засобу. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією лікарського засобу Йодомарин[®] 100 та Йодомарин[®] 200 та проконсультуйтеся з лікарем.

UA_№_04-2018_V1_Реч. Зміщено до друку 30.01.2019 р.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГМБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ
ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

АНОНС

Міжнародний симпозиум «Теорія та практика репродукції людини» – 2019

Шановні колеги!

Запрошуємо вас до участі в роботі щорічного Міжнародного симпозиуму Української асоціації репродуктивної медицини «Теорія та практика репродукції людини». Форум проходитиме з **31 травня по 2 червня 2019 року** у туристичному комплексі «Буковель» за адресою: Івано-Франківська область, Яремчанський район, с. Поляниця, вул. Щивки, 220, готель «Редіссон Блу Резорт Буковель».

Симпозиум внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів і науково-практичних конференцій на 2019 рік, затвердженого МОЗ та НАМН України.

Контактна інформація для реєстрації:
Ольга Лисюченко
e-mail: uarm2019@colo-gistics.com | event@colo-gistics.com
тел.: + 38 (093) 771 86 37, +38 (044) 377 57 79.

Реєстрація онлайн, бронювання номерів у готелі:
Анастасія Бондаренко
e-mail: uarm2019@colo-gistics.com
тел.: + 38 (066) 935 12 13, + 38 (066) 707 10 47, +38 (044) 377 57 79.

Замовлення трансферів:
Владислав Гоменюк
uarm2019@colo-gistics.com
+ 38 (099) 7116281, +38 (044) 3775779

Загальні питання симпозиуму та реєстрації, співпраця з компаніями:
Ірина Бурун:
uarm2019@colo-gistics.com | info@colo-gistics.com
+ 38 (066) 7071047, + 38 (066) 9351213, +38 (044) 3775779

Участь у виставці
Ірина Бабенчук, Ірина Бурун
babenchuk69@gmail.com | info@colo-gistics.com
+38 (050) 6000591, +38 (066) 70710476

Більш детальна інформація – на сайті: www.uarm.org.ua/news-uk/conference-uk.html.

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. Венцівський, 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. Феценко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фізіотерії 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** Свідоцтво КВ № 17674-6524Р від 04.04.2011 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова** Передплатний індекс 89326

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція (044) 363-40-22
Відділ маркетингу (044) 364-40-27
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-29

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69» 04070, м.Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11

Підписано до друку 26 квітня 2019 р.
Замовлення № 0000105.
Наклад 15 000 прим.

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.

С.-с. Ван¹, Ц. Ло², В. Бай¹, ¹ Кафедра акушерства и гинекологии Столичного медицинского университета, клиника Шиджитан, г. Пекин.² Главная Государственная лаборатория молекулярной вакцинологии и молекулярной диагностики, Школа общественного здравоохранения, Университет Сямынь, г. Сямынь, Китай

Эффективность препаратов прогестерона в лечении угрожающего выкидыша

Самопроизвольный аборт является распространенным осложнением беременности, которое встречается в 15-20% случаев всех клинически подтвержденных беременностей [1] и может сопровождаться серьезными физическими и психологическими последствиями. Как правило, половина беременностей с угрозой аборта заканчивается выкидышем, что оказывает большое психологическое влияние на женщин и их семьи [2]. В качестве стандартного препарата при лечении угрозы невынашивания в течение многих лет использовался прогестерон [4].

Угроза прерывания беременности манифестирует вагинальным кровотечением с абдоминальной болью или без нее при наличии закрытой шейки матки и жизнеспособного плода внутри полости матки. В физиологических исследованиях было показано, что прогестерон играет важную роль в процессах репродукции – начиная с предимплантационного этапа и в течение всей беременности: способствует трансформации и децидуализации эндометрия, регулирует инвазию ворсин трофобласта, контролирует сократительную активность матки, защищает полуаллогенный плод от иммунной системы матери и т. д. [3]. Поэтому прогестерон использовался в качестве стандартного лечения при угрозе невынашивания в течение последних десятилетий [4].

Эффективность прогестерона в лечении угрожающего аборта изучалась в ходе многочисленных клинических исследований, однако результаты их были неоднозначными. Такая ситуация существенно влияет на выбор тактики лечения пациенток с угрозой выкидыша, что в результате может привести к необратимым последствиям. Лучшее понимание этой проблемы может иметь важное значение для системы здравоохранения в целом и клинических исходов, поскольку терапия прогестероном позволила бы снизить количество потерь беременности при лечении угрожающих выкидышей.

С учетом недавно появившихся доказательств нашей целью было оценить эффективность прогестерона при угрозе прерывания беременности путем проведения метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Методы

Методы отбора статей, аналитических данных, отчетов по результатам метаанализов были первоначально определены на основании положений, указанных в рекомендациях «Предпочтительные пункты отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA) [5].

Метаанализ был проведен двумя исследователями (X.-x. Wang и Q. Luo) в соответствии с протоколом, рекомендованным для систематических обзоров [5]. Мы провели систематический поиск в базах данных PubMed, Embase, Кокрановской библиотеки и Web of Science, используя комбинацию из Медицинской предметной рубрики терминов, заголовков или абстрактов, в соответствии со следующими поисковыми запросами: «аборт, угроза», «аборты, угроза», «угрожающий аборт», «угрожающие аборты», «осложнения беременности», «аборт спонтанный», «аборт», «выкидыш», «прогестерон», «прегнандиол», «17-ОНРС»,

«17 α -гидроксипрогестерона капроат», «17 β », «17 α -гидроксипрогестерон» и «гестагены» – с января 1980-го по июнь 2017 года. Во избежание упущений дополнительно использовали поиск вручную в перечне всех статей и более ранних обзоров по данной тематике.

В процессе отбора публикаций руководствовались следующими критериями включения:

(i) – РКИ, оценивающие эффективность прогестерона в лечении угрозы выкидыша в сравнении с плацебо или отсутствием лечения;

(ii) – беременные женщины, перенесшие угрозу выкидыша и симптомы угрожающего аборта, в зависимости от дизайна исследования и сроком гестации меньше 28 недель;

(iii) – без ограничений относительно типа прогестерона, включая микронизированный прогестерон и синтезированные гестагены, без учета пути введения, длительности и дозы (исключая профилактический прием прогестерона при привычном невынашивании или проведении ЭКО);

(iv) – первичным исходом был выкидыш, вторичным – преждевременные роды, уменьшение боли и другие задокументированные результаты;

(v) – не было языковых или географических ограничений.

Два автора (X.-x. Wang и Q. Luo) независимо друг от друга отобрали исследования, соответствующие критериям включения. Возникшие разногласия в выборе исследований были разрешены путем консенсуса и, при

необходимости, привлечения третьего лица. Оригинальные данные из каждого выбранного исследования были сгруппированы в таблицы, включая исходные характеристики пациенток (возраст, регион проживания, период наблюдения, срок гестации, наличие выкидыша в прошлом и их количество в каждой группе) и общую информацию об использовании прогестерона, включая дозу, тип и путь введения.

Перед извлечением данных первичный исход был определен как случай самопроизвольного аборта, установленный автором исследования. Если в исследовании фиксировали осложнения беременности, исход беременности, состояние новорожденного и другие особые случаи, их также включали в таблицу анализа данных.

Мы оценивали качество исследований, используя Кокрановское руководство для систематических обзоров и вмешательств [6]. Для оценки риска системных ошибок были проанализированы семь доменов, включая генерацию случайной

Таблица. Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Автор и год исследования	Страна проведения исследования	Количество пациенток (вмешательство/контроль)	Критерии включения	Срок гестации	Вмешательство (лечение)	Контроль	Ослепление	Длительность лечения
Palaglaio 2004	Италия	50 (25/25)	Женщины с недостаточностью лютеиновой фазы в прошлом и симптомами угрожающего выкидыша (кровянистые выделения, сокращения матки и УЗ-признаки жизнеспособного плода)	Между 6-й и 12-й неделями	Прогестерон в дозе 90 мг интравагинально	Плацебо	Двойное слепое	До момента состоявшегося выкидыша или в течение 60 дней с момента включения в исследование
Boza 2016	Турция	150 (77/73)	Незначительное или умеренное вагинальное кровотечение	Менее 20 недель	Прогестерон (65% перорально, 26% внутримышечно и 9% интравагинально)	Отсутствие лечения	Нет информации	До момента состоявшегося выкидыша
Sondergaard 1985	Дания	42 (23/19)	Уровень прогестерона в сыворотке крови <33 нмоль	Первые 10 недель беременности	Прогестерон в дозе 200 мг 3 раза в сутки	Плацебо	Двойное слепое	До момента состоявшегося выкидыша
Yassaei 2014	Иран	60 (30/30)	Беременные с вагинальным кровотечением на сроке до 20 нед гестации	До 20 недель беременности	Прогестерон 400 мг интравагинально	Отсутствие лечения	Простое слепое	До момента состоявшегося выкидыша или до прекращения кровотечения в течение 1 недели
Omar 2005	Малайзия	154 (74/80)	Незначительное или умеренное вагинальное кровотечение	До 13 недель беременности	Дидрогестерон 40 мг одномоментно, затем по 10 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед	Отсутствие лечения	Открытое	До момента состоявшегося выкидыша или до 20-й недели гестации
El-Zibdeh 2009	Иордания	146 (86/60)	Незначительное или умеренное вагинальное кровотечение в первом триместре беременности	До 13 недель беременности	Дидрогестерон 10 мг 2 раза в сутки	Отсутствие лечения	Нет информации	До момента состоявшегося выкидыша
Pandian 2009	Малайзия	191 (96/95)	Вагинальное кровотечение	До 16-й недели беременности	Дидрогестерон 40 мг одномоментно, затем по 10 мг 2 раза в сутки	Отсутствие лечения	Простое слепое	До момента состоявшегося выкидыша или до конца 16-й недели гестации
Gerhard 1987	Германия	52 (26/26)	Вагинальное кровотечение	5-я и 11-я недели гестации	Прогестерон в дозе 25 мг интравагинально	Плацебо	Двойное слепое	До момента состоявшегося выкидыша

Продолжение на стр.16.

С.-с. Ван¹, Ц. Ло², В. Бай¹, ¹Кафедра акушерства и гинекологии Столичного медицинского университета, клиника Шиджитан, г. Пекин, ²Главная Государственная лаборатория молекулярной вакцинологии и молекулярной диагностики, Школа общественного здравоохранения, Университет Сямынь, г. Сямынь, Китай

Эффективность препаратов прогестерона в лечении угрожающего выкидыша

Продолжение. Начало на стр. 15.

последовательности, скрытое распределение, ослепление исследования (в отношении участников и персонала), ослепление оценки исходов, неполные данные по исходам, избирательное информирование и другие отклонения [5].

Анализ данных проведен с использованием программ STATA 12.0 и Менеджер ревью 5.3 (Северный Кокрановский центр, Кокрановское сообщество,

в том числе 286 дублирующихся. При прочтении названия и реферата статьи были предварительно отобраны 18 источников [2, 4, 7-22]. При детальном изучении полного текста 10 исследований были исключены [7-11, 13, 16, 17, 20, 21]. Для окончательного анализа были выбраны восемь рандомизированных исследований, включающих 845 беременных женщин с угрозой выкидыша [2, 4, 12, 14, 15, 18, 19, 22].

Результаты трех РКИ были опубликованы в Европейском регионе [15, 18, 19] и пяти РКИ – в Азиатском [2, 4, 14, 22]. Из восьми исследований три были двойными слепыми [15, 18, 19], два – простыми слепыми [2, 4,], одно было открытым [14] и в двух не было информации касательно ослепления [12, 22]. Три исследования включали плацебо-контролируемое лечение [15, 18, 19], а в пяти исследованиях лечение не проводилось [2, 4, 12, 14, 22].

Синтез результатов

Эффективность прогестерона

в лечении угрожающего выкидыша

В целом, в метаанализ было включено 845 женщин. Обобщенный анализ первичных исходов (например, случаев выкидыша) представлен на рис. 1. Статистическая гетерогенность среди

беременности (OR=0,49; 95% ДИ 0,33-0,75) в сравнении с микронизированным прогестероном (OR=0,69; 95% ДИ 0,40-1,19). Пероральное применение препарата ассоциировалось с меньшим риском спонтанного аборта (OR=0,55; 95% ДИ 0,38-0,79) в сравнении с интравагинальным использованием (OR=0,58; 95% ДИ 0,28-1,12). Были отмечены интересные результаты при проведении анализа в подгруппе участниц из различных географических регионов.

Применение прогестерона, как микронизированного, так и дидрогестерона достоверно снижало частоту самопроизвольного аборта в Азиатском регионе (OR=0,62; 95% ДИ 0,45-0,85) в сравнении с Европейским (OR=0,75; 95% ДИ 0,37-1,50). При применении микронизированного прогестерона в лечении беременных с угрожающим абортom (в странах Азиатского и Европейского регионов) терапевтический эффект не отмечался (OR=0,62; 95% ДИ 0,45-0,85). Дальнейший анализ результатов показал, что в Европейском регионе не отмечено значимого эффекта ни при пероральном (OR=0,85; 95% ДИ 0,37-1,94), ни при интравагинальном (OR=0,55; 95% ДИ 0,15-2,07) применении микронизированного прогестерона.

В странах Азиатского региона микронизированный прогестерон также не имел эффекта при интравагинальном введении. Однако прием дидрогестерона сопровождался выраженным положительным эффектом (OR=0,49; 95% ДИ 0,33-0,75) по сравнению с плацебо, что также подтверждает наши вышеизложенные выводы о том, что в общем эффект дидрогестерона в лечении угрожающего аборта превосходит таковой микронизированного прогестерона.

Предвзятость публикаций

Визуальная оценка, ранговый корреляционный тест Бегга и регрессионный анализ Эггера не выявили доказательств в пользу предвзятости публикаций среди исследований по применению прогестерона при угрожающем аборте (Бегг, P=0,902; Эггер, P=0,924).

Обсуждение

Угроза выкидыша – достаточно распространенная патология беременности, которая легко диагностируется, но лечение которой является сложной задачей. В течение более чем полувека мы применяли прогестерон и гестагены для лечения угрожающего аборта, не имея сильных доказательств, оправдывающих их применение. В различных метаанализах, изучавших эффективность прогестерона при угрозе выкидыша, были представлены противоречивые результаты. Так, в Кокрановском метаанализе 2011 года [23], включавшем четыре исследования, было показано, что назначение прогестерона при угрозе невынашивания снижает риск потери беременности на 47%. Однако в выводах Кокрановского метаанализа 2013 года [24] отмечалась неэффективность прогестерона, когда объект исследования расширялся и включал в себя беременных с выкидышем. Чтобы выяснить, значима ли роль прогестерона в лечении угрожающего выкидыша, мы провели этот обновленный метаанализ.

В него были включены 8 РКИ, отличных от предыдущих метаанализов

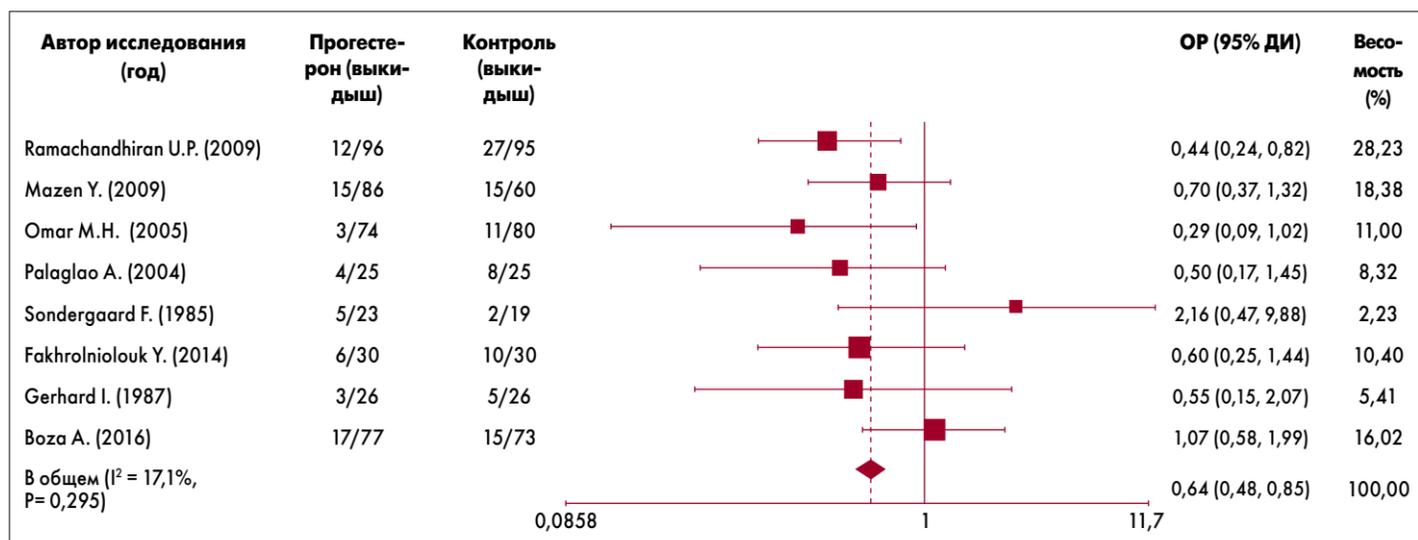


Рис. 1. Назначение прогестерона снижает риск выкидыша. Результаты метаанализа исследований (модель со случайными эффектами), в которых сравнивали исходы в группах, получавших/не получавших прогестерон

2014) [6]. В связи с включением РКИ были использованы анализ модели случайных эффектов и статистический метод Мантеля – Хенцеля. Статистическая гетерогенность между исследованиями оценивалась путем определения I² (Higgins JPT., 2011). Сводные данные были представлены как относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимым считалось значение P<0,05. Отчет по метаанализу был представлен в соответствии с положениями PRISMA [5].

Результаты

В соответствии с заданными поисковыми запросами в общей сложности было найдено 1113 исследований,

Характеристика исследований

В таблице представлены данные по включению, исключению и проводимым вмешательствам для каждого анализируемого исследования, а также исходные данные беременных женщин, включенных в исследование. Участницы четырех исследований получали лечение микронизированным прогестероном [2, 15, 18, 19]. В трех исследованиях беременным назначали дидрогестерон [4, 14]. В одном исследовании пациентки получали дидрогестерон и микронизированный прогестерон [22]. В двух исследованиях препарат применялся интравагинально [2, 18], в пяти – перорально [2, 4, 12, 14, 19] и в одном – перорально и интравагинально [22].

исследований была низкой (I²=17%), что свидетельствует о том, что наши данные являются приемлемыми для метаанализа. Обобщенные данные восьми исследований показали, что у беременных с угрозой выкидыша, которых рандомизировали в группу приема прогестерона, риск потери беременности был меньшим (OR=0,64; 95% ДИ 0,48-0,85) в сравнении с теми, кто получал плацебо или не получал лечения.

Анализ по подгруппам

В целях получения более точных результатов мы провели более детальный анализ по отдельным подгруппам (рис. 2). Прием дидрогестерона сопровождался меньшим риском потери

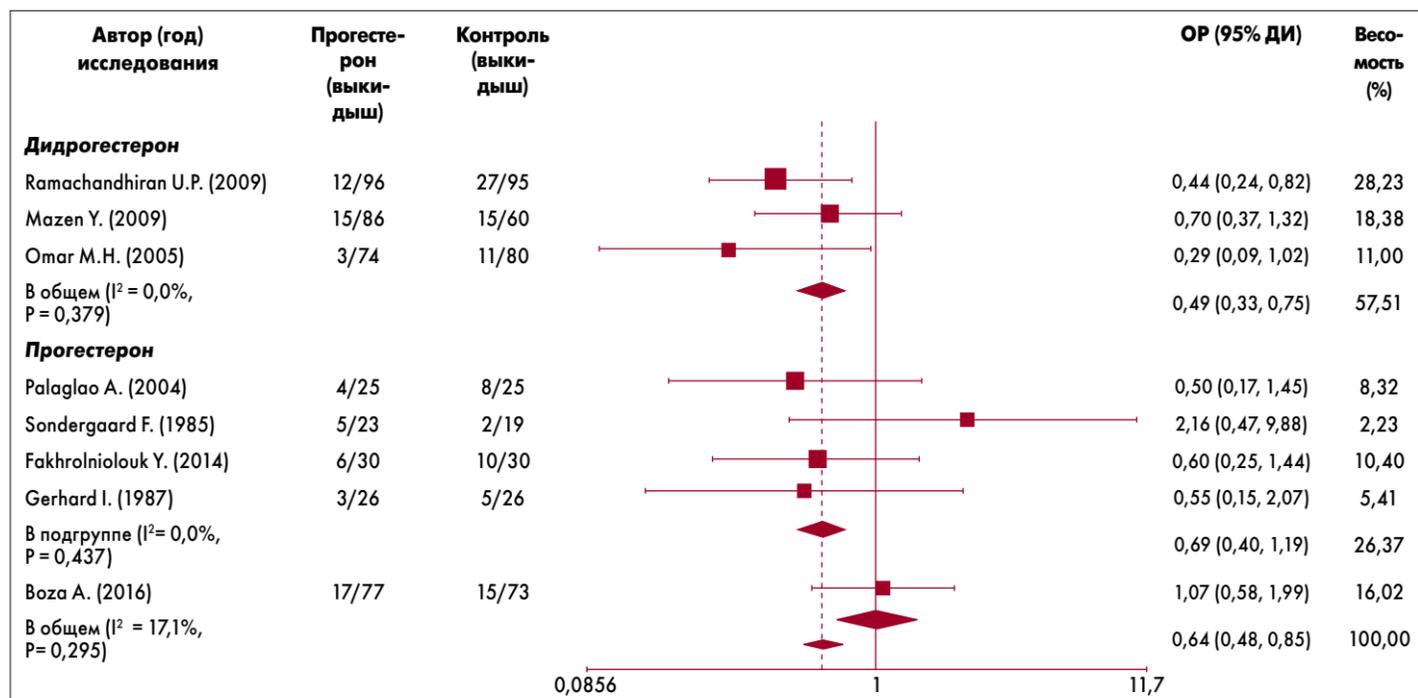


Рис. 2. Анализ по подгруппам: сравнительная эффективность дидрогестерона и микронизированного прогестерона в лечении угрожающего выкидыша;

Продолжение на стр. 18.

Дуфастон®

дидрогестерон

БУДУЩЕЕ СТАНДАРТОВ В ПОДДЕРЖКЕ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ ПРИ ВРТ^{1,2}

Дуфастон® повышал частоту наступления беременности[§] и живорождения* и живорождения*

в сравнении с микронизированным прогестероном[§]

№1
БРЕНД В МИРЕ
для терапии прогестероновой недостаточности⁴



§ подтвержденную на 12 нед беременности
*на 4,7% и 4,9% соответственно в исследовании наименьшей эффективности
ЛФ- лютеиновая фаза; ВРТ- вспомогательные репродуктивные технологии

Краткая информация о препарате Дуфастон®.

Регистрационное удостоверение МЗ Украины: UA/3074/01/01 от 16.08.2017, действительно бессрочно. **Состав.** 1 таблетка содержит 10 мг дидрогестерона. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания.** Нерегулярные менструальные циклы; эндометриоз; дисменорея; бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью; поддержка лютеиновой фазы при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); угрожающий и привычный выкидыш, связанный с прогестероновой недостаточностью. Дуфастон® можно применять как циклическое дополнение к терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой: для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы; при дисфункциональных маточных кровотечениях; при вторичной аменорее. **Противопоказания.** Недиагностированное вагинальное кровотечение; имеющиеся серьезные заболевания печени или наличие серьезных заболеваний печени в прошлом, в случае, если показатели функции печени не нормализовались; следует учитывать противопоказания для эстрогенов, при их применении в сочетании с прогестагенами, такими как дидрогестерон; установленная повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата; установленные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования (например менингиома). Лечение с целью поддержки лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) следует прекратить, если диагностирован аборт/выкидыш. **Способ применения и дозы.** **Нерегулярные менструальные циклы.** Длина цикла 28 дней может быть достигнута путем назначения 1 таблетки Дуфастон® в сутки с 11-го по 25-й день цикла. **Эндометриоз.** От 1 до 3 таблеток Дуфастон® в сутки с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно в течение всего цикла. Дозы, кратные 10 мг в сутки, следует распределить равномерно в течение суток. Рекомендуется назначить высшую дозу на начальном этапе лечения. **Дисменорея.** От 1 до 2 таблеток Дуфастон® в сутки с 5-го по 25-й день цикла. Дозы, кратные 10 мг в сутки, следует распределить равномерно в течение суток. Рекомендуется назначить высшую дозу на начальном этапе лечения. **Бесплодие, вызванное лютеиновой недостаточностью.** 1 таблетка Дуфастон® в сутки с 14-го по 25-й день цикла. Это лечение следует продолжить в течение минимум 6 последовательных циклов. Рекомендуется продолжить лечение в течение первых месяцев беременности в тех же дозах, как и для привычного аборта. **Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)** 1 таблетка Дуфастон® 3 раза в день (30 мг в сутки). Лечение начинают со дня забора ооцитов и продолжают в течение 10 недель, если беременность подтверждается. **Угроза аборта.** Начальная доза: 4 таблетки Дуфастон® сразу, затем по 1 таблетке Дуфастон® каждые 8 часов. Дозы, кратные 10 мг в сутки, следует равномерно распределить в течение суток. Рекомендуется назначить высшую дозу на начальном этапе лечения. Если симптомы не исчезают или вновь появляются во время лечения, дозу необходимо увеличить на 1 таблетку Дуфастон® каждые 8 часов. После того, как симптомы исчезают, эффективную дозу необходимо сохранять в течение одной недели, после чего ее можно постепенно уменьшать. Если симптомы появляются снова, лечение должно быть немедленно возобновлено с дозировкой, которая оказалась эффективной. **Привычный аборт.** Лечение необходимо начать до зачатия. 1 таблетка Дуфастон® в сутки до 20-й недели беременности, после чего можно постепенно снижать дозу. Если симптомы угрозы прерывания беременности появляются во время лечения, лечение следует продолжить, как это описано в случае угрозы аборта. **Дисфункциональные маточные кровотечения.** 2 таблетки Дуфастон® в сутки в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном. Через несколько дней после окончания такого лечения появится кровотечение отмены. С целью профилактики кровотечения Дуфастон® назначать по 1 таблетке в сутки с 11-го по 25-й день цикла. В случае кистозной геморрагической метропатии назначать 1 таблетку Дуфастон® в сутки с 11-го по 25-й день цикла. В некоторых случаях может оказаться необходимым назначение эстрогена в течение первой половины цикла. Через несколько дней после прекращения такого лечения появится кровотечение отмены. Такое лечение следует продолжить в течение нескольких циклов. **Вторичная аменорея.** Для лечения одновременно необходимо назначить эстроген. Эстроген назначить с 1-го по 25-й день цикла, с 11-го по 25-й день в сочетании с 1 таблеткой Дуфастон® в сутки. Для создания предположения для последующих циклов терапии начинать на 5-й день после начала кровотечения путем назначения эстрогенов (с 5-го по 25-й день). Дуфастон® 10 мг назначать с 11-го по 25-й день. **Для предупреждения гиперплазии эндометрия в период менопаузы.** В течение каждого 28-дневного цикла терапии эстрогенами принимать только эстроген в течение первых 14 дней, и в течение последующих 14 дней принимать 1 или 2 таблетки, содержащие 10 мг дидрогестерона, дополнительно к терапии эстрогенами. В случае дозирования 10 мг дидрогестерона 2 раза в сутки прием таблеток следует распределить в течение суток. Кровотечение отмены обычно возникает при применении дидрогестерона. **Побочные реакции.** При применении дидрогестерона в клинических исследованиях по показаниям без лечения эстрогенами чаще всего сообщалось о следующих побочных реакциях: мигрень/головная боль, тошнота, менструальные расстройства и боль/чувствительность молочных желез*. *Полный перечень побочных реакций представлен в инструкции для медицинского применения лекарственного средства Дуфастон® от 20.09.2017. **Применение в период беременности или кормления грудью.** Дидрогестерон можно применять в период беременности по четким показаниям. Не следует принимать Дуфастон® в период кормления грудью. **Дети.** Из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности применения Дуфастон® детям не рекомендуется назначать препарат этой категории пациентов. **Особенности применения.** В случае привычного или угрожающего аборта необходимо определить и проверить в период лечения жизнеспособность плода, чтобы убедиться, что беременность продолжается и эмбрион живой. Если любое из указанных ниже нарушений возникает впервые или ухудшается во время применения препарата, должен быть рассмотрен вопрос о прекращении лечения: чрезвычайно сильная головная боль, мигрень или симптомы, которые могут указывать на ишемию головного мозга; значительное повышение артериального давления; возникновение венозной тромбоземболии. **Упаковка.** По 14, или 20, или 28 таблеток в блистере; по 1 блистеру в картонной коробке. **Категория отпуска.** По рецепту. Полная информация о препарате находится в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Дуфастон® от 20.09.2017.

Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

1. Griesinger G., Fertility and Sterility® Vol. 109, No. 5, May 2018, 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Дуфастон®, 3. H. Tournaye H., Hum Reprod 2017; 32 (5): 1019-1027, 4. Internal calculations by Abbott based on IQVIA Database, Analytics Link MAT12 2017.

**Женщина
ПРЕЖДЕ ВСЕГО**

За дополнительной информацией Вы можете обратиться в представительство компании «Абботт Лабораториз ГмБх» в Украине: 01010, Киев, ул.Московская 32/2, 7 этаж, тел. +380444986080, факс: +380444986081

Abbott
UADUSTO180177

С.-с. Ван¹, Ц. Ло², В. Бай¹, ¹Кафедра акушерства и гинекологии Столичного медицинского университета, клиника Шиджитан, г. Пекин, ²Главная Государственная лаборатория молекулярной вакцинологии и молекулярной диагностики, Школа общественного здравоохранения, Университет Сямынь, г. Сямынь, Китай

Эффективность препаратов прогестерона в лечении угрожающего выкидыша

Продолжение. Начало на стр. 15.

(большинство из них включали данные, опубликованные 60 лет назад) [23-25]. Это позволило оценить более новые исследования и данные, а также принять во внимание более надежные выводы об эффективности. Результаты продемонстрировали, что назначение прогестерона женщинам с угрозой выкидыша ассоциировалось с меньшим риском потери плода (ОР=0,64; 95% ДИ 0,48-0,85), что соотносится с предыдущим Кокрановским системным обзором, опубликованным в 2011 году (ОР=0,35; 95% ДИ 0,35-0,79) [23].

При нормальной беременности прогестерон стимулирует продукцию лимфоцитами прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ). Это предотвращает иммунологическую реакцию в отношении плода, изменяя цитокиновый баланс от Th1 в сторону преобладания Т-хелперов 2-го типа (Th2), что приводит к снижению активности естественных Т-киллеров и обеспечивает таким образом защитную иммуномодуляцию [26, 27].

Согласно результатам клинических исследований, включенных в метаанализ, прогестерон существенно снижал частоту выкидышей – на 36% в сравнении с контролем. Этот факт является достаточно серьезным основанием для назначения данного препарата в качестве эмпирического лечения при угрозе аборта.

В клинической практике обычно используют два типа препаратов прогестерона: микронизированный и дидрогестерон. В нашем анализе по подгруппам лечение дидрогестероном

сопровождалось достоверным снижением (ОР=0,49; 95% ДИ 0,33-0,75) частоты выкидышей в сравнении с микронизированным прогестероном (ОР=0,69; 95% ДИ 0,40-1,19). Механизм защитного действия дидрогестерона при невынашивании был доказан в исследованиях на мышах и у людей. В условиях эксперимента на мышах под действием дидрогестерона происходило повышение процентного содержания рецепторов натуральных киллеров (NK-1R⁺), в результате чего снижался уровень Th1 и увеличивалось содержание цитокинов Th2. В конечном итоге данные изменения сопровождалось протективным эффектом при угрозе невынашивания [28].

Исследование с участием 27 пациенток с угрозой выкидыша и 16 – со здоровой беременностью выявило, что дидрогестерон проявляет защитные эффекты: повышение уровня ПИБФ и увеличение продукции противовоспалительных цитокинов [29].

Влияние на процессы синтеза оксида азота – это другой возможный механизм действия дидрогестерона, повышающий выживаемость эмбриона. Под действием дидрогестерона, в дополнение к его токолитическому эффекту на миометрий, может улучшаться кровоток и насыщение кислородом [30, 31]. Эффективность дидрогестерона также была отмечена в предыдущем систематическом обзоре (ОР=0,47; 95% ДИ=0,31-0,7), и, таким образом, наши выводы подкрепили достоверность более ранних результатов [25].

Более того, анализ по подгруппам показал, что в странах Европейского

региона микронизированный прогестерон не эффективен при пероральном применении (ОР=0,85; 95% ДИ 0,37-1,94), так же как и при интравгинальном (ОР=0,55; 95% ДИ 0,15-2,07). Хотя только в одной статье в Азиатском регионе были представлены результаты лечения микронизированным прогестероном, авторы также склоняются к выводу о том, что он не оказывает значимого эффекта. Это может быть обусловлено особенностями процессов метаболизма микронизированного прогестерона, который мгновенно метаболизируется в печени и, как результат, характеризуется низкой биодоступностью.

Учитывая возможное влияние этнических факторов на действие препаратов, мы также провели анализ подгрупп в различных регионах. Применение обоих типов прогестерона (микронизированный и дидрогестерон) в странах Азиатского региона сопровождалось более низким риском (ОР=0,62; 95% ДИ 0,45-0,85), чем в Европейском регионе (ОР=0,75; 95% ДИ 0,37-1,50). Возможная причина этого, скорее всего, объясняется географическими различиями или этническим происхождением, что отражено в исследовании Schweikert et al. [32]. Авторы высказали предположение, что редко встречающийся аллель рецептора прогестерона может быть ассоциирован с повторными случаями невынашивания беременности, внося таким образом определенный вклад в мультифакторность данной патологии. Однако, учитывая, что во включенных в метаанализ исследованиях из Азиатского региона применяли в основном дидрогестерон, а в Европейском регионе выборка по применению микронизированного прогестерона была относительно малой, мы все еще не можем утверждать, что эффекты прогестерона имеют этнические различия, поскольку это требует большей выборки и мультицентровых исследований в будущем.

Ограничения нашего исследования соответствуют ограничениям включенных РКИ. В проведенном нами метаанализе только три включенных исследования были двойными слепыми [15, 18, 19], а остальные являлись либо простыми слепыми, либо без детализации метода, что обуславливало риск погрешности.

Как известно, возраст матери и срок гестации – важнейшие факторы, которые следует учитывать при проведении таких исследований. Неоднородность сравниваемых групп по этим показателям может быть причиной различного ответа на прогестерон. Хотя оба эти фактора учитывались в исследованиях, к сожалению, участницы не были разделены на соответствующие группы. Кроме того, при проведении поиска в базах данных нами обнаружены исследования, в которых применяли прогестерон или дидрогестерон, без каких-либо упоминаний о других гестагенах.

Результаты проведенного метаанализа позволяют сделать вывод о том, что применение препаратов прогестерона эффективно в лечении угрожающего выкидыша. При этом действие дидрогестерона превосходит микронизированный прогестерон. Однако остается до конца не выясненным вопрос о наличии связи между эффективностью прогестерона и расовой принадлежностью. Учитывая небольшое количество включенных РКИ и трудности, связанные с дизайном исследований по угрозе выкидыша, необходимо проведение дальнейших исследований с большим количеством участниц и исследовательских центров.

Список литературы находится в редакции.

Xiao-xue Wang, Qing Luo, Wen-pei Bai. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019

Печатается с сокращениями.



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

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

Репродуктивне
та соматичне
здоров'я жінок
з інвалідністю

Шановні читачі!

З огляду на численні звернення жінок з особливими потребами, включаючи осіб з інвалідністю, стосовно з'ясування певних питань щодо реалізації їхніх репродуктивних прав, ми започатковуємо рубрику, присвячену висвітленню саме таких проблемних питань – «Репродуктивне та соматичне здоров'я жінок з інвалідністю». Ми привертатимемо увагу до проблем, з якими найчастіше звертаються жінки з інвалідністю, зокрема зі спінальною травмою. У наступних випусках продовжимо розглядати нагальні питання щодо пацієнток, які мають особливі потреби внаслідок серцево-судинних захворювань, аутоімунної, онкологічної патології та інших проблем, що призводять до довгострокових фізичних, розумових, інтелектуальних або сенсорних порушень. Адаже у комплексі з різними іншими труднощами вони можуть перешкоджати повноцінній та ефективній участі в житті суспільства таких жінок на рівних умовах з іншими.

Ю.В. Давидова, д. мед. н., професор, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ,
голова ВГО «Особлива жінка»

На прийомі — жінка зі спінальною
травмоюОсобливості гінекологічного огляду жінок
зі спінальною травмою

Огляд тазових органів жінки зі спінальною травмою (СТ) має проводитися таким чином, щоб забезпечити як доступність обстеження, так і безпеку та комфорт пацієнтки. Перш за все для цього необхідні регульовані столи, які нижчі від стандартної висоти коляски на 40-50 см, що полегшує доступ лікаря до обстежуваної. Такі столи мають бути оснащені поручнями з обох боків, що забезпечують безпеку пацієнтки й дозволяють їй самостійно рухатися вгору або вниз по столу. Певні моделі столів оснащені альтернативними стременими, що підвищує комфорт для жінок з обмеженим діапазоном рухів нижніх кінцівок.

Важлива роль належить асистенту, який бере участь у такому обстеженні, а за необхідності — може вручну підтримувати нижні кінцівки, регулюючи їх приведення/відведення, позицію згинання/розгинання для пацієнтки із СТ, церебральним паралічем (ЦП), інсультом, ортопедичною травмою, розсіяним склерозом та навіть ожирінням. У пацієнток із СТ та ЦП, які часто мають дуже тяжкі згинальні контрактури, може бути краще використовувати положення на спині, з колінами, приведеними до грудної клітки, або у положенні на боці, або лежачи з упором на п'яти. У будь-якому разі, лікарю необхідно відводити більше часу на обстеження пацієнтки із СТ.

У жінок з ушкодженням спинного мозку та ураженнями вище Т16 можуть виникати певні проблеми під час гінекологічного огляду, оскільки ці пацієнтки піддаються підвищеному ризику виникнення епізоду автономної вегетативної дизрефлексії (АВД) під час обстеження цього типу. У таких випадках рекомендується випорожнення сечового міхура до початку обстеження й виконання стандартних програм випорожнення кишечника напередодні візиту до лікаря, щоб мінімізувати ризик виникнення епізоду АВД під час обстеження.

При огляді із дзеркалом необхідно уникати швидкого потягування вниз, обережно регулювати розташування ніг, оскільки грубі дії можуть призвести до збільшення спастичності м'язів. Ми рекомендуємо застосування спрею лідокаїну на промежину перед уведенням дзеркала, що зменшує ймовірність розвитку АВД. Місцеве застосування спрею лідокаїну також може бути корисне для зменшення дискомфорту при обстеженні жінок, які не народжували, або літніх пацієнток. Крім того, слід пам'ятати про необхідність контролю артеріального тиску під час вагінального обстеження та наявності у кабінеті антигіпертензивних засобів швидкої дії.

Основні рекомендації щодо вирішення
акушерських проблем

По-перше, необхідно відмовитися від безпідставного залякування жінок із СТ тяжкими ускладненнями під час вагітності. Іноді, на жаль, до такої тактики вдаються і члени їхніх родин.

У чому ми бачимо проблему: медичним працівникам часто бракує базової інформації, необхідної

для надання консультацій таким жінкам, що сприяє поширенню серед них необґрунтованих побоювань щодо клінічних наслідків вагітності та пологів.

По-друге, ми стикнулися з проблемою, коли медичні працівники не пропонують пацієнткам із СТ інформацію щодо контрацепції, притому що в більшості випадків фертильність у жінок зберігається навіть після тяжкої СТ.

По-третє, ми часто спостерігаємо ситуацію, коли пацієнтка з обмеженими можливостями не звертається й не отримує консультацію, оскільки має побоювання, що надавачі медичних послуг та родина негативно поставляться до її рішення мати сім'ю й народжувати дітей.

Які питання мають бути висвітлені під час консультації жінок із СТ?

- Вплив її індивідуальної ситуації на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду.
- Вплив вагітності, пологів на її індивідуальну ситуацію.
- Яким чином медикаменти, які вона приймає внаслідок свого захворювання, можуть вплинути на стан плода.
- Що потрібно змінити у стилі життя, який об'єм обстеження до настання вагітності та яку преемпліційну (перед зачаттям) підготовку провести, щоб процес вагітності й народження дитини був максимально успішним.
- Які корективи слід внести до внутрішньосімейних відносин для забезпечення догляду за новонародженим.
- Як дізнатися про громадські інформаційні ресурси, про підтримку спільноти стосовно жінок із СТ та їхніх родин.

Під час такої консультації лікар має визначити, наскільки жінка здатна сама себе обслуговувати. Важливою є наявність відповідних груп підтримки, що об'єднують жінок із позитивним досвідом материнства.

Надзвичайно важливо пам'ятати, що у випадку здійснення антенатального догляду за жінкою із СТ акушер-гінеколог стає лікарем первинної допомоги, а отже, має знати, які соматичні й неврологічні особливості існують під час вагітності у жінок із СТ.

Антенатальний догляд при СТ у жінки

У жінок з інвалідністю може бути наявний широкий спектр фізичних і психічних розладів, кожен з яких у різний спосіб впливає на вагітність. Тому якісна допологова допомога починається з ретельного вивчення історії та фізичного обстеження й оцінки цих показників. Після цього акушер-гінеколог має займатися питаннями і проблемами, більш специфічними для жінок з інвалідністю.

Питання контрацепції

Бажано, щоб лікарі, які надають невідкладну медичну допомогу при СТ, або фахівці з реабілітації при травмах чи захворюваннях спинного мозку мали певні знання стосовно контрацепції зважаючи на певні особливості у жінок із СТ, а також щоб під час перебування жінки репродуктивного



Ю.В. Давидова

віку у хірургічному або травматологічному відділенні їй проводилося б консультування акушером-гінекологом.

Слід зазначити, що презервативи можуть бути найпростішим методом контрацепції, якщо немає індивідуальної чутливості до латексу. Для жінки з обмеженим контролем рухів рук використання сперміцидної піни, губок, діафрагми або гелю може становити складнощі. Якщо партнер бере на себе відповідальність за введення даних препаратів або пристроїв, то даний метод також можна використовувати.

На окрему увагу заслуговують комбіновані оральні контрацептиви, оскільки через підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень їх використання є сумнівним.

Внутрішньоматкові спіралі (ВМС) можуть спричинити проблеми, якщо жінка має відсутність відчуття тазових органів і не може перевірити позиціонування такого засобу. Це може призвести до того, що випадіння спіралі залишиться непоміченим. Крім того, слід пам'ятати про підвищений ризик інфікування сечовивідних шляхів, тому існують певні обмеження до введення ВМС.

Як альтернативу можна розглядати внутрішньом'язові ін'єкції Депо-провера, оскільки вони виконують подвійну роль контрацепції та пригнічення об'єму менструальних крововтрат.

Планування вагітності

Кожна жінка повинна мати право самостійно вирішувати, чи готова вона до материнства й коли саме вона хоче завагітніти, оскільки це суто особисте рішення. Однак, приймаючи таке рішення, варто оцінити, чи в змозі вона впоратися з фізіологічними змінами під час вагітності та із подальшими завданнями материнства, враховуючи індивідуальні фізичні обмеження. Однак за правильною підготовкою й підтримки родини можливо подолати багато з існуючих пересторог — як реальних, так і уявних.

Слід бути емоційно підготовленою до зачаття, переживань під час вагітності та пологів, пов'язаних з обмеженими фізичними можливостями. Попереду багато змін, і важливою частиною емоційної підготовки буде навчитися справлятися з ними і пристосовуватися до них. Ретельне планування вагітності (разом із партнером або родиною), поінформованість стосовно змін, які вплинуть на життя усіх членів родини, допоможе підготуватися до пов'язаних із вагітністю та пологами навантажень. За умови спільних зусиль, сумісного планування й розподілу відповідальності між близькими людьми вагітність і материнство можуть стати керованим і приємним процесом.

Эффективность *Vitex agnus castus* у пациенток с предменструальным синдромом и предменструальным дисфорическим расстройством

Систематический обзор

Предменструальный период характеризуется повышенной чувствительностью, колебаниями эмоционального состояния и изменениями поведения (Vigod et al., 2010). В классическом случае такие клинические проявления являются циклическими, рецидивирующими, начинаются в поздней лютеиновой фазе менструального цикла и прекращаются вскоре после начала менструального кровотечения (Ryu, Kim, 2015).

Согласно статистическим данным, в течение всего репродуктивного периода около 70-85% женщин отмечают по крайней мере один предменструальный симптом, в то время как у 20-30% женщин диагностируют предменструальный синдром (ПМС) (Vigod et al., 2010; Dueñas et al., 2011). ПМС, ранее называемый синдромом предменструального напряжения (СПМН), включает в себя физические и психологические симптомы, проявляющиеся в конце лютеиновой фазы менструального цикла и в большинстве случаев не оказывающие существенного влияния на жизнедеятельность и работоспособность (Valadares et al., 2006; Demarque et al., 2013). Тем не менее приблизительно у 2-8% всех женщин отмечаются тяжелые симптомы или более выраженная форма ПМС, в настоящее время известная как предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) (Yonkers et al., 2008). В то время как симптомы ПМС и ПМДР практически одинаковы, основанием для диагноза ПМДР является наличие выраженного эмоционального расстройства и/или значительного негативного влияния на качество жизни женщины (Vigod et al., 2010; Delara et al., 2012).

Также важно исключить другие патологические состояния и вероятность того, что данные проявления являются симптомами психических нарушений, обострившихся в предменструальном периоде. В соответствии с Руководством по диагностике и статистической классификации психических расстройств 5-го пересмотра, диагностика ПМДР подразумевает необходимость подтверждения наличия и выраженности симптомов путем ведения дневника и ежедневной их оценки в течение минимум двух последовательных менструальных циклов.

Существует несколько вариантов ведения пациенток с клиническими проявлениями ПМС и ПМДР. При этом в действующих руководствах отмечена приоритетность нефармакологических методов, таких как физические упражнения, применение различных техник для снятия стресса и/или здоровое питание с ограничением кофеина и алкоголя. В случаях ПМС и ПМДР средней и тяжелой степени показано назначение фармакологических препаратов из группы антидепрессантов или лекарственных средств, подавляющих функцию яичников (Steiner, 2000; Steiner et al., 2006; Panay, 2011). Несмотря на хорошо доказанную эффективность антидепрессантов (Marjoribanks et al., 2013) и оральных контрацептивов (Lopez et al., 2009) при ПМС и ПМДР, необходимо оценить другие варианты лечения у пациенток с непереносимостью или недостаточной эффективностью вышеуказанных препаратов (Fisher et al., 2016).

Так, для лечения ПМС и ПМДР были предложены средства, относящиеся к альтернативной или комплементарной медицине, включающие использование экстракта прутняка обыкновенного – *Vitex agnus castus* (Wong et al., 1998; Sarris, 2007; Sarris et al., 2011; Melzer et al., 2013). Прутьняк обыкновенный представляет собой древовидный кустарник, плоды которого содержат ряд активных соединений, в том числе флавоноиды, эфирные масла, дитерпены и гликозиды. Некоторые из этих веществ обладают гормоноподобной активностью, проявляют седативные, противовоспалительные, обезболивающие свойства (Jarry et al., 1994; Webster et al., 2006; Choudhary et al., 2009; Вебстер и соавт., 2011). При наличии высокой потребности и поиске нутрицевтиков или препаратов альтернативной/комплементарной медицины для

лечения женщин с ПМС и ПМДР, необходима критическая оценка научных данных в пользу применения *Vitex agnus castus*. Таким образом, целью настоящего исследования было проведение систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивающих эффективность *Vitex agnus castus* в лечении ПМС и ПМДР.

Методы

Был проведен систематический обзор научных публикаций в PubMed и базе данных SciELO до 18 июня 2016 года. Поиск проводили с использованием ключевых слов: «предменструальный синдром», «предменструальное дисфорическое расстройство», «ПМС», «ПМДР», «*Vitex agnus castus*», «*Vitex*», «*Agnus castus*». Критериями включения были РКИ у пациенток с ПМС или ПМДР, в которых:

- сравнивали применение *Vitex agnus castus* с плацебо или активным лечением;
- присутствовало описание и характеристики ослепленности;
- проводилась статистика по выбыванию из исследования или отмене препарата.

Был исключены клинические испытания, в которых препарат исследовали в качестве неосновной опции лечения или эффект от его применения оценивали как вторичный результат терапии. Поиск проводился двумя независимыми исследователями (Cerqueira R.O., Leclerc E.), которые достигли консенсуса касательно включенных в обзор РКИ.

Результаты

В результате поиска в базах данных PubMed и SciELO было найдено в общей сложности 29 ссылок на исследования. Повторяющихся не было. После прочтения заголовков и рефератов статей было определено 11 потенциально удовлетворяющих условиям поиска исследований. После детального ознакомления с полнотекстовыми вариантами статей с учетом соответствия критериям включения было

Таблица. Характеристика исследований, в которых изучалась эффективность *Vitex agnus castus* у пациенток с ПМС и ПМДР

Автор, год, страна исследования	Дизайн исследования	Диагноз	Количество участниц	Вмешательство (лечение)	Оценка эффективности	Переносимость лечения
VAC* в сравнении с плацебо, Schellenberg, 2001, Германия	Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое в течение трех последовательных МЦ**	ПМС	170	Экстракт VAC (Ze 440) в дозе 20 мг 1 таблетка/сут	Прием VAC сопровождался выраженным улучшением симптомов в сравнении с плацебо	7 женщин (3 – в группе плацебо, 4 – в группе VAC) сообщили о незначительных побочных эффектах, которые не сопровождалась отменой препарата
He et al., 2009, Китай	Проспективное рандомизированное двойное слепое в течение трех последовательных МЦ	ПМС средней и тяжелой степени	227	Экстракт VAC (BNO 1095) в дозе 4 мг 1 таблетка/сут	В группе приема VAC отмечено более выраженное уменьшение тяжести ПМС в сравнении с плацебо	19 случаев побочных явлений (9 – в группе лечения, 10 – в группе плацебо). Наиболее часто – головная боль, которая отмечалась у двух пациенток в каждой из групп.
Ma et al., 2010a, b, Китай	Проспективное рандомизированное двойное слепое в течение трех последовательных МЦ	ПМС средней и тяжелой степени	67	Экстракт VAC (BNO 1095) в дозе 4 мг 1 таблетка/сут	В группе приема VAC отмечено более выраженное уменьшение тяжести по шкале ПМДР в сравнении с плацебо	Нет информации
Zamani et al., 2012, Иран	Проспективное рандомизированное двойное слепое в течение шести последовательных МЦ	ПМС	128	40 капель VAC на стакан фруктового сока Только в течение 6 дней перед менструацией	Уменьшение тяжести ПМС на фоне приема VAC было более выраженным, чем в группе плацебо	Нет информации
Schellenberg et al., 2012, Германия	Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в течение трех последовательных МЦ	ПМС	162	Экстракт VAC (Ze 440) в дозе 8, 20 или 30 мг 1 таблетка/сут	Экстракт VAC в дозе 20 мг отмечен в качестве оптимальной дозы	В общей сложности отмечено 10 случаев развития побочных эффектов, не приведших к отмене лечения
VAC в сравнении с активным препаратом, Lauritzen et al., 1997, Германия	Проспективное рандомизированное контролируемое двойное слепое мультицентровое в течение трех последовательных МЦ	СПМН***	175	Экстракт VAC (агнолит) в дозе 3,5-4,2 мг 1 капсула/сут и плацебо 1 капсула/сут Пиридоксина гидрохлорид 100 мг по 2 капсулы с 16-го по 35-й день МЦ и плацебо по 1 капсуле с 1-го по 15-й день МЦ	В среднем уменьшение выраженности ПМС было более значимым в группе VAC, чем в группе пиридоксина	Побочные эффекты (жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, кожные проявления, головная боль) отмечены у 5 пациенток в группе пиридоксина и у 12 – в группе VAC
Atmaca et al., 2003, Турция	Проспективное рандомизированное простое слепое на протяжении 8 недель	ПМДР	42	Экстракт VAC в дозе 20-40 мг/сут Флуоксетин в дозе 20-40 мг/сут	В обеих группах отмечено улучшение симптомов. Флуоксетин в большей степени был эффективен в отношении психологической составляющей ПМС, экстракт VAC – физических проявлений ПМС.	О побочных эффектах сообщили 17 пациенток (9 – из группы флуоксетина и 8 – из группы VAC). 2 участницы (9,5%) из группы флуоксетина и 1 (5,0%) из группы VAC выбыли из исследования. Наиболее частыми побочными эффектами в группе флуоксетина были тошнота, головная боль и бессонница. В этой же группе 2 пациентки жаловались на развитие сексуальной дисфункции. В группе VAC наиболее часто отмечались тошнота и головная боль.
Ciotta et al., 2011, Италия	Проспективное рандомизированное двойное слепое в течение двух месяцев	ПМДР	57	Экстракт VAC в дозе 40 мг/сут Флуоксетин в дозе 20 мг/сут	Улучшение симптомов отмечено в обеих группах. Прием флуоксетина сопровождался более выраженным улучшением, чем VAC.	Частота побочных эффектов не описана

Примечания: * – *Vitex agnus castus*; ** – менструальный цикл; *** – синдром предменструального напряжения, устаревшее название ПМС.

отобрано 8 РКИ. Исследования, включенные в настоящий обзор, были проведены в период с 1997 по 2012 год. Основные характеристики и результаты исследований представлены в таблице.

Оценка эффективности препаратов на основе Vitex agnus castus

В анализируемых исследованиях были использованы различные формы препаратов Vitex agnus castus. Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Schellenberg R. et al. (2001) проведено у женщин с ПМС в течение трех менструальных циклов. В окончательный анализ было включено 170 пациенток. Основным критерием оценки была динамика изменений общей суммы баллов выраженности следующих симптомов: раздражительность, изменение настроения, гнев, головная боль, другие связанные с менструальным циклом симптомы, включая вздутие живота и нагрубание молочных желез, оцениваемые по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). По прошествии трех менструальных циклов средние значения показателя ВАШ в группах приема Vitex agnus castus и плацебо уменьшились соответственно на 128,5 и 78,1 балла со значительным преимуществом у пациенток, получавших экстракт прутняка обыкновенного ($p < 0,001$). Побочные явления отметили 4 пациентки в исследуемой группе (акне, множественные абсцессы, межменструальное кровотечение и крапивница) и 3 – в группе контроля (акне, раннее наступление менструации, расстройство желудка).

Ma L. et al. (2010 a, b) провели два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования у 67 женщин с диагнозом ПМС (от умеренной до тяжелой степени тяжести) в течение трех менструальных циклов. Основным критерием оценки был процентный балл выраженности ПМДР и других симптомов во время лютеиновой фазы третьего менструального цикла с начала лечения. В этом исследовании общий балл выраженности симптомов ПМС в группе приема Vitex agnus castus был значительно ниже, чем в группе плацебо ($p = 0,015$). Выявленные различия были особенно показательны в отношении негативного влияния на качество жизни ($p = 0,047$) и задержки жидкости в организме ($p = 0,036$). Так, если в группе, получавшей экстракт прутняка обыкновенного, улучшение составило от 80,1 до 92,4%, то в группе плацебо – от 48,9 до 73,7%.

В 2012 г. Zamani M.I. et al. провели рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое перекрестное исследование у 128 пациенток с ПМС в течение шести менструальных циклов. Для оценки эффективности лечения сравнивали средний балл по ВАШ в группах приема Vitex agnus castus и плацебо. Так, согласно полученным результатам, у пациенток, получавших прутняк обыкновенный, уменьшение выраженности ПМС было более значимым, чем в группе плацебо ($p < 0,0001$). Ни одна из участниц не сообщила о побочных эффектах.

He Z. et al. (2009) провели проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое с параллельными группами многоцентровое исследование с участием 227 женщин. За пациентками, страдающими ПМС от умеренной до тяжелой степени тяжести, проводили наблюдение в течение трех менструальных циклов. Основным критерием оценки было изменение выраженности ПМДР до и после лечения. Так, в группе приема Vitex agnus castus на фоне терапии средний балл выраженности ПМДР к концу третьего цикла снизился с 29,23 до 6,41, а в группе плацебо – с 28,14 до 12,64. Авторы исследования отметили значительное преимущество экстракта прутняка обыкновенного в сравнении с плацебо у пациенток с ПМДР. При проведении исследования было зарегистрировано 19 случаев побочных эффектов: 9 – в группе лечения и 10 – в группе плацебо. Наиболее часто это была головная боль, которая отмечалась у двух пациенток в каждой из групп.

В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом исследовании приняли участие 162 женщины с ПМС (Schellenberg R. et al., 2012). Пациентки были рандомизированы на следующие группы: плацебо ($n = 40$), прием экстракта прутняка обыкновенного в дозе 8 мг ($n = 42$), 20 мг ($n = 41$) и 30 мг ($n = 39$). Наблюдение проводили в течение трех последовательных менструальных циклов. В окончательный анализ были включены 142 участницы исследования. Основным оцениваемым показателем было изменение общего балла на основании самооценки по ВАШ следующих симптомов: раздражительность, изменение настроения, гнев, головная боль, вздутие живота, нагрубание молочных желез. Согласно выводам авторов, назначение экстракта прутняка обыкновенного в дозе 20 и 30 мг было более эффективным, чем в дозе 8 мг и плацебо, без существенных различий между дозами 20 и 30 мг. Никаких серьезных нежелательных явлений не отмечено. В общей сложности зафиксировано 10 побочных явлений в следующих группах: плацебо – 3 случая, включая непереносимость принимаемого препарата по утрам, недомогание и сильную головную боль; прием препарата в дозе 8 мг – 2 случая (легкая головная боль, незначительные высыпания), препарат в дозе 20 мг – 1 (легкая гипертензия) и препарат в дозе 30 мг – 4 случая (головная боль, вульвовагинальный кандидоз, вздутие живота).

Характеристика исследований, в которых оценивали сравнительную эффективность экстракта Vitex agnus castus с другими препаратами, представлена в таблице.

Обсуждение

Результаты настоящего систематического обзора 8 РКИ, в которых оценивалась эффективность Vitex agnus castus в лечении ПМС или ПМДР, подтверждают целесообразность его клинического применения у женщин с такой патологией. Это первый обзор, посвященный использованию экстракта прутняка обыкновенного для лечения ПМС/ПМДР. В большинстве анализируемых исследований при диагностике данных состояний использовали критерии и подходы, представленные в Руководстве по диагностике и статистической классификации психических расстройств 5-го пересмотра. Во всех плацебо-контролируемых испытаниях экстракт Vitex agnus castus был более эффективным, чем плацебо. Кроме того, он оказывал более выраженное действие в облегчении симптомов ПМС, чем пиридоксина гидрохлорид. В отношении психологического компонента ПМС флуоксетин, препарат группы ингибиторов обратного захвата серотонина, был более эффективным.

Авторы обзора отметили очень хорошую переносимость Vitex agnus castus по результатам всех исследований. В большинстве случаев побочных эффектов были незначительными и преходящими. Доза и режим приема препаратов на основе Vitex agnus castus были лучше описаны в более свежих исследованиях. Так, согласно выводам Schellenberg R. et al. (2012), оптимальной дозой Vitex agnus castus среди трех возможных вариантов (8, 20, 30 мг) является 20 мг в сутки. Zamani M.I. et al. (2012) показали, что прием

экстракта прутняка обыкновенного в течение 6 дней до менструации является эффективным и превосходит плацебо. Выводы, представленные в настоящем систематическом обзоре, должны интерпретироваться с учетом ограничений включенных в него РКИ. Следует отметить, что для оценки основных результатов экстракт Vitex agnus castus использовали в различных формах и дозах.

Кроме того, различные типы экстрактов прутняка обыкновенного и определенный недостаток информации в исследованиях ограничивает их сравнение. Это обусловлено тем, что даже небольшие различия в дозе и фармакокинетическом профиле этих препаратов могут существенно повлиять на выраженность эффекта. В последующих клинических испытаниях необходимо четкое следование критериям диагностики ПМДР согласно Руководству по диагностике и статистической классификации психических расстройств 5-го пересмотра, детальное описание типа и дозы экстракта Vitex agnus castus, а также оценка выраженности симптомов ПМС в течение не менее чем трех последовательных менструальных циклов. Также необходимо оценить долгосрочную эффективность данных препаратов у женщин, ответивших на краткосрочное лечение.

Таким образом, несмотря на вышеуказанные ограничения, результаты РКИ свидетельствуют об эффективности использования экстракта Vitex agnus castus в лечении ПМС и ПМДР в качестве безопасной и действенной альтернативы медикаментозным средствам.

Реферативный обзор подготовила Мария Арефьева

По материалам R.O. Cerqueira et al. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review Arch Womens Ment Health (2017) 20:713-719.





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. **Противопоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняка 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 прутняка 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.Wutke et al 1997, Geb Fra 57, 569-574
3. Інструкція для медичного застосування препарату

Циклодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/0267/01/01 від 24.01.19. **Циклодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/0267/02/01 від 24.01.19. **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, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Прием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в период беременности

Систематизированный обзор Кокрановской базы данных (2018)

Употребление продуктов с высоким содержанием омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), например рыбы, в течение беременности связывают с более продолжительным периодом гестации и лучшими перинатальными исходами. Данный документ является обновленной версией обзора, впервые опубликованного в 2006 году.

Целью анализа было оценить влияние омега-3 ПНЖК в качестве пищевых добавок или в составе продуктов питания, получаемых во время беременности, на материнские, перинатальные и неонатальные исходы. Также исследованы долгосрочные эффекты приема омега-3 ПНЖК для матери и ребенка.

Сбор данных

При составлении данного документа были проанализированы:

- Кокрановский регистр исследований беременности и родов;
- Исследования, представленные на сайте ClinicalTrials.gov;
- Международная клиническая база регистрации исследований ВОЗ (ICTRP).

Критерии отбора

Для анализа были выбраны рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых сравнивались группы беременных, принимавших омега-3 ПНЖК (в качестве пищевых добавок или в составе продуктов питания), с группой плацебо или с теми, кто не принимал омега-3 ПНЖК. Также были проанализированы результаты исследований, в которых сравнивались различные формы и дозы омега-3 ПНЖК. Результаты исследований, доступные только в виде абстракта, также были включены в анализ.

Анализ данных

Два автора обзора независимо друг от друга оценивали приемлемость

исследования, извлекали данные, изучали риск систематической ошибки в исследованиях и качество выводов для заданных исходов беременности и родов, для матерей и новорожденных, для детей в более старшем возрасте и для службы здравоохранения с использованием подхода GRADE.

Результаты

В данном обновленном обзоре авторы проанализировали результаты 70 РКИ с участием 19 927 женщин с низким, смешанным или высоким риском неблагоприятных исходов беременности. В исследованиях сравнивали группы беременных, которые принимали омега-3 ПНЖК (в качестве пищевых добавок или в составе продуктов питания) с группой плацебо или с теми, кто не получал омега-3 ПНЖК.

Общий риск систематической ошибки на уровне исследования был смешанным. Большинство исследований были проведены в странах со средним или высоким уровнем дохода. Практически в половине исследований участвовали беременные с факторами повышенного/высокого риска неблагоприятных исходов беременности для матери и плода. Основные результаты проведенного анализа по оценке влияния приема омега-3 ПНЖК на материнские, перинатальные и неонатальные исходы представлены в таблице.

Вероятность преждевременных родов <37 нед (13,4% по сравнению с 11,9%; коэффициент риска (КР) 0,89; 95% доверительный интервал

(ДИ) 0,81-0,97; 26 РКИ, n=10 304; доказательства высокого качества) и ранних преждевременных родов <34 нед (4,6% против 2,7%; ОР 0,58; 95% ДИ 0,44-0,77; 9 РКИ, n=5204; доказательства высокого качества) была ниже у беременных, которые получали омега-3 ПНЖК, по сравнению с теми, кто не употреблял омега-3 ПНЖК.

Вероятность перенашивания беременности >42 нед повышалась с 1,6 до 2,6% в группе женщин, употреблявших омега-3 ПНЖК, по сравнению с теми, кто не получал их (КР 1,61; 95% ДИ 1,11-2,33; 6 РКИ;

n=5141, доказательства невысокого качества).

Исследователи отметили определенную вероятность снижения риска перинатальной смерти (КР 0,75; 95% ДИ 0,54-1,03; 10 РКИ, n=416; доказательства умеренного качества) и уменьшения случаев рождения детей, нуждающихся в лечении в отделении реанимации (КР 0,92; 95% ДИ 0,83-1,03; 9 РКИ, n=6920; доказательства среднего качества), на фоне приема омега-3 ПНЖК.

На фоне приема омега-3 ПНЖК отмечено уменьшение риска рождения детей с низким весом (15,6% против 14%; КР 0,90; 95% ДИ 0,82-0,99; 15 РКИ, n=8449; доказательства высокого качества). При этом незначительно увеличилась вероятность случаев рождения крупных плодов (КР 1,15; 95% ДИ 0,97-1,36; 6 РКИ,

Справка «ЗУ»

Омега-3 ПНЖК, в частности эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты, играют важнейшую роль в нейрогенезе, нейротрансмиссии, нейропротекции, а также в защите нейронов от кислотно-метаболического стресса. Существуют научно доказанные факты, подтверждающие, что ЭПК и ДГК являются физиологически необходимыми для процесса функционирования нейронов. Высокая концентрация ДГК в сером веществе головного мозга (около 3% сухого веса) и в наружных сегментах палочек фоторецепторных клеток в сетчатке указывает, что ДГК является жизненно важной для функционирования мозга и глаз. Проведенные научные исследования показали, что омега-3 ПНЖК незаменимы для нормального функционирования мозга, поскольку быстро обеспечивают приток энергии, необходимой для передачи сигналов от клетки к клетке (Масу О. et al., 2007; Квашнина Л.В. и соавт., 2013).

ЭПК и ДГК необходимы для правильного формирования, а также нормального функционирования мозга и нервной системы как на этапе внутриутробного развития, так и с первых дней жизни ребенка. Биологическую важность этих ненасыщенных жирных кислот для развития и роста как плода, так и новорожденного подтверждает тот факт, что омега-3 ПНЖК активно транспортируются от матери к плоду через плаценту, а также присутствуют в грудном молоке.

При невозможности грудного вскармливания младенцев актуальным является использование адаптированных смесей, обогащенных омега-3 ПНЖК, а также продуктов питания, диетических добавок, которые содержат ДГК. Такие подходы способствуют улучшению когнитивных функций у детей как раннего возраста, так и в дальнейших возрастных периодах (Carl J. et al., 2009; Громова О.А. и соавт., 2012).

Таблица. Сравнительная оценка влияния приема омега-3 ПНЖК на материнские, перинатальные и неонатальные исходы

Исходы	Сравнительные риски (95% ДИ)		Относительный эффект КР (95% ДИ)	Количество участников (исследований)	Качество доказательств (GRADE)
	Предполагаемый риск	Соответствующий риск			
	Риск без приема омега-3 ПНЖК	Риск при приеме омега-3 ПНЖК			
Преждевременные роды <37 нед	134/1000	119/1000 (109-130)	0,89 (0,81-0,97)	10 304 (26 РКИ)	Высокое
Ранние преждевременные роды <34 нед	46/1000	27/1000 (20-35)	0,58 (0,44-0,77)	5204 (9 РКИ)	Высокое
Перинатальная смертность	20/1000	15/1000 (11-21)	0,75 (0,54-1,03)	7416 (10 РКИ)	Умеренное
Рост, не соответствующий сроку гестации / задержка внутриутробного развития	129/1000	130/1000 (116-146)	1,01 (0,90-1,13)	6907 (8 РКИ)	Умеренное
Низкий вес при рождении	156/1000	140 (128-154)	0,90 (0,82-0,99)	8449 (15 РКИ)	Высокое
Крупный плод	117/1000	134/1000 (113-159)	1,15 (0,97-1,36)	3722 (6 РКИ)	Умеренное
Серьезные неблагоприятные события у плода / новорожденного	63/1000	45/1000 (37-62)	0,72 (0,53-0,99)	2690 (2 РКИ)	Низкое

n=3722; доказательства среднего качества) в группах беременных, принимавших омега-3 ПНЖК, по сравнению с теми, кто не принимал. В сравниваемых группах практически не было различий по таким показателям, как рост, несоответствующий сроку гестации и задержка внутриутробного развития.

В отношении материнских исходов исследователи пришли к выводу, что нет достаточно достоверных данных для оценки влияния омега-3 ПНЖК на течение послеродового периода (средний КР 0,82; 95% ДИ 0,22-2,98; 3 РКИ, n=2900; доказательства низкого качества), частоту развития состояний, угрожающих жизни матери (КР 1,04; 95% ДИ 0,40-2,72; 2 РКИ, n=2690; доказательства низкого качества), вероятность госпитализации матери в отделение реанимации (КР 0,56; 95% ДИ 0,12-2,63; 2 РКИ, n=2458; доказательства низкого качества) или развитие послеродовой депрессии (КР 0,99; 95% ДИ 0,56-1,77; 2 РКИ, n=2431; доказательства низкого качества).

Средняя продолжительность беременности была выше в группе женщин, получавших омега-3 ПНЖК (средняя разница (MD) 1,67 дня, 95% ДИ 0,95-2,39; 41 РКИ, n=12517; доказательства среднего качества).

Авторы исследования отметили возможное снижение вероятности развития преэклампсии на фоне приема омега-3 ПНЖК (КР 0,84; 95% ДИ 0,69-1,01; 20 РКИ, n=8306; доказательства низкого качества).

Что касается результатов сравнения уровня развития новорожденных и детей старшего возраста, чьи матери получали или не получали омега-3 ПНЖК во время беременности, то большей разницы не отмечено. Так, показатели когнитивной функции, уровня IQ, зрения, нейропсихического и физического развития, речи, поведения между сравниваемыми группами существенно не отличались (доказательства, в основном, низкого качества).

Вероятность влияния омега-3 ПНЖК на величину индекса массы тела в возрасте 19 лет (MD 0,95% ДИ -0,83-0,83; 1 РКИ, n=243; доказательства очень низкого качества) была неубедительной. Данные о развитии сахарного диабета у детей участниц исследования не были представлены.

Выводы

Согласно анализу результатов 70 РКИ вероятность развития преждевременных родов <37 нед и ранних преждевременных родов <34 нед была ниже у женщин, получавших омега-3 ПНЖК во время беременности, по сравнению с теми, кто не принимал омега-3 ПНЖК с продуктами питания или в виде пищевых добавок. Также отмечено вероятное снижение риска перинатальной смертности, необходимости лечения новорожденных в условиях реанимации, вероятности рождения детей с недостаточным весом и, возможно, незначительное повышение вероятности рождения крупных плодов в группах беременных, получавших омега-3 ПНЖК.

Качество результатов проанализированных исследований варьировалось от высокого до очень

низкого; это повлияло на достоверность выводов для разных исследований. Использование шкалы GRADE позволило авторам оценить полученные в исследованиях результаты в отношении большинства важнейших перинатальных исходов как высококачественные (например, преждевременные роды) или доказательства среднего качества (например, перинатальная смертность). В отношении других исходов (материнские, детские/взрослые, услуги здравоохранения) рейтинги GRADE варьировались от умеренных до очень низких, более половины были оценены как низкие. Более низкая рейтинговая оценка была обусловлена в основном

ограничениями дизайна исследований и недостаточной точностью.

Таким образом, прием омега-3 ПНЖК во время беременности является эффективной стратегией снижения частоты преждевременных родов, хотя, вероятно, несколько увеличивает частоту переношенных беременностей. Дополнительные исследования по сравнению беременных женщин, принимающих омега-3 ПНЖК, и плацебо-контролируемых групп для установления причинно-следственной связи с преждевременными родами пока не проводятся. На данный момент продолжаются 23 исследования, в которых ведется наблюдение за более чем 5 тыс. женщин, получающих или не получающих омега-3 ПНЖК.

Необходимы дальнейшие исследования для оценки отдаленных результатов приема омега-3 ПНЖК в период гестации для матери и ребенка, улучшения понимания особенностей метаболизма, роста и развития нервной системы плода. Это позволит определить различия результатов в зависимости от различных типов, дозировок, длительности приема омега-3 ПНЖК, а также от индивидуальных особенностей женского организма.

Подготовила Елена Карбовничая

По материалам Middleton P., Gomersall J.C. et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 11.



ПреМама^{duo}

Знає, що необхідно майбутній мамі!



30 таблеток,
що містять

11 вітамінів

10 мікроелементів

30 м'яких капсул,
що містять



ALKALOID
Здоров'я понад усе
www.alkaloid.com.ua

Відвідайте нас:
premaduo.ua



Склад 1 таблетки: кальцій – 200 мг; магній – 56,25 мг; залізо – 15 мг; цинк – 5 мг; марганець – 2 мг; мідь – 1 мг; йод – 150 мкг; селен – 60 мкг; молібден – 50 мкг; хром – 30 мкг; вітамін С – 85 мг; ніацин – 18 мг; вітамін Е – 15 мг; пантотенова кислота – 6 мг; вітамін В6 – 1,9 мг; тіамін – 1,4 мг; рибофлавін – 1,4 мг; фолієва кислота – 400 мкг; біотин – 30 мкг; вітамін D – 10 мкг; вітамін В12 – 2,6 мкг. **Склад 1 капсули:** омега-3 поліненасичені жирні кислоти – 445 мг; докозагексаєнова кислота – 200 мг та ейкозапентаєнова кислота – 40 мг; вітамін Е – 3,3 мг. **Рекомендації щодо застосування:** застосовувати як дієтичну добавку жінкам, які планують вагітність, вагітним жінкам та в період лактації з метою профілактики дефіциту вітамінів, мінералів та поліненасичених жирних кислот. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Перед початком прийому рекомендована консультація лікаря. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** приймати перорально по 1 таблетці та по 1 капсулі на добу після прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю води. Курс та термін споживання визначає лікар індивідуально. Не перевищувати рекомендовану кількість для щоденного споживання. **Застереження при застосуванні:** підвищена чутливість до окремих компонентів продукту. При одночасному застосуванні будь-яких лікарських засобів рекомендована консультація лікаря. Не є лікарським засобом. **Форма випуску:** таблетки №30 та капсули №30 в блістерах, упаковані в картонну коробку.

Альтернативный подход к коррекции менопаузальных нарушений

В ближайшем будущем организаторы здравоохранения столкнутся с серьезной проблемой оказания квалифицированной помощи устойчиво возрастающему количеству женщин, которые достигли периода менопаузы. Не только гинекологи, но и врачи других специальностей должны быть готовы к адекватному решению проблем таких пациенток в соответствии с современными протоколами оказания медицинской помощи.

Менопауза – это физиологический период в жизни женщины, ассоциированный с угасанием функции яичников на фоне снижения продукции половых гормонов, особенно эстрогенов. Следует отметить, что период менопаузы совпадает с наиболее активной социальной и профессиональной деятельностью практически каждой женщины. Однако изменение образа жизни, обусловленное старением организма, возникающими на его фоне стрессом и свойственными для периода менопаузы симптомами (нарушение сна, депрессия, раздражительность, тревожность), крайне негативно сказывается на качестве жизни каждой женщины.

По данным Североамериканского общества менопаузы (NAMS, 2010), в 1998 году во всем мире насчитывалось более 477 млн женщин, находящихся в периоде постменопаузы, при средней продолжительности жизни 65 лет (79 лет в более развитых странах). По предварительной оценке, в 2025 году количество женщин этой возрастной группы увеличится до 1,1 млрд, а средняя продолжительность жизни составит 72 года (82 – в развитых странах).

Исходя из представленных данных, период менопаузы у этих женщин занимает около половины их жизни, а пременопауза, т.е. переходный период (от репродуктивного к непосредственно менопаузе), – еще 4 года. Кроме того, известно, что более раннее наступление менопаузы может наблюдаться при недостаточном питании (низком индексе массы тела) – на 4 года раньше и курении – на 1-1,5 года.

В разных странах возраст наступления менопаузы варьирует от 47 до 51 года (Nelson H.D., 2008; Boulet M.J. et al., 2008). В Швеции, к примеру, как и в других развитых европейских странах, он составляет 51 год (Rodstrom K. et al., 2008). В Украине этот показатель несколько отличается от такового для Европы (51,3 года) и составляет 48,9 года. Тем не менее у некоторых украинских женщин менопауза наступает в возрасте 45 (20%), а то и 40 (8%) лет (Дубоссарская З.М., 2017). Это объясняется более высокой по сравнению с европейскими странами частотой хирургического вмешательства при заболеваниях женской половой системы (Митченко Е.И., Ханюков А.А. и соавт., 2016).

У большинства женщин в период менопаузы возникает ряд симптомов, которые по субъективной оценке можно рассматривать как неприятные, однако некоторые из них, а также их комплекс, приводят к снижению и даже полной потере трудоспособности. Наиболее часто встречающимися симптомами у женщин в возрасте 45-55 лет являются приливы, нарушения сна, физическая и умственная усталость, депрессия и сексуальные расстройства (Lee S.W. et al., 2012; Legorreta D. et al., 2013). Примерно у 75% женщин в период менопаузы возникают приливы, у около 60% – наблюдается более одного симптома из перечисленных, а у 20% – проявления менопаузы существенно сказываются на качестве жизни и требуют медикаментозного лечения.

Кроме указанных широко распространенных симптомов менопаузы, в данный период на фоне длительного гормонального дисбаланса также возникают различные нарушения функций органов и систем. Именно в этот период в организме женщины происходят изменения жирового обмена, в результате чего значительно возрастает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза (Moreau K.L. et al., 2012; Schenck-Gustafsson K., 2009). Стоит отметить, что эти симптомы и нарушения, возникающие у женщин в возрасте 45-55 лет, не всегда связаны с уровнем эстрогена и менопаузой (Nelson H.D., 2008).

Психологические нарушения, в частности симптомы депрессии, также являются довольно распространенной проблемой для женщин в период менопаузы (Freu V.N. et al., 2008). Это касается и женщин с изменениями гормонального баланса в период пременопаузы, когда риск развития депрессии особенно высок. Именно этот период некоторые авторы рассматривают как период «окна уязвимости» (Dennerstein L., Soares C.N., 2008).

Возрастные гормональные нарушения, сопровождающиеся такими симптомами, как общее недомогание, дефицит внимания, раздражительность, физическая и психическая усталость, характерны для пациентов практически всех возрастных групп, независимо от пола, однако наиболее уязвимыми остаются именно женщины. Доказано, что женщины в период менопаузы болеют чаще и значительно дольше, чем мужчины того же возраста. По данным P. Lytsy и соавт. (2015), психологические расстройства на фоне менопаузы являются основной причиной временной утраты трудоспособности у большинства женщин «в расцвете сил». Исходя из этого, пациентки в возрасте 45-55 лет являются очень важной целевой группой в отношении обеспечения качественной медицинской помощи (Rindner L. et al., 2017).

Для частичной компенсации сниженной функции яичников при дефиците половых гормонов, а также с целью профилактики поздних нарушений обмена веществ в организме женщины, остеопении и остеопороза принято использовать оптимальные дозы гормональных препаратов, т.е. назначать заместительную или менопаузальную гормональную терапию. Следует понимать, что оба этих метода имеют существенные различия: в то время как заместительная гормональная терапия (ЗГТ) предназначена для пациенток с так называемой хирургической менопаузой, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) проводится женщинам с интактными яичниками и маткой. Однако выбор метода, подразумевающий назначение гормональных средств в качестве золотого стандарта, не всегда был однозначным. На сегодняшний день широко известно, что применение гормональной терапии ассоциировано с рядом побочных эффектов. Кроме того, существует целый ряд ограничений (лейомиома матки, эндометриоз, мигрень, венозный тромбоз или тромбоэмболия в анамнезе, семейная гипертриглицеридемия, желчнокаменная болезнь, эпилепсия, рак яичника в анамнезе) и абсолютных противопоказаний к ее использованию (кровотечения из половых органов неясного генеза, наличие доброкачественных или злокачественных процессов в половых органах или молочных железах, острый тромбоз глубоких вен, острый гепатит и пр.).

Еще в 2002 году после публикации результатов Women's Health Initiative (WHI) стало известно, что ЗГТ часто ассоциируется с повышением риска развития рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоемболических осложнений (Rossouw J.E. et al., 2002). Как результат – опубликованные тревожные данные привели к значительному снижению частоты использования ЗГТ во всем мире (Hersh A.L. et al., 2004; Haas J.S. et al., 2004; Faber A. et al., 2005; Gayet-Ageron A. et al., 2005). В 2018 году S.L. Crawford и соавт. опубликовали в журнале Menopause результаты проспективного когортного исследования Women's Health Across the Nation, оценивающего основные тенденции применения МГТ на протяжении 1996-2013 годов. Согласно полученным результатам, в течение 17 лет в разных странах мира количество женщин, начинавших прием этих препаратов, снизилось с 8,6 до 2,8%. Среди этих пациенток количество продолжавших прием сократилось с 84,0 до 62,0%. При этом авторы исследования отмечают, что уменьшение количества женщин, как начинающих,

так и продолжающих прием МГТ, отмечено в период после 2002 года, когда были опубликованы результаты WHI.

В другом исследовании (Kyvernitakis I. et al., 2015), опубликованном в журнале Climacteric, авторы проанализировали приверженность к лечению при назначении МГТ среди 17 020 пациенток в период с 2004 по 2013 год. После 12 месяцев наблюдения комбинированную пероральную МГТ продолжали 33-44% пациенток, эстрогензаместительную в трансдермальной форме – 38-39% женщин.

Аналогичные данные были продемонстрированы и в Совместном исследовании Объединенного Королевства по скринингу рака яичников (UKSTOCS), согласно которым количество женщин, проходивших курс ЗГТ, с 2005 года составило всего 10-11%, в то время как в 2001 году – 29% (Menon U. et al., 2007). В свою очередь, недоверие к ЗГТ привело к повышению частоты применения различных негормональных средств и методов лечения и, соответственно, привлекло внимание научных сообществ к изучению целесообразности и эффективности их использования.

Как считают A. Gentry-Maharaj и соавт. (2017), сопроводительная терапия и нетрадиционные методы лечения менопаузы (фито- и когнитивно-поведенческая терапия, диета, акупунктура, йога), несмотря на высокую приверженность пациенток из-за «достаточной безопасности», по определению не могут являться частью основной (традиционной) терапии (NCCIN, 2017). Тем не менее, как показывают результаты исследования с участием 202 638 британских женщин в возрасте 50 лет – 74 года, более 50% из них использовали альтернативные методы терапии для уменьшения выраженности симптомов менопаузы. При этом большинство отдали предпочтение методам нутритивной поддержки: 43,8% участниц – фитосредствам (фитоэстрогенам), а 42,6% – витаминным комплексам. Женщины из обеих групп отметили свою удовлетворенность выбранными методами лечения в отношении уменьшения выраженности проявлений симптомов менопаузы.

Применение витаминных комплексов в соответствии с рекомендациями многих международных медицинских сообществ (FDA, FFDC, USP, WHI, WHO) играет ключевую роль в коррекции гормональных и обменных нарушений у женщин среднего и старшего возраста. Их можно назначать до появления эстрогенного дефицита с целью профилактики нарушений и сохранения гормонального баланса, иммуно- и стрессоустойчивости.

С точки зрения доказательной медицины, альтернатива ЗГТ – негормональная терапия витаминными и фитокомплексами – была подробно изучена в метаанализе R.S. Kirby (2006). Целью работы было более подробно оценить целесообразность, эффективность и безопасность нутритивной поддержки для уменьшения выраженности симптомов менопаузы. Как сообщают авторы, основным поводом для проведения данного исследования стал тот факт, что вопрос назначения ЗГТ с целью уменьшения выраженности симптомов менопаузы вызывает слишком много споров. Имеющиеся на момент проведения анализа данные трех масштабных проспективных исследований еще больше подвергли сомнению безопасность ЗГТ и оставили врачей и пациентов в поисках новых ответов. В свою очередь нутритивная поддержка и должна стать тем самым ответом.

Указанный метаанализ объединил результаты серии неконтролируемых проспективных исследований нутритивной поддержки для уменьшения выраженности симптомов менопаузы и обеспечил обширную доказательную базу эффективности и безопасности данного альтернативного метода. В качестве основного исследуемого средства был выбран комбинированный комплекс витаминов, минералов и флавоноидов (Менопейс), который принимали 766 участниц семи различных исследований. Как показали результаты,

у женщин с наиболее распространенными симптомами менопаузы было отмечено значительное снижение выраженности их проявлений после 3 мес нутритивной поддержки: у 87,8% участниц с приливами, у 67,5% – с нарушениями концентрации внимания и психологической усталостью. Общее уменьшение выраженности симптомов менопаузы наблюдалось у 93,2% пациенток.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют в пользу эффективности метода сбалансированной нутритивной поддержки для снижения выраженности симптомов менопаузы. Соответственно, в случае отсутствия возможности компенсации дефицита эстрогенов путем назначения гормональных средств наиболее оптимальным выбором является применение фитоэстрогенов в комбинации с витаминами и минералами (Менопейс).

На рассмотрении преимуществ использования фитокомплексов с витаминами и минералами следует остановиться более подробно, учитывая наличие на фармацевтическом рынке Украины комплекса Менопейс Плюс. Особенностью этой формы является разделение фитокомпонентов и витаминно-минеральных ингредиентов на две отдельные таблетки (Ботаник Актив и Менопейс). Следует заметить, что разницы в показаниях к применению обеих форм комплекса нет, однако Менопейс Плюс является более эффективным в отношении уменьшения выраженности симптомов менопаузы за счет увеличенной дозы фитоэстрогенов, витаминов и минералов в соответствующих таблетках (табл.). Именно этот фактор может играть важную роль при выборе конкретного продукта из двух предложенных.

Таблетки Ботаник Актив, которые входят в состав Менопейс Плюс, содержат фитоэстрогены четырех

разных видов растений, каждое из которых характеризуется крайне полезными свойствами, так необходимыми женщине в период менопаузы:

- **экстракт изофлавонов сои** – широко используется для коррекции климактерических проявлений, поскольку содержит большое количество фитоэстрогенов. Они способствуют уменьшению приливов, укреплению сердечно-сосудистой и нервной систем, а также влияют на снижение артериального давления;

- **экстракт шалфея** – является незаменимым компонентом нутритивной поддержки в период менопаузы. Эффект данного экстракта за счет содержания флавоноидов и фитостеролов аналогичен действию эстрогенов. Способствует уменьшению потоотделения, приливов, регулирует гормональные изменения, снимает нервное напряжение. Кроме того, шалфей содержит сапонины, которые уменьшают выраженность головной боли;

- **экстракт зеленого чая** – наряду с фитоэстрогенами содержит 55% полифенолов – активных компонентов зеленого чая, которые являются мощными антиоксидантами и обеспечивают защиту клеток от старения и оксидативного стресса;

- **флаволигнаны семян льна** – энтеролактон и энтеродиол – биологическим воздействием подобны эстрогенам организма женщины.

Таким образом, таблетки мультивитаминного комплекса Менопейс Плюс содержат все необходимые для организма женщины, особенно в период менопаузы, специальные витамины и минералы.

Усиленная формула комплекса Менопейс Плюс позволяет с большей эффективностью повлиять на уменьшение проявлений неприятных симптомов менопаузы, не рискуя при этом столкнуться с характерными для ЗГТ тяжелыми побочными эффектами. Прием Менопейс Плюс в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению (1+1 таблетка 1 раз в день в течение 28 дней) позволяет уменьшить выраженность основного симптомокомплекса менопаузы: избавиться от приливов и ночного потоотделения, нормализовать эмоциональный фон и нарушения сна, уменьшить ощущения слабости, улучшить обмен веществ.

Подготовил **Антон Вовчек**



Таблица. Различия в составе Менопейс Ориджинал и Менопейс Плюс (расчет на 1 таблетку)

Ингредиент	Менопейс Плюс		Менопейс Ориджинал, мг
	Менопейс, мг	Ботаник Актив, мг	
Экстракт изофлавонов сои	20	100	50
Экстракт шалфея	–	250	–
Экстракт зеленого чая	–	50	–
Флаволигнаны семян льна	–	50	–
Пантотеновая кислота	30	–	6
Парааминобензойная кислота	25	–	–
Железо	6	–	9
Цинк	15	–	15
Магний	100	–	100
Марганец	0,5	–	2
Йод	0,225	–	0,150
Медь	1	–	1
Хром	0,05	–	0,025
Селен	0,1	–	0,05
Бор	–	–	1
Витамин А	0,750	–	0,750
Витамин D ₃	0,005	–	0,005
Витамин Е	30	–	10
Витамин В ₁	10	–	1,4
Витамин В ₂	5	–	1,6
Витамин В ₃	20	–	18
Витамин В ₆	10	–	2
Витамин В ₁₂	0,009	–	0,002
Витамин С	45	–	45
Фолиевая кислота	0,4	–	0,2
Биотин	0,03	–	0,03



Щоб не звикати до припливів, я приймаю *Менопейс*[®]

Останнім часом відчуваєте:

- припливи?
- нерви?
- перепади тиску?
- обмаль сил?




**НЕ МІСТИТЬ ЗАСОБІВ
ЗАМІСНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ**
ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС
МІСТИТЬ РОСЛИННІ ФІТОЕСТРОГЕНИ

www.40plus.com.ua

На правах реклами. Дієтичні добавки. Не є лікарськими засобами. Перед застосуванням ознайомитися з інструкцією. DM.UA.MEN.19.04.01

Менопейс Плюс. Менопейс Ориджинал. На правах реклами. Не є лікарськими засобами. Висновок ДСЄ № 05.03.02-03/3567 від 04.12.2014 до 01.12.2019. Є протипоказання. Перед застосуванням ознайомитися з інструкцією та проконсультуватися з лікарем.

Міждисциплінарний консенсус Швейцарії щодо ведення пацієнток із передменструальними розладами

Передменструальний синдром (ПМС) і передменструальний дисфоричний розлад (ПМДР) виявляють у жінок упродовж усього репродуктивного періоду життя. Оскільки симптоматика таких розладів є доволі широкою, до лікування іноді залучають лікарів різних спеціальностей: сімейних, гінекологів і психіатрів. У 2016 році у Швейцарії відбулася міждисциплінарна експертна зустріч, де було представлено алгоритм із ведення ПМС/ПМДР. Цей огляд присвячений методам діагностики та лікування передменструальних розладів у жінок.

Передменструальні розлади: визначення та епідеміологія

Міжнародне товариство з питань передменструальних розладів (ISPD) опублікувало оновлений консенсус щодо передменструальних розладів (ПМР). Відповідно до цього консенсусу, класичний ПМР слід відрізнити від варіантів ПМР (табл. 1). Класичний ПМР можна додатково класифікувати на (1) ПМР з переважно соматичними симптомами, (2) ПМР з переважно психологічними симптомами або (3) змішану форму із соматичними та психологічними симптомами. Найбільш поширеними психологічними симптомами є різка зміна настрою, дратівливість, тривога і депресія. При обстеженні жінок із переважно психологічними симптомами можна використовувати критерії Діагностичних та статистичних настанов із психічних захворювань (DSM-5) щодо ПМДР (табл. 2). Приблизно у 30-40% жінок реєструють симптоми ПМС, а 3-8% жінок репродуктивного віку мають ПМДР (Ryu et al.). Тривалість цих симптомів може бути різною: від кількох днів до двох тижнів упродовж одного менструального циклу. Симптоми зазвичай нарастають за тиждень до початку менструації і є максимально вираженими за два дні до неї. Перед овуляцією, як правило, симптоми відсутні.

Діагностичні дослідження

Для складання оптимального плану лікування під час першої консультації слід

розглянути нижченаведені аспекти/питання (табл. 3), надалі – виконати основні лабораторні дослідження (бажано на 2-5-й день циклу, натще, між 8.00 та 9.00 годинами ранку) (табл. 4) та здійснювати систематичне оцінювання симптомів. Оскільки симптоми ПМС та ПМДР неспецифічні й мають схожість із симптомами інших патологічних станів, для підтвердження діагнозу необхідно виявити достовірні й надійні проспективні симптоми.

Зокрема, ПМДР часто супроводжуються порушеннями психіки, наприклад депресією (23%), біполярним розладом (8%) і тривожністю (7%) (Pearlstein et al.), тому важливо зібрати в пацієнтки анамнез про будь-які супутні психічні хвороби та схильність до суїциду. ПМДР можна відрізнити від ПМС за допомогою критеріїв DSM-5 (табл. 2), тоді як диференційна діагностика ПМС є більш складною. Виділяють кілька інструментів збору даних, серед яких найчастіше використовують (принаймні в англomовних країнах) Анкету шоденного обліку тяжкості симптомів (DRSP). Це валідований опитувальник для самостійного заповнення.

Незалежно від обраного виду анкети, мінімальна тривалість записів має охоплювати два послідовні цикли. Актуальною проблемою усіх анкет є відсутність у них нормативних значень, що свідчать про наявність ПМС. На противагу цьому під час досліджень необхідне дотримання строгих критеріїв

ПМС, встановлених Національним інститутом охорони здоров'я США (NIH). До цих критеріїв відносяться наростання симптомів ПМС щонайменше на 30% у період між фолікулярною (5-10-й дні менструального циклу) та лютеїною фазами (за 6 днів до менструації). Крім того, ПМДР чітко визначений критеріями DSM-5.

Огляд методів лікування ПМР

До методів лікування належать такі, як когнітивно-поведінкова терапія (особливо при ПМДР), альтернативні методи лікування, застосування психотропних препаратів, гормонотерапії, діуретиків та хірургічні втручання. Слід зазначити, що у Швейцарії, крім застосування прутняку звичайного (*Vitex agnus-castus L.*)* та прогестерону, не схвалено жодного з нижченаведених методів терапії ПМР.

Альтернативні методи лікування

До альтернативних методів лікування відносяться дієта, фізичні вправи, вживання мікроелементів (кальцію, піридоксину, магнію, вітаміну Е, міо-інозитулу), терапія лікарськими рослинами (пругняком звичайним (*Vitex agnus-castus L.*)*, звіробоєм (*Hypericum perforatum L.*), олією примули вечірньої (*Oenothera biennis L.*), шафраном (*Safranus sativus L.*), *Ginkgo biloba L.*), і немедикаментозне лікування, а саме – когнітивно-поведінкова терапія та голкотерапія. Слід зазначити, що лікувальні рослини можуть бути зареєстровані як харчові добавки або препарати, які реєструє Орган контролю за медичними препаратами та приладами Швейцарії (Swissmedic). В останньому випадку вони мають відповідати вимогам ефективності, безпеки та виробничого контролю.

Найбільш значущі докази ефективності альтернативного лікування ПМР виявлено при застосуванні кальцію, прутняку звичайного (*Vitex agnus-castus L.*)* і когнітивно-поведінкової терапії (табл. 5) (Nevatte et al.; Maharaj et al.).

За даними систематичного огляду, терапія екстрактом прутняку звичайного має переваги порівняно із застосуванням плацебо, піридоксину й оксиду магнію у жінок з ПМС (van Die et al.). У жінок із ПМДР, за даними одного дослідження, дія прутняку звичайного така сама, як у флуоксетину (Atmaca et al.),

а в іншому дослідженні флуоксетин виявився більш ефективним (Ciotta et al.). Ефективність *Vitex agnus-castus* встановлено при лікуванні й соматичних, і психічних симптомів (van Die et al.). Загальний показник відповіді на лікування *Vitex agnus-castus L.* (препарат Префемін) у пацієнток із ПМР становив 52-81% (van Die et al.; Schellenberg et al.). Рекомендована тривалість лікування – не менше 3 місяців. Проте слід мати на увазі, що прутняк звичайний має допамінергічну дію, а отже, може взаємодіяти з антипсихотичними препаратами (це припущення на сьогодні не досліджено).

Психотропні препарати

До психотропних препаратів відносяться антидепресанти та анксиолітики. Антидепресанти можна застосовувати постійно або тільки протягом лютеїнової фази (початок – за 14 днів до передбачуваної менструальної кровотечі; завершення – день настання менструальної кровотечі або через кілька днів після цього). Загальний показник відповіді на лікування селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) у пацієнток із ПМР становить 50-90% (Shah et al.; Marjoribanks et al.). Ефект від лікування зазвичай спостерігають протягом 48 год від його початку. Незважаючи на те, що постійні та періодичні схеми лікування СІЗЗС однаково ефективно усувають дратівливість та різкі зміни настрою, постійна терапія СІЗЗС більш ефективна за наявності пригніченого настрою та соматичних симптомів (Freeman et al.; Landen et al.). Якщо відповідь на лікування в першому терапевтичному циклі є недостатньою, в наступному циклі можна збільшити дозу, а також змінити СІЗЗС. Побічні ефекти, наприклад нудоту, безсоння, головний біль, загальну слабкість, діарею і запаморочення, часто реєструють на початку застосування СІЗЗС (частота – 15%), але ці явища зазвичай зменшуються протягом кількох днів терапії. Навпаки, статеві розлади, приміром зниження лібідо або затримка оргазму, можуть зберігатися довго (частота – 9-30%), але швидко зникають після відміни СІЗЗС. На сьогодні серед жінок з ПМР, що приймають СІЗЗС та селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (СІЗЗН), не було зареєстровано жодних випадків спроб самогубства. Хоча синдром відміни при застосуванні СІЗЗС виникає рідко, їх дозу можна поступово зменшувати, особливо коли пацієнтці призначено постійну терапію. Протягом 6-8 міс після припинення лікування приблизно у 50% пацієнток реєструють рецидив розладу, проте він можливий навіть під час прийому медикаментів. Систематично не досліджувалося поєднання СІЗЗС

Таблиця 1. Класифікація ПМР (Landen et al.)

Категорія передменструального розладу	Характеристики
Класичний ПМР, ПМС, ПМДР	Симптоми виникають в овуляторних циклах Симптоми неспецифічні – вони можуть бути соматичними та/або психологічними Симптоми відсутні після менструації та перед овуляцією Симптоми повторюються в лютеїнової фазі Симптоми слід оцінювати проспективно (впродовж мінімум двох циклів) Симптоми викликають значні порушення діяльності (на роботі, навчанні, під час різних заходів, дозвілля і при взаємодії з іншими людьми); виникає дистрес
Варіанти ПМР Передменструальне загострення	Симптоми основного психологічного, соматичного розладу або захворювання суттєво нарастають перед менструацією
ПМР, зумовлений неовуляторною активністю яєчників (зустрічається рідко)	Симптоми виникають внаслідок активності яєчників, не пов'язаної з овуляцією
Прогестоген-індукований ПМР	Симптоми виникають внаслідок екзогенного введення прогестогену
ПМР за відсутності менструації	Симптоми виникають внаслідок тривалої активності яєчників, навіть в умовах пригнічення менструації

Таблиця 2. DSM-5: критерії ПМДР (O'Brien et al.)

A.	Протягом більшості менструальних циклів принаймні 5 симптомів присутні в останній тиждень перед початком менструації, потім зменшуються впродовж кількох днів після початку менструації та стають мінімальними або відсутні протягом тижня після менструації.
B.	Має бути присутній ≥ 1 симптом: • виражена афективна лабільність (наприклад, різка зміна настрою, безпричинний смуток, підвищена образливість); • виражений гнів чи дратівливість або часті конфлікти з іншими людьми; • виражене відчуття безнадії, пригнічений настрій, самокритичні думки; • виражена напруга, тривога, надмірна настороженість.
C.	Має бути присутній ≥ 1 симптом, а в сумі з вищенаведеними симптомами критерію B має бути 5 симптомів: • порушення концентрації уваги; • порушення апетиту, потяг до певної їжі, до переїдання; • зниження інтересу до звичайної діяльності; • швидка втомлюваність, нестача енергії; • відчуття знесилення або неможливості контролю своєї поведінки; • болючість грудей, здуття живота, збільшення маси тіла або біль у м'язах/суглобах; • надмірний сон або безсоння.
D.	Симптоми супроводжуються клінічно значущим дистресом або порушенням діяльності на роботі, навчанні, під час повсякденної активності або при взаємодії з іншими людьми.
E.	Розлад не є звичайним загостренням симптомів іншого патологічного стану або психічного порушення (хоча можуть виявлятися інші захворювання).
F.	Наявність критерію A слід визначати за даними прогностичного оцінювання протягом щонайменше 2 циклів, під час яких наявні симптоми.
G.	Симптоми не пов'язані з фізіологічною дією певної речовини або іншого патологічного стану.

* Активна речовина препарату Префемін від Ataka Pharma.

Таблиця 3. Основні відомості, необхідні для прийняття спільного рішення щодо лікування ПМР (модифіковані дані Schellenberg et al., Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Freeman et al.)

• Анамнез менструацій/період репродуктивного віку: частота, тривалість, тяжкість, болючість, регулярність менструацій, наявність аменореї, відомості про останній менструальний період, вагітність
• Анамнез ПМР: вік, в якому почалися розлади, їх характер, періодичність і тяжкість, наявність або відсутність симптомів після менструації, наявність безсимптомного періоду під час фолікулярної фази
• Порушення діяльності: вплив симптомів на робочий процес, навчання, побутову, соціальну активність тощо (щонайменше 3-5 днів); ступінь дистресу
• Супутні патологічні стани (психологічні, фізичні стани, хвороби), прояви яких нарастають перед початком менструації
• Суїцидальні наміри
• Переносимість попередньої або поточної гормонотерапії
• Планування сім'ї та готовність використовувати під час лікування бар'єрні методи контрацепції
• Ставлення до різних (у т. ч. незареєстрованих) методів лікування ПМР
• Анамнез лікування ПМР: ефективність, побічні ефекти
• Прихильність до лікування

Таблиця 4. Основні лабораторні дослідження (сироватка крові)

Ендокринний розлад/стан	Показник сироватки
Період репродуктивного віку	Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), естрадіол (E2)
Порушення функції щитоподібної залози Гіперпролактинемія Синдром Кушинга/хвороба Аддісона	Тиреотропний гормон (ТТГ) Пролактин Кортизол

Таблиця 5. Альтернативні методи лікування (обрані)
(модифіковані дані Shah et al.)

Мікроелемент	Дозування
Кальцій	1200 мг/добу; постійно
Вітамін Е	150-600 МО/добу; постійно
Вітамін В6 (піридоксин)	50-100 мг/добу; постійно
Магній	200-500 мг/добу; постійно
Міо-інозитол	12 г/добу у формі порошку; постійно
Фітотерапія	Дозування
Vitex agnus-castus L. (плоди прутняка звичайного)	20 мг/добу* (препарат Префемін від Амаха Pharma); постійно
Hypericum perforatum L. (трава звіробою)	900 мг/добу*; постійно
Oenothera biennis L. (олія примули вечірньої)	1-6 г/добу; постійно
Crocus sativus L. (шафран)	30 мг/добу*; постійно
Ginkgo biloba L. (листя)	120-160 мг/добу*; в лютеїновій фазі

* Сухий екстракт.

з іншими препаратами (наприклад, кількома антидепресантами) під час лікування ПМР.

Доведено, що для усунення симптомів ПМР, крім СІЗЗС, можна застосовувати СІЗЗН, трициклічні антидепресанти та анксиолітики. Однак доказова база для цих препаратів є значно меншою.

Жінкам із симптомами одного з варіантів ПМР, наприклад передменструального загострення супутнього психічного розладу, слід призначати терапію антидепресантами, постійно консультируючись із психіатром. Це зумовлено тим, що у деяких пацієнок, наприклад із передпсихотичними станами, СІЗЗС можуть погіршити перебіг супутнього психічного захворювання. Крім того, при лікуванні класичного ПМР у жінок фертильного віку рекомендовано призначати препарат, який можна приймати під час вагітності (зокрема, сертралін, циталопрам).

Пригнічення овуляції

Для пригнічення овуляції можна застосовувати комбіновані оральні контрацептиви (КОК), агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ), естрогени та даназол. За даними попередніх досліджень встановлено, що КОК негативно впливають на афективні симптоми у жінок з ПМР. Тим не менше доведено, що інші препарати цієї групи, особливо з прогестагеном дроспіреноном у складі та/або коротшим періодом між прийомами таблеток, ефективні при лікуванні афективних і соматичних симптомів відповідно (Nevatte et al.; Maharaj et al.; Lopez et al.). Однак, оскільки застосування КОК підвищує ризик венозних тромбоемболій, під час їх прийому необхідне належне спостереження лікарем.

Отже, аГнРГ пригнічують функцію системи «гіпоталамус – гіпофіз – яєчник», викликаючи псевдоменопаузальний стан. Встановлено, що у жінок із ПМР показник відповіді на лікування становить 60-75%, при лікуванні й фізичних, і поведінкових симптомів (Wyatt et al.). Разом із аГнРГ, як правило, призначають «зворотну» менопаузальну гормонотерапію (МГТ): естрогени в поєднанні з прогестагенами, тиболон. Метою цієї терапії є запобігання негативним наслідкам дефіциту естрогену, зокрема припливам жару і остеопорозу. Проте на теперішній час не отримано даних про довгострокову безпеку такого лікування. Тому рекомендовано проводити денситометрію кісток при застосуванні аГнРГ (±МГТ) довше 6 міс і щонайменше кожні 2 роки після припинення терапії або, в окремих випадках, з іншою періодичністю. Лікування слід припинити, якщо на рентгенограмах, отриманих з інтервалом в 1 рік, виявлене значне зменшення щільності кісткової тканини.

Трансдермальні та ін'єкційні (але не пероральні) естрогени пригнічують овуляцію й суттєво зменшують симптоми ПМР порівняно з плацебо. Щоб забезпечити захист ендометрію, прогестаген слід поєднувати, наприклад, із дидрогестероном (не діє на центральну нервову систему) або додатково встановити внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом. При застосуванні останньої виявляють всмоктування гормону у системний кровообіг протягом перших 3-4 міс, що може викликати наступні симптоми: депресію, загальну слабкість і здуття живота. Ці явища спостерігають у 10% жінок із непереносимістю прогестагену (Elovainio et al.). Як правило, через деякий час ці симптоми зникають.

Очевидно, що терапією відчаю при ПМР може бути проведення двобічної оварієктомії (ОЕ) та гістеректомії (ГЕ). Доведено, що таке втручання ефективно усуває і порушення настрою, і фізичні симптоми при ПМР, але ефект від нього зберігається лише за умови призначення МГТ естрогенами (монотерапії). Перш ніж рекомендувати

хірургічне втручання, слід призначити аГнРГ і, таким чином, визначити потенційну ефективність оварієктомії.

Прогестагени

Ефективність застосування прогестагенів і прогестерону у жінок з ПМР не доведена, тому їх, як правило, не рекомендують застосовувати. Проте, за даними Кокранівського огляду (2012), неефективність прогестерону при ПМС не доведена (Ford et al.).

Діуретики

Доведено, що застосування спіронолактону, антагоніста рецепторів альдостерону, в дозі 100 мг/добу протягом лютеїнової фази зменшує й фізичні, й афективні симптоми (Vellacott et al.; Wang et al.). Оскільки спіронолактон є калійзберігаючим діуретиком, пацієнок слід періодично обстежувати для виключення гіперкаліємії.

Швейцарський алгоритм ведення ПМР

Швейцарський алгоритм ведення пацієнок із ПМР включає різні рівні надання медичної допомоги (первинної/вторинної) і проведення діагностичних та лікувальних заходів з урахуванням періоду

репродуктивного віку жінки (репродуктивна фаза, перехідний період перед менопаузою).

Відповідно до багаторівневої схеми сімейні лікарі й гінекологи загального профілю відповідають за надання первинної медичної допомоги при ПМР, тоді як гінекологи-ендокринологи (провідні клініцисти), психіатри та психологи забезпечують надання вторинної допомоги при ПМР. Разом із пацієнткою вони утворюють «терапевтичний трикутник», у який, за наявності показань, можна додати фахівців із альтернативного лікування та хірургів. Первинний клінічний діагноз (що передбачає збір анамнезу, прогнозне оцінювання симптомів) має встановлювати лікар, що надає первинну медичну допомогу при ПМР.

Міждисциплінарна експертна група рекомендує записувати симптоми під час ПМС щодня або щонайменше двічі в одному менструальному циклі (наприклад, під час фолікулярної (5-7-й день циклу) та лютеїнової фази (за 14 або за 6 днів до наступної менструації) протягом двох послідовних циклів.

Продовження на стор. 30.



Негормональна терапія

Сімідона



Негормональна терапія клімактеричного синдрому

- Безпечна альтернатива МГТ^{2,4,5}
- Вазомоторні, психоемоційні та вегетативні порушення¹⁻³
- Індивідуальний підбір дози^{2,3}
- Сприяє збереженню метаболічних показників⁶

Склад: 6,5 мг/13 мг нативного екстракту кореневищ Циміцифу-гі (42,25/84,5 мг сухої речовини)

Спосіб застосування: 1 таб. один раз на день впродовж мінімум 6 тижнів. Рекомендоване довгострокове використання

cimidona-amaxa.com

¹Інструкція по застосуванню Сімідона. ²Shellenberg R et al. (2013) Dose-Dependent Effects of the Cimicifuga racemosa Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Evidence-based complementary and alternative medicine Epub 2012 Dec 23. ³Lopatka et al. (2007) Die Traubensilberkerze in der Behandlung menopausaler Beschwerden – Ergebnisse einer Therapiebeobachtung mit cimifemin[®] uno. Medizin für die Frau. Journal für Menopause 02/2007. ⁴Viereck V et al. (2005) Black cohosh: just another phytoestrogen? Trends in endocrinology and metabolism. 16(5):214-221. ⁵Gaitan-Hernandez M (2007) The growth inhibitory activity of the Cimicifuga racemosa extract Ze 450 is mediated through estrogen and progesterone receptors-independent pathways. Planta medica. 72(4):317-323. Pfl. № UA / 14671/01/01 від 25.09.2015 р. ⁶Monocentric retrospective cohort study (CIMBOLIC), Stute P, Ost L, Büttiker L, Bern, 2009-2016. * Менопаузальна гормональна терапія

Вся інформація про лікарські засоби та їх застосування представлена для ознайомлення і не може вважатися настановою для самостійної діагностики та лікування. Інформація призначена виключно для медичних та фармацевтичних працівників.

Префемін



Негормональна терапія порушень менструальної функції

- Зниження продукування пролактину¹
- При порушеннях менструального циклу^{1,6}
- При мастодинії та масталгії^{1,2-5}
- При дисфункціональних кровотечах⁶
- При передменструальному синдромі²⁻⁵

Склад: 20 мг нативного екстракту Прутника звичайного (180 мг сухої речовини)

Спосіб застосування: 1 таб. один раз на день, мінімальний курс лікування 3 місяці

prefemin-amaxa.com

¹Інструкція по застосуванню Префемін. ²Shellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus-castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 322(7279):134-137. ³Shellenberg R (2012) Dose-dependent efficacy of Vitex agnus-castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine 19(14):1325-31. ⁴Falch B S et al. (2003) Die Behandlung des prämenstruellen Syndroms (PMS). Eine Therapiebeobachtung mit dem Vitex agnus-castus-Extrakt Ze 440. Schweizerische Medizinische Zeitschrift für Phytotherapie 3(2). ⁵Berger D (2000) Efficacy of Vitex agnus-castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). Arch Gynecol Obstet 264:150-153. ⁶Eltbogen R (2015) Vitex agnus-castus Extract (Ze 440) Improves Symptoms in Women with Menstrual Cycle Irregularities. Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2015; 25 (2): 10-15. Pfl. № UA / 14581/01/01 та UA / 14582/01/01 від 20.08.2015 р.



Міждисциплінарний консенсус Швейцарії щодо ведення пацієнок із передменструальними розладами

Продовження. Початок на стор. 28.

Якщо терапія першої та другої ліній (рис. 1, 2) неефективна, пацієнку з ПМР слід направити до фахівця з вторинної медичної допомоги, бажано — до гінеколога-ендокринолога. Психіатр є необхідним спеціалістом для надання вторинної медичної допомоги жінкам із варіантом ПМР та супутнім психічним захворюванням. Комплексна клінічна діагностика передбачає також виконання лабораторних досліджень сироватки крові та прогнозне оцінювання симптомів упродовж двох послідовних циклів.

Слід зазначити, що запропонований алгоритм лікування є неоднаковим у жінок репродуктивного періоду та в пацієнок у менопаузі.

Основою для всіх наведених методів лікування має бути психологічне навчання пацієнтів. Для лікування жінок репродуктивного віку, що раніше не отримували лікування (рис. 1), використовують терапію першої лінії, а саме — альтернативне лікування (не менше 2-3 міс). У осіб, що не відповіли на терапію першої лінії або попередньо отримували лікування, застосовують

терапію другої лінії: 2-місячний курс КОК, якщо необхідна контрацепція і немає ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ); антидепресанти (СІЗЗС, СІЗЗН), якщо контрацепція не потрібна або є ризик ВТЕ. Пацієнткам, які почали приймати СІЗЗС, рекомендована консультація лікаря (особиста або по телефону) через 1 тиждень після початку лікування для виключення підвищеної тривожності. Для жінок, які планують вагітність, оптимальними препаратами СІЗЗС є циталопрам і сертралін. Трициклічні антидепресанти та анксиолітики мають призначатися виключно психіатром і лише у жінок із тяжкою формою ПМДР.

У пацієнок, які не відповідають на терапію, або в жінок із побічними ефектами від лікування можна розпочати терапію третьої лінії (застосування спіронолактону або пригнічення овуляції трансдермальними естрогенами, до яких додають прогестаген, щоб забезпечити захист ендометрію). Жінок, які обирають лікування спіронолактоном, слід попередити про необхідність бар'єрної контрацепції. Їм також рекомендують періодично визначати вміст калію в сироватці.

Пацієнткам, які не відповідають на будь-який варіант терапії третьої лінії, можна запропонувати пригнічення овуляції за допомогою аГнРГ в поєднанні зі зворотною МГТ (терапія четвертої лінії). У осіб, що відповідають на лікування, слід виконувати кісткову денситометрію принаймні через 6 міс від початку лікування та щонайменше кожні 2 роки після припинення терапії або, в окремих випадках, з іншою періодичністю. Хірургічне втручання у формі гістеректомії та двобічної оварієктомії є терапією відчаю, якої в більшості випадків можна уникнути.

Жінкам репродуктивного віку з класичною формою ПМДР слід повідомити, що вони мають підвищений ризик розвитку депресії, яка може виникнути під час вагітності, після пологів та в менопаузальному періоді. Ця інформація пришвидшить звернення пацієнок до лікарів різного фаху у різні періоди життя.

У жінок під час менопаузи можуть з'являтися нові передменструальні симптоми або посилюватися вже існуючі. Для початкового періоду менопаузи характерна неоднорова тривалість менструального циклу, що перевищує 7 днів, часте підвищення рівнів ФСГ сироватки і зменшення резерву яйцеклітин. Для пізнього етапу властиві нерегулярні менструальні цикли з незвичними кровотечами і, з високою ймовірністю, низький рівень естрогену в сироватці, часті загальні симптоми менопаузи.

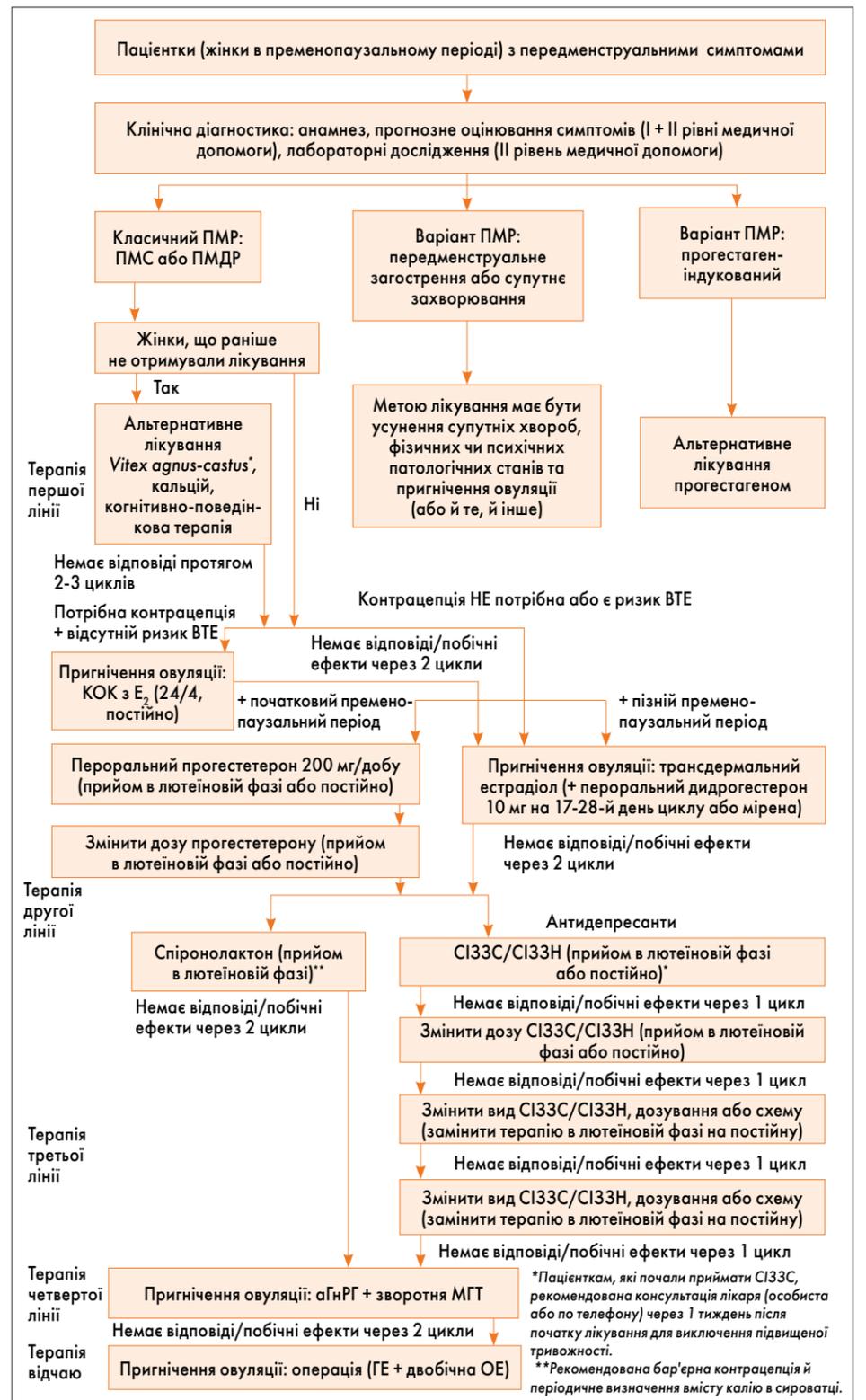
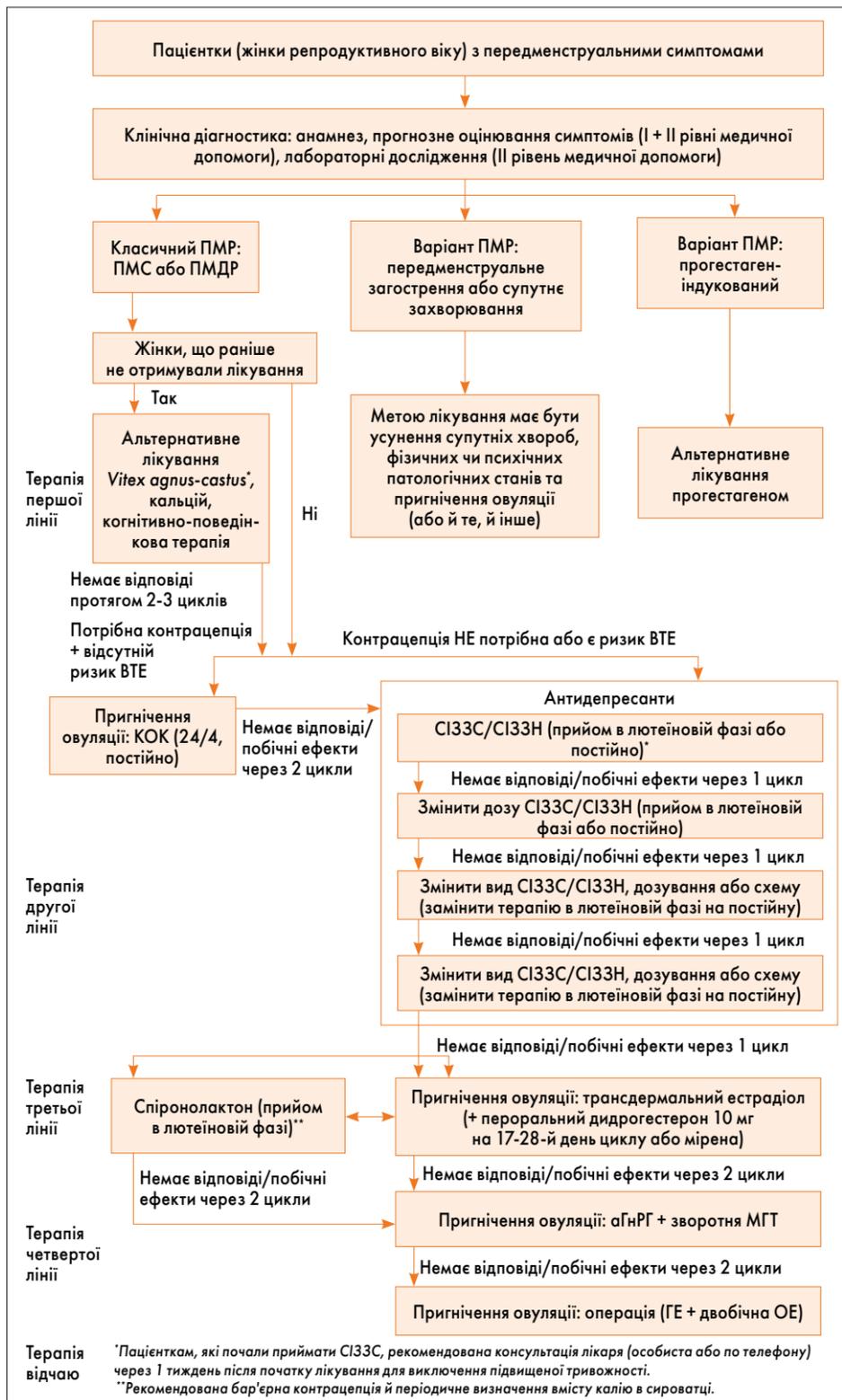
Жінки під час менопаузи, що раніше не отримували лікування, як і жінки репродуктивного віку з ПМР (рис. 2), можуть

спробувати альтернативне лікування в якості терапії першої лінії (2-3 міс). У осіб, що не відповіли на терапію першої лінії або попередньо отримували лікування, застосовують терапію другої лінії, яка передбачає 2-місячний курс КОК з E₂ (якщо необхідна контрацепція і відсутній ризик ВТЕ), застосування перорального прогестерону (початок премопаузи, якщо контрацепція не потрібна або є ризик ВТЕ) чи супресію овуляції трансдермальними естрогенами, які поєднують із прогестагеном для захисту ендометрію (пізня премопауза, якщо контрацепція не потрібна або є ризик ВТЕ). Пацієнткам, які не відповідають на терапію або в яких виникли побічні ефекти, призначають інші види лікування, наприклад прийом антидепресантів, спіронолактону (терапію третьої лінії), аГнРГ у поєднанні зі зворотною МГТ (четверту лінію) та хірургічне втручання у формі гістеректомії і двобічної оварієктомії (терапію відчаю).

Таким чином, Швейцарський алгоритм ведення пацієнок із ПМР, розроблений для надання багаторівневої медичної допомоги, з урахуванням періоду репродуктивного віку та залученням лікарів різного фаху, передбачає п'ять рівнів лікування.

За матеріалами P. Stute, C. Bodmer, U. Ehlert, R. Elbogen, A. Ging, I. Streuli & Michael von Wolff (2017): Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland, Gynecological Endocrinology.

Підготувала Анна Сакалош



* Активна речовина препарату Префемін від Атаха Pharma

Вагинальний кандидоз: особенности терапії на сучасному етапі

Інфекційна патологія займає одне з провідних місць як в структурі материнської захворюваності і смертності, так і в структурі перинатальних втрат. 29 марта в Харкові був проведений тренінг-практикум «Актуальні GuidеLines гінекології, репродуктології, акушерства», організаторами якого виступили Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця і Група компаній «МедЕксперт». В рамках цього заходу був представлений доповідь доктора медичних наук, професора Ольги Валентинівни Грищенко на тему «Сучасні аспекти лікування вульвовагінітів».

В останнє десятиліття у жінок во мно- гих країнах світу відзначається зростання урогені- тальних інфекцій, які традиційно займають перше місце в структурі акушер- ско-гінекологічних захворювань. Доклад- чик зазначила, що складність їх лікування об- ґрунтована тим, що в силу цілого ряду факторів збудувачі інфекційно-воспалительних захворювань змінюють свої властивості.

К таким факторам відносять наступні (Рад- зинський В.Е., 2013):

- Самолікування населення, результати якого важко контролювати.
- Формування патологічних біоцено- зов внаслідок необґрунтованого лікування не- сущескуючих захворювань (неправильне тото- кування результатів лабораторних досліджень).
- Санация вагіналіса без показань.
- Поліпрагмація, лікування медикаментами без доказательної бази.
- Необґрунтована госпіталізація
- Стационарна агресія в досягненні стер- ильності вагіналіса.

Далі професор О.В. Грищенко пред- ставила увазі слухачів конкретний клі- нічний випадок з практики.

Пациєнтка З., 29 років, звернулася на прий- ом до лікаря з скаргами на свербіж в області зовніш- них статевих органів, підвищену кількість виділень з вагіналіса. Подібні стосую- ння відзначає у себе не вперше. Лікувалася са- мостійно. На деякий час симптоми зникли, але згодом з'явилися знову.

Об'єктивно. Осмотр в дзеркалах: слизи- ста вагіналіса і зовнішні статеві органи гіпереміровані, шийка матки без змін, епітелій не пошкоджений. Виділення білого- рожевого кольору, обильні, з фрагментами слизи. При бімануальному огляді суттєвих змін з боку внутрішніх статевих органів не виявлено.

Результати мікроскопічного дослід- ня представлені в табл. 1. Така клінічна картина і результати дослідження сви- дечують про наявність у даної пацієнтки вагінального кандидозу (ВК).

ВК є достатньо поширеною про- блемою. Отечественні дані, так же як і дані європейських і американських учених, свідчать про те, що ВК зустрічається у кожної жінки, у якої хоча б один епізод ВК. Дане захворю- вання достатньо часто супроводжується реци- дивами. Згідно з результатами міжнародного дослідження Internet Panel Survey, до 49% жі- нок вказали на наявність кандидозної інфекції вагіналіса, більше 1/5 жінок мають рецидивую- чую форму ВК (Foxman V. et al., 2013).

К клінічним формам ВК відносять:

- Кандидоносительство:
- відсутність симптомів захворювання;
- відзначається у 15-20% небеременних жінок репродуктивного і перименопаузаль- ного віку;

Острій ВК:

- виражені запальні зміни;
- тривалість захворювання гострою формою кандидозу не перевищує 2 тижнів;

Хронічний (рецидивуючий) ВК:

- тривалість захворювання більше 2 тижнів;
- виникнення симптомів не менше 4 раз в рік.

В розглянутому випадку у пацієнтки діаг- ностикований варіант хронічного ВК. Щоб

визначити тактику лікування, необхідно зібрати додаткову інформацію про пацієнтку. Слід з'ясувати, якими способами контрацепції вона користується, чи є соматичні захворювання і чи приймає вона якісь-небудь ліки, які використовують для індивідуальної гігієни,

Таблиця 1. Результати мікроско- пічного дослідження виділень з вагіналіса і шийки матки

Показатель	Виділення з вагіналіса	Виділення з цервікального каналу
Лейкоцити	45-55 в п/зр	8-12 в п/зр
Епітеліальні клітини	Много	Незначительне количество
Еритроцити	Не виявлені	Не виявлені
Слизь	Обильні	Не виявлена
Мікрофлора друга	Незначительне количество	Не виявлені
Гонококки	Не виявлені	Не виявлені
Трихомонади	Не виявлені	Не виявлені
Гарднерелли (ключеві клітини)	Не виявлені	Не виявлені
Хламидії	Не виявлені	Не виявлені
Гриби	Клітини грибів роду <i>Candida</i> , мицелій	Не виявлені
Атипичні клітини	Не виявлені	Не виявлені

скільки у неї статевих партнерів і якого стосую- ння їх здоров'я.

В продовження своєї доповіді професор О.В. Грищенко нагадала класифікацію інфекцій репродуктивного тракту, прийнятну ВОЗ в 2005 році:

- ендогенні інфекції (кандидоз, бактеріальний вагіноз);
- інфекції, передаються переважно статевим шляхом (ІППП): гонорея, трихомоніаз, хламідіоз, сифіліс, генітальний герпес, папіломавірусна інфекція, ВІЧ-інфекція);
- зягеногенні захворювання (запальні інфекції органів малого таза в результаті ендо-цервікальних/внутриматочних втручань).

Чому важлива така класифікація? По- тому, що якщо лікар не з'ясує анамнез, не по- интересовується загальним самопочуттям, роботою кишечника пацієнтки, то не завжди можна буде повністю усунути патологічний процес, з яким вона звернулася до гінеколога.

Показанням до лікування ВК є наяв- ність симптомів захворювання у пацієнток, у яких при прямій мікроскопії або при куль- тивуванні виявлені дрожжеподібні гриби. В той же час жінкам з відсутністю симптомів лікування не потрібно.

В гайдлайні по веденню пацієнток з вагінальними виділеннями (IUSTI/WHO, 2011) відзначено, що інтравагінальна і пероральна терапія антимікотическими пре- паратами забезпечує однаково ефективне лікування ВК. При цьому необхідність достатньо тривалого застосування інтравагінальних препаратів призводить до низького комплаєнсу і передчасного завершення лікування. При лікуванні препаратами азолового ряду змен- шуються симптоми і негативні результати

культурального дослідження відзначаються у 80-90% пацієнток. В порівнянні з ІППП, при ВК не- потрібності в проведенні скринінгу і ліку- вання партнерів-мужчин, оскільки це стосується ендогенних інфекцій і в більшій мірі зв'язані з станом самої пацієнтки.

Відповідаючи на запитання «Як призначити правильну терапію?», доповідь зазначила, що слід звернути увагу на результати досліджень ефективності різних препаратів в лікуванні ВК. Так, за даними дослідників, кандидоз- ная інфекція більш чутлива до ітраконазо- лу, ніж до флуконазолу (табл. 2).

Особливості фармакокінетики відомих препаратів з протигрибковою активністю звертають увагу спеціалістів на один з препаратів групи триазолу – ітраконазол (Фуніт). Останній характеризується високою ефективністю і широким спектром дії. Хорош зарекомендувався антимікотический препарат Фуніт (пред- ставительство компанії «Нобель») містить 100 мг ітраконазола і випускається в формі капсул, що містять мікропелети. Назначається по 1 ка- псулі 2 рази в день протягом 7 днів.

Згідно з результатами досліджень, ча- стота рецидивів ВК при прийомі ітраконазола в 3 рази нижче, ніж при терапії флуконазолом. Ефективність лікування рецидивуючого ВК препаратом Фуніт становить 94%. При цьому його прийом характеризується доброю переносимістю (Elewski B. et al., 2005; Мед- ведева І.Б. і соавт., 2011; Masood S., Tabassum S. et al., 2012). На фоні лікування ітраконазо- лом досить швидко спостерігається зменшення загального самопочуття, зменшується гіперемія, кількість виділень, свербіж, покращується якість життя.

Також важливим фактором є те, що при порівнянні резистентності штамів



О.В. Грищенко

Candida non-albicans у досліджуваних препаратах з ітраконазолом становила 3%, а з флуконазо- лом – 12% (Liu X.P. et al., 2014).

Далі професор О.В. Грищенко представила результати дослідження, проведеного групою вітчизняних авторів (Борис О.М. і соавт., 2013). Згідно з висновками дослідників, показана більш висока ефективність препарату Фуніт у жінок, хворих на ВК, в тому числі і на фоні микст-інфекції, порівняно з ліку- ванням по традиційній схемі в комбінації з препаратом, що містить флуконазол. Удоб- ство застосування, безпека і хороша переносимість Фуніта забезпечують високий комплаєнс, а його ефективність доведена сер- тифікатом біоеквівалентності.

Таким чином, почати лікування канди- дозних вульвовагінітів слід з препаратів, що мають достатню доказательну базу, наприклад з ітраконазола (Фуніт) як са- мостійно, так і, можливо, в поєднанні з міс- ним антисептиком. В тих випадках, коли запальний процес обумовлен змішаною флорою, слід призначити до- датково препарати з антимікробної і антипротозойної активністю.

Підготувала **Марія Іщенко**



Фуніт

Легка перемога над грибокком!

Висока якість доведена сертифікатом біоеквівалентності та захищена голограмним стікером!

Інформація для фахівців медицини та фармацевти, а також для поширення на семінарах і конференціях з медичної тематики. Повна інформація, в тому числі і про можливі побічні реакції, міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Скорочена інструкція із застосування препарату Фуніт. Склад: ітраконазол 100 мг. Фармакологічна група: Протигрибкові засоби для системного застосування. Показання: мікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудувачами. Схеми терапії: 2 капсули (200 мг) 2 рази на добу. Побічні ефекти: диспепсія, нудота, біль в області живота, запора і т.д. Р. с. МОЗ України №14314/01/11. Літатура: 1. Матвеева на увазі широкі спектру дії. Інструкція для медичного застосування препарату Фуніт; 2. Open, randomized, single oral dose, 2-period, crossover trial to assess the bioequivalence of itraconazole 100 mg microtablet capsules and Sporanox 100 mg capsules in 24 healthy volunteers, 2006. Представництво компанії Нобель в Україні: 04074, Київ, вул.Автозаводська, 2, тел.: (044) 5862064, факс: (044) 5862065, www.nobel.com.ua.

Таблиця 2. Показатели минимальной ингибирующей концентрации (МИК) итраконазола и флуконазола в отношении штаммов различных видов *Candida spp.**

Препарат МИК* (мкг/мл)	Разновидность <i>Candida spp.</i> (количество исследованных штаммов)				
	<i>C. albicans</i> (19)	<i>C. tropicalis</i> (11)	<i>C. krusei</i> (5)	<i>C. glabrata</i> (6)	<i>C. parapsilosis</i> (6)
Итраконазол	0,06	13,80	0,06	16,00	0,03
Флуконазол	2,30	36,70	27,80	32,00	5,00

*Залани – монографія для спеціалістів.

Средиземноморская диета снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний

У женщин, придерживающихся средиземноморской диеты, на 25% ниже риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), утверждают американские исследователи.

«Наше исследование имеет убедительный посыл, касающийся общественного здоровья. Длительное благоприятное воздействие средиземноморской диеты на риск ССЗ обусловлено умеренными изменениями в известных факторах риска ССЗ, особенно связанных с воспалением, обменом глюкозы и резистентностью к инсулину, – отмечает ведущий автор исследования Шафкат Ахмад, научный сотрудник Brigham and Women’s Hospital (г. Бостон). – Это понимание может иметь важные последствия для первичной профилактики ССЗ».

В рамках когортного исследования «Здоровье женщин» (Women’s Health Study) ученые наблюдали за более чем 25 тыс. американских женщин в течение 12 лет. Полученные результаты опубликованы в журнале JAMA Network Open.

Средиземноморская диета является одним из вариантов здорового питания, который подразумевает высокое содержание растительных продуктов и оливкового масла и низкое содержание мяса и сладостей. Женщины были сгруппированы в соответствии с разными уровнями соблюдения данной диеты – низким, средним или высоким. По сравнению с низким уровнем соблюдения средиземноморской диеты у женщин-участниц со средним уровнем соблюдения риск ССЗ снизился на 23%, а с высоким уровнем – на 28%. При объединении обеих групп этот показатель составил 25%.

По мнению авторов исследования, уменьшение риска сходно с тем, что обеспечивается приемом лекарств – статинов, снижающих уровень холестерина, или других препаратов для профилактики ССЗ.

Предыдущие исследования также связывали средиземноморскую диету с сокращением ССЗ, но причины этого были неясны, поэтому авторы более предметно изучили этот вопрос. Ученые обнаружили связь между средиземноморской диетой и уменьшением воспаления, на которую приходится 29% снижения риска сердечных заболеваний. Результаты показали, что улучшение метаболизма глюкозы и резистентности к инсулину составило около 28%, а снижение индекса массы тела – около 27%. Также была обнаружена связь между средиземноморской диетой и изменением артериального давления и уровня холестерина.

Инфицирование опасными типами ВПЧ повышает риск кардиоваскулярной патологии

По данным нового корейского исследования, опубликованного в журнале Circulation Research, наиболее опасные типы вируса папилломы человека (ВПЧ), помимо того что несут опасность развития рака, могут увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно у женщин с ожирением.

Существует целый ряд известных рисков развития ССЗ: курение, высокий уровень холестерина в крови, высокое артериальное давление, отсутствие физической активности, плохое питание, ожирение и диабет. Однако для эффективной профилактики важно знать и о других рисках. Одним из потенциальных рисков является самая распространенная вирусная инфекция, передающаяся половым путем, – ВПЧ-инфекция.

Определенные штаммы ВПЧ имеют высокий онкогенный риск: они могут увеличивать риск некоторых видов рака, особенно шейки матки, влагалища, вульвы, полового члена, глотки и полости рта. Инфицирование ВПЧ часто проходит без симптомов, вплоть до появления раковых клеток. Предыдущие исследования среди женщин в США связывали ВПЧ с перенесенными случаями инфаркта и инсульта.

В новом же корейском исследовании ученые изучали взаимосвязь между ВПЧ и ССЗ, диагностированными в ходе исследования. В период с 2011 по 2016 год в нем участвовало 63 411 корейских женщин в возрасте от 30 лет без ССЗ. Их средний возраст составлял 40 лет, а средний индекс массы тела – 22. Более 7% из них были инфицированы ВПЧ высокого риска. Всем участницам провели стандартный тест с анализом ДНК на 13 штаммов ВПЧ высокого риска.

После учета других факторов риска у женщин с ВПЧ вероятность развития ССЗ оказалась на 22% выше, чем у неинфицированных. Вероятность ССЗ возросла еще больше, когда ВПЧ высокого риска сочетался с ожирением и метаболическим синдромом: у женщин с ожирением вероятность развития ССЗ была выше почти на две трети, а у женщин с метаболическим синдромом – почти вдвое. Негативно влияли также такие факторы, как курение и употребление алкоголя. Примечательно, что женщины, сообщившие о своей физической активности, также чаще имели ВПЧ высокого риска. Напротив, высшее образование было связано со сниженной вероятностью наличия ВПЧ высокого риска.

По материалам <https://medportal.ru>

15-16 Листопада 2019
Україна, Київ
NOVEMBER 15-16, 2019
Ukraine, Kyiv

2nd International Congress
RATIONAL USE OF ANTIBIOTICS

ANTIBIOTIC



STOP

RESISTANCE

II Міжнародний Конгрес
РАЦІОНАЛЬНЕ ВИКОРИСТАННЯ АНТИБІОТИКІВ

ОРГАНІЗАТОРИ
ORGANIZERS

МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ

БРИТІСЬКА АСОЦІАЦІЯ
АНТИБІОТИКІВ
CHEMOTHERAPY

ГО «УАДВА»
Українська асоціація з досліджень
використання антибіотиків

СХВАЛЕНО
APPROVED BY

ESCMID
EUROPEAN SOCIETY
OF CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

ОРГАНІЗАТОРИ CME
CME ORGANIZERS

siyemi

Група компаній
MedЕксперт

antibiotic-congress.com



WORLD THROMBOSIS DAY

11.10.2019

**III науково-практична конференція,
Присвячена WORLD THROMBOSIS DAY**

«Тромбопрофілактика в Україні. Сучасні світові тенденції»

м. Київ, вул. Антоновича 52, конференц-хол ДЕПО

Надається можливість On-line перегляду
Учасники отримують національний та міжнародний сертифікати

Захід включено до реєстру з'їздів, конгресів,
симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2019 рік

**Обов'язкова реєстрація на сайті
wtd-ukraine.org**

ЗА ПІДТРИМКИ:

МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ

ДЕПАРТАМЕНТ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ
ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ

Іsth
International Society on
Thrombosis and Haemostasis

Европейська Асоціація
Кардіологів

Група компаній
MedЕксперт

GOOD CME
PRACTICE GROUP

ОРГАНІЗАТОРИ:
Група компаній
MedЕксперт
siyemi

А.А. Мельник, к. б. н.

ДНК-тест на происхождение: медицинский или познавательно-развлекательный анализ?

Генетическое тестирование на происхождение или генетическая генеалогия – это возможность для людей, заинтересованных в семейной истории (генеалогии), выйти за рамки того, что они могут узнать от родственников или из исторических документов. Слово «генеалогия» является производным от греческих слов γενεα, genea – «семья» и λόγος, logia – «знания», «наука». ДНК-генеалогия – это синтез генеалогии и генетики, которой присущи свои законы и правила для определения родства между поколениями.

По оценкам экспертов, в 2018 году количество людей в мире, которые проанализировали свою ДНК с помощью прямых генетических генеалогических тестов, составило более 12 млн чел. (рис. 1). Большинство прошедших тестирование – это граждане США. Особенно это относится к афро-американцам, которые пытаются узнать больше о своей истории и культуре (1 из 25 взрослых американцев уже имеет личные генеалогические генетические тесты).

Краткая история генетической генеалогии

Статья Siegfried T. «Генетическая генеалогия и поиск Евы», опубликованная в «Далласских утренних новостях» 20 февраля 1989 года, считается самым ранним источником, в котором был использован термин «генетическая генеалогия». Автор писал: «В поисках корней человеческой расы ученые традиционно полагались на характеристику окаменелостей, найденных в древних породах. Безусловно, уже давно известно, что в генах находится информация о нашем происхождении. Теперь такую информацию стало легче прочитать. Недавно исследователи в области генетической генеалогии нашли методы для поиска женщины, от которой мы все произошли. Она широко известна как Ева» [1]. Следующее упоминание относится к 1996 году, когда Н. Сінсбеау выступила с докладом на тему «Генетическая

генеалогия» на конференции Федерации восточноевропейских обществ семейной истории в городе Миннеаполисе [2]. Статья под названием «Введение в генетическую генеалогия», опубликованная А. Savin 9 ноября 1998 года, является первой публикацией об использовании этого термина в контексте ДНК-проекта [3].

В 2000 году компания Family Tree DNA (США) впервые предложила коммерческое тестирование генетического происхождения [4]. По состоянию на 2017 год Международное общество генетической генеалогии (International Society for Genetic Genealogy) разместило на своем сайте список компаний, предоставляющих возможность проведения генетического тестирования непосредственно для потребителей или DTC (Direct To Consumer) [5].

В настоящее время около 40 компаний из разных стран мира проводят генетическое тестирование на происхождение. Наиболее востребованными являются услуги прежде всего трех американских компаний – Ancestry DNA, 23andMe и Family Tree DNA, а также некоторых других (табл. 1).

По оценкам MIT Technology Review (Массачусетский технологический институт), по состоянию на 2019 год приобретено более 26 млн наборов для тестирования. Некоторые эксперты прогнозируют, что в ближайшие два года это количество может увеличиться до 100 млн (рис. 2).

В технологии генеалогического ДНК-тестирования используются такие понятия, как геном, гаплотип, гаплогруппа, частота аллелей, маркеры.

Геном

Геном – это совокупность наследственного материала, заключенного в клетке организма, его полный хромосомный набор и внехромосомные элементы. У здорового человека геном состоит из 23 пар хромосом (одна от отца и одна от матери), находящихся в ядре клетки, а также

из митохондриальной ДНК. Двадцать две пары хромосом называют аутосомными. Они обозначаются в порядке убывания размера от 1 до 22 (первая пара самая большая, последняя – самая маленькая). Хромосомы X и Y определяют пол человека (XX – женский, XY – мужской) (рис. 3).

Гаплотип

Гаплотип – это совокупность аллелей (вариант гена) на локусах одной хромосомы, обычно наследуемых вместе (рис. 4). Если при кроссинговере (процесс обмена участками гомологичных хромосом) комбинация аллелей изменяется, то это свидетельствует о возникновении нового гаплотипа.

Гаплотип – это последовательность нуклеотидов в Y-хромосоме или своеобразный цифровой код исследуемых участков (маркеров). У каждого человека свой гаплотип, который считается ин-

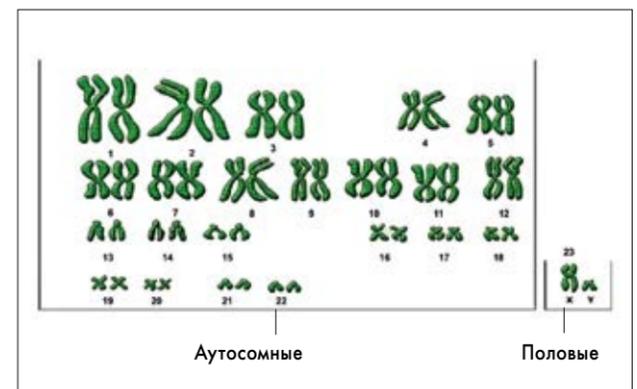


Рис. 3. Хромосомы человека (аутосомные и половые)

дивидуальным «паспортом». Этот «паспорт» передается по наследству. Каждый мужчина обладает наследственным «генетическим паспортом», который несет в себе Y-хромосому, где имеются определенные участки, в которых постепенно, на протяжении длительного времени – раз в несколько поколений – в нуклеотидах накапливаются мутации. Y-хромосома – единственная из всех 46 хромосом, которая передается от отца к сыну. Сын получает от отца точно такую же Y-хромосому, какую тот получил от своего отца. Очень важным является понимание того, что гаплотип – это не национальность, а унаследованность.

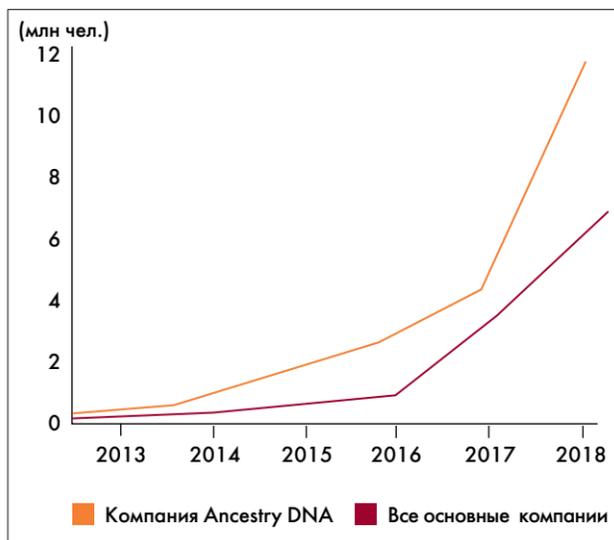


Рис. 1. Общее количество людей, протестированных генетическими компаниями

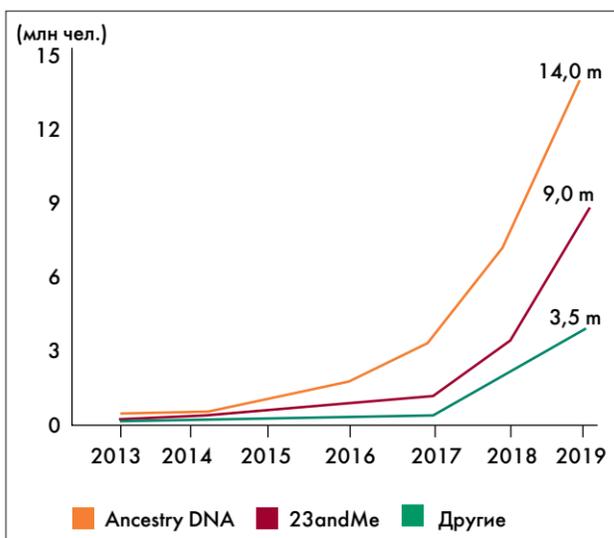


Рис. 2. Общее количество людей, которые приобрели наборы для генеалогического ДНК-тестирования

	Ancestry DNA	23andMe	Family Tree DNA	MyHeritage	Living DNA
Стандартный (аутосомальный тест)	Да	Да	Да	Да	Да
Y-DNA тест	Нет	Да	Да	Нет	Да
mt-DNA тест	Нет	Да	Да	Нет	Да
Образец для исследования	Слюна	Слюна	Буккальный соскоб	Буккальный соскоб	Буккальный соскоб
Срок хранения материала	Неопределенно долго	Неопределенно долго	25 лет	25 лет	Неопределенно долго
База данных	10 млн	1 млн	850 тыс.	1,5 млн	–
Информация о здоровье	Нет	За дополнительную плату	Нет	Нет	Нет
Географические регионы	500+	150	24	42	80 (особенно Великобритания)
Генеалогическое древо	Да	Ограничено	Да	Да	Нет

Продолжение на стр. 36.

А.А. Мельник, к. б. н.

ДНК-тест на происхождение: медицинский или познавательно-развлекательный анализ?

Продолжение. Начало на стр. 35.

Гаплогруппы

Гаплогруппа – группа схожих гаплотипов, произошедших от одного предка, которая определяется конкретными дополнительными уникальными мутациями в нуклеотидах Y-хромосомы и является знаком этнической общности родственно близких людей, несущих сходную ДНК. «Гаплогруппа» в термине «гаплогруппа» означает одиночество Y-хромосомы, то есть ее непарность. От поколения к поколению ДНК накапливает мутации. Обычно они не приводят к каким-либо функциональным изменениям, а являются лишь маркерами происхождения. Группы людей, несущих сходные генетические черты, выделяют в гаплогруппы и подгруппы. Y-хромосома используется для определения гаплогруппы у мужчин (у женщин – митохондриальная ДНК, которая находится вне хромосом). Эта метка в ДНК не «ассимилируется», как ассимилируются носители языков, носители разных культур. Гаплогруппа не определяет форму черепа или носа, цвет волос, физические или умственные характеристики человека. Она определяется «рисунком» мутаций в ДНК, причем в мужской Y-хромосоме ДНК, которая передается от отца к сыну на протяжении сотен и тысяч поколений. В результате с помощью специальных тестов можно определить, к какому роду принадлежит тот или иной человек.

Гаплогруппа образовалась до возникновения языка, государства, нации, церкви и т. п. Поэтому у каждой этнической группы свой гаплотип. По числу мутаций в гаплотипах можно рассчитать, когда жил общий предок группы людей, гаплотипы которых рассматриваются. Чем больше мутаций в гаплотипах группы людей, тем

древнее их общий предок. Мутации в гаплотипе происходят со скоростью одна мутация в примерно 22 поколения, то есть в среднем – раз в 550 лет.

Так как Y-хромосоме не с кем обмениваться генами, то всегда можно определить все мутации, накопившиеся у данного мужчины от всех его предков (вплоть до генетического Адама). Поэтому комплект индивидуальных мутаций Y-хромосомы у каждого представителя мужского пола называют его «гаплотипом».

Номенклатуру для гаплогрупп разработал Y Chromosome Consortium (YCC) – коллектив специалистов, систематизирующих информацию по эволюции и разнообразию этой хромосомы. Основные гаплогруппы обозначают заглавными буквами от А до Т (рис. 5) [6].

Y-ДНК гаплогрупп всех типов, которые возникли на определенных территориях и через некоторое время разошлись по территории Европы и Азии, представлен в табл. 2.

При исследовании Y-хромосомы гаплотип человека определяют по STR-тесту (Short Tandem Repeat), а гаплогруппу – по SNP (Single Nucleotide Polymorphism). STR может характеризовать индивида и ближайшую родню (определяет гаплотип Y-хромосомы), тогда как SNP встречается у больших групп людей (гаплогруппа Y-хромосомы).

STR – тестирование. Короткий тандемный повтор

Хромосомы обозначаются буквой «D», за которой следует номер. Например, хромосома № 1 называется D1, а хромосома № 2 называется D2. Гены названы по номеру хромосомы и местоположению, которое они занимают в хромосоме. Так, когда результаты относятся к D2S44, анализируемый ген находится в хромосоме № 2 в локусе 44.

В процессе теста специальных ДНК-маркеров последовательность оснований в них повторяется множество раз. Это называется «короткий тандемный повтор» от англ. Short Tandem Repeat (STR). При проведении лабораторного исследования анализатор считывает последовательность ДНК (А – аденин, Т – тимин, С – цитозин, G – гуанин) таким образом:

... СТ ТСТ ТСТ ТСТ ТСТ ТСТ ТСТ ТСТ ТСТ ТСТ ...
GT A A A A A A A A A G

В данном случае последовательность нуклеотидов ТСТА повторяется 9 раз. Так как STR маркер называется DYS391 (DNA Y-chromosome Segment № 391), делается запись DYS391=9. В этом маркере число повторов может быть между 7 и 14. Иногда число повторов увеличивается или уменьшается в одной из линий. Таким образом, отец может иметь DYS391=9, а его сын DYS391=10. Это называется мутацией и происходит, когда ДНК копируется неправильно. Мутация является естественным явлением.

Интерпретация результатов

После проверки и объединения результатов нескольких STR из одного генома определяется гаплотип, который может быть представлен

Гаплотип	Дата возникновения (лет тому назад)	Регион
F	55 тыс.	Ближний Восток
K	45 тыс.	Южная или Центральная Азия
T	30 тыс.	Береговые линии Красного моря и/или район вокруг Персидского залива
J	30 тыс.	Ближний Восток
R	28 тыс.	Центральная Азия
E1b1b	26 тыс.	Северо-Восточная Африка
I	25 тыс.	Балканы
J1	20 тыс.	Район гор Таврос/Загрос
J2	19 тыс.	Северная Месопотамия
E-M78	18 тыс.	Северо-Восточная Африка
R1b	18 тыс.	Вдоль берегов линии Каспийского моря и/или Центральной Азии
R1a	17 тыс.	Сибирь, Урал, Центральная Азия
G	17 тыс.	Ближний Восток
I2	17 тыс.	Балканы
E-V13	15 тыс.	Южный Ливан или Северная Африка
I2b	13 тыс.	Центральная Европа
N1C1	12 тыс.	Сибирь
E-M81	11 тыс.	Северо-Западная Африка
I2a	11 тыс.	Балканы
G2a	11 тыс.	Ливан
R1b1b2	10 тыс.	Северный или Южный Кавказ
I2b1	9 тыс.	Германия
I2a1	8 тыс.	Юго-Западная Европы
I2a2	7,5 тыс.	Юго-Восточная Европа
I1	5 тыс.	Скандинавия
R1b-L21	4 тыс.	Центральная и Восточная Европа
R1b-S28	3,5 тыс.	Район Альп
R1b-S21	3 тыс.	Центральная Европа
I2b1a	Менее 3 тыс.	Великобритания

в виде последовательности числа каждого маркера. Например, тест из 12 маркеров (табл. 3).

Маркеры STR вписаны в заголовке, а сам гаплотип – в ячейках таблицы (для DYS19 отмечено

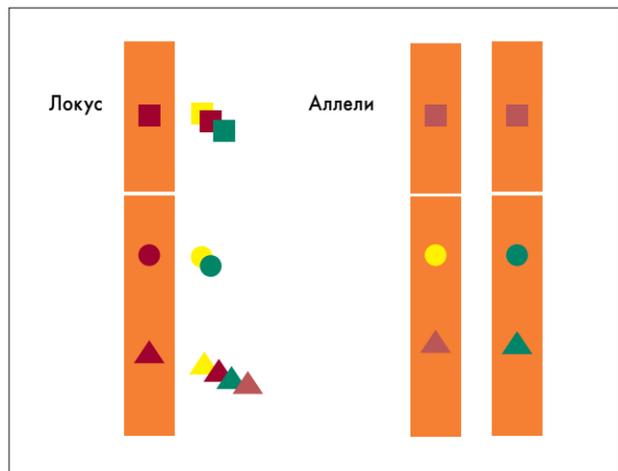


Рис. 4. Гаплотипы (комбинация трех аллелей на одной хромосоме)

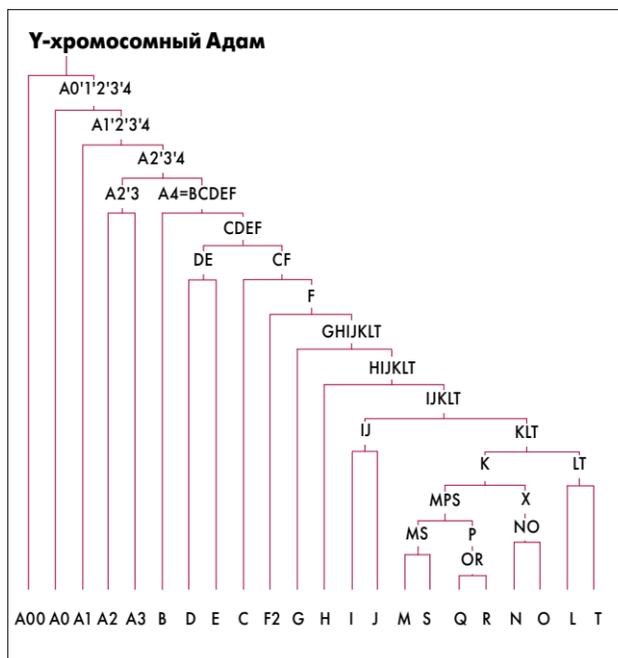


Рис. 5. Родословное древо гаплогрупп Y-хромосомы

Таблица 3. Последовательность чисел маркеров Y-ДНК

Гаплотип	STR маркеры Y-ДНК											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	19	385a	385b	388	389i	389ii	390	391	392	393	425	426
Гаплотип	14	12	17	12	13	29	24	11	13	13	12	10

14 повторов). Гаплотип может дать информацию о том, откуда произошла Y-мутация. Так, атлантический модальный гаплотип определен только 6 маркерами:

1	2	3	4	5	6
19	388	390	391	392	393
14	12	24	11	13	13

Например, в гаплогруппе R1a типичного славянина (русский, украинец, поляк, белорус, серб) в большинстве случаев имеются производные 25-маркерных гаплотипов (рис. 6).

Поскольку за прошедшие тысячелетия эти гаплотипы подверглись мутациям, то не так просто бывает определить, к какой ветви относится тот или иной современный носитель группы R1a. В связи с этим ведущие компании определяют 37-, 45-, 67- и даже 111-маркерные гаплотипы. С 67- или 111-маркерными гаплотипами отнесение к той или иной ветви является значительно более надежным.

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

SNP – однонуклеотидный полиморфизм (от англ. Single Nucleotide Polymorphism), или

1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	9	1	1	1	2	1	2	3	1	1	1	1	
3	5	6	1	1	4	2	2	0	3	1	0	5	9	0	1	1	4	4	0	2	2	5	5	6	6	
или																										
1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	9	1	1	1	2	1	2	3	1	1	1	1	
3	5	7	0	0	4	2	2	0	3	1	0	6	9	0	1	1	4	4	0	1	2	5	6	6	6	
или																										
1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	9	1	1	1	2	1	2	3	1	1	1	1	
3	5	6	0	1	4	2	1	0	3	1	9	6	9	0	1	1	3	4	0	2	2	5	5	6	6	

Рис. 6. Пример производных маркерных гаплотипов

«снп». SNP – это однонуклеотидные позиции в геномной ДНК, для которых в некоторых популяциях имеются различные варианты аллелей. К заменам относятся также небольшие вставки (insertion) или удаления (deletion), которые возникают как точечные мутации.

Изучение наборов SNP в геномах множества людей позволяет понять, кто от кого произошел. Если из десяти человек один и тот же снп встречается у девяти, а другой – у пяти, то можно предположить, что первый более древний, а второй – более новый. Чем древнее замена, тем у более разных народов она встречается.

Изменения числа STR происходят чаще, чем точечные мутации, порождающие SNP.

Пример результата ДНК-тестирования, проведенного посредством фрагментационного анализа Y-хромосомы по 27 STR-маркерам и SNP исследований (гаплогруппа и 27-маркерный гаплотип), представлен на рис. 7.

Образцы для исследования

Образцами для исследования при проведении генеалогического ДНК-теста может быть следующее:

Ваша Y-гаплогруппа: R1a-M198														Персональный номер: P18081502														
27-маркерный гаплотип, аллели																												
DYS393	390	19	391	385a	385b	439	289-I	392	289-II	458	437	448	449	460	Y-GATA-H4													
13	25	16	10	11	14	11	14	11	31	17	14	20	32	11	12													
456	576	570	438	481	533	635	627	518	F387S1																			
17	17	18	11	25	11	23	16	40	36-40																			

Рис. 7. Результат ДНК-тестирования (гаплогруппа и 27-маркерный гаплотип)

- буккальный соскоб (из внутренней стороны щеки);
- слюна (сбор слюны в пробирку).

Виды тестов

Существует три способа проведения генеалогических ДНК-тестов:

- аутосомный (atDNA);
- Y-хромосомный (Y-DNA);
- митохондриальный (mtDNA).

Аутосомный (atDNA) тест – это базовый тест, который позволяет найти родственников в пятом поколении по материнской и отцовской линии среди людей, которые прошли аналогичный тест, и определить общий регион происхождения в его процентном соотношении. Точность данного теста – только до 300 лет (рис. 8).

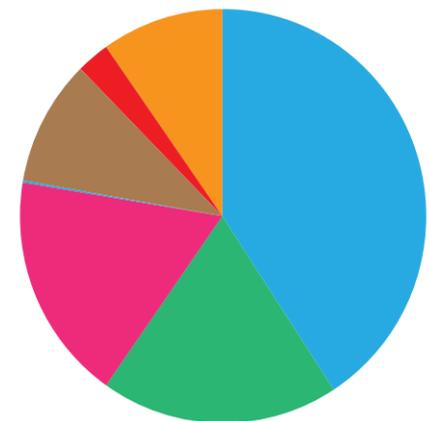
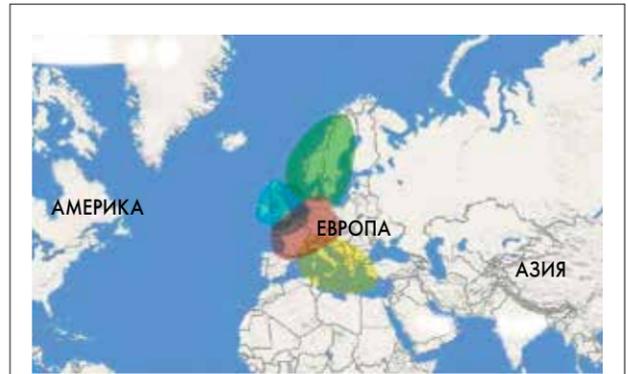
Y-DNA тест может рассказать о корнях только по отцу. Генетический тест на Y-хромосомы предполагает два типа тестов: короткий тандемный повтор (STR) и однонуклеотидный полиморфизм (SNP). STR лучше всего подходят для недавней родословной, а SNP рассказывают о более древнем происхождении.

Митохондриальный (mtDNA) тест проводится на основе митохондриальной ДНК, которая

результаты тестов отдельных лиц с различными базами данных, поэтому оценка этнической принадлежности может не совпадать у разных компаний;

• большинство человеческих популяций на протяжении своей истории мигрировали по многу раз и смешивались с соседними группами, в связи с чем оценка этнической принадлежности может отличаться от ожиданий человека;

• мутации не являются постоянной величиной, иногда они могут передаваться, а иногда – нет.



Регион	Приблизительное количество
Европа	99%
Великобритания	40%
Ирландия	20%
Скандинавия	17%
Италия/Греция	8%
Западная Европа	5%
Другие регионы	9%
Западная Азия	<1%
Другие регионы	<1%
Показатель по всем регионам	

Рис. 8. Результат генеалогического ДНК-тестирования

Любые полученные результаты ДНК-тестирования не предназначены для медицинского применения. Они не способны выявить какие-либо генетические заболевания и расстройства, поскольку несут только генеалогическую информацию.

Литература

1. «All About Eve» – Genetic history. Orlando Sentinel article collection.
2. Conference schedule for The Federation of East European Family History Societies, Minneapolis, June, 1996.
3. An introduction to Genetic Genealogy, by Alan Savin, November 9, 1998.
4. Sarata A.K. Genetic Ancestry Testing. Congressional Research Service Report to Congress. March 12, 2008. – RS22830.
5. International Society for Genetic Genealogy, https://isogg.org/wiki/List_of_DNA_testing_companies.
6. Human Mutation, 2014; 35(2):18191.

Фосфомицин как антибиотик выбора при неосложненных инфекциях мочевого системы у пациентов женского пола

Многоцентровое исследование

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются достаточно распространенной патологией у женщин любого возраста и сопровождаются различными клиническими проявлениями: от бессимптомной микробной колонизации мочевого пузыря до развития ирритативных симптомов. Инфекционно-воспалительные процессы верхних отделов мочевого тракта часто сопровождаются гипертермией, ознобом и болью в боку. Среди беременных частота ИМП может достигать 8% [1, 2].

Бактериурия определяется как наличие $>10^5$ колоний одного возбудителя в миллилитре мочи. Бактериурия может быть бессимптомной (ББ), например при беременности, или сопровождаться клиническими проявлениями при остром цистите и остром пиелонефрите [3]. При отсутствии лечения самостоятельное разрешение бактериурии у беременных маловероятно, и в большинстве случаев отмечается прогрессирование заболевания с появлением выраженной симптоматики и последующим развитием острого пиелонефрита в 20-50% случаев [4]. *Escherichia coli* является этиологическим агентом в 80-90% случаев ИМП. Также достаточно распространены другие грам-отрицательные патогены, такие как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*. Стрептококки группы В и *Staphylococcus saprophyticus* являются менее частыми возбудителями ИМП.

Материал и методы

На базе двух клинических центров с января 2011 года по январь 2014 года было проведено проспективное исследование с участием 400 пациентов. В группу А включили 200 беременных с ББ, которые находились под наблюдением акушера-гинеколога женской консультации. Группу В составили 200 пациентов с симптомами ИМП или тех, которым было показано проведение урологических вмешательств. Все пациенты подписали информированное согласие. Критериями исключения из исследования были следующие: аллергия на фосфомицин в анамнезе, синдром раздраженного кишечника, антибиотикотерапия на момент включения в исследование, диагностированные аномалии мочевого системы.

Протокол исследования

Первый визит

Пациенты группы А заполняли анкету касательно демографических данных, истории болезни, антибактериальной терапии, длительности аменореи и репродуктивного анамнеза. Участники группы В, кроме демографических данных и анамнеза заболевания, отмечали в анкете продолжительность симптомов нижних мочевых путей (ирритативные/обструктивные симптомы), наличие гипертермии с ознобом, беспричинной гематурии и показаний к цистоскопии или другим инструментальным вмешательствам

на уретре. После сбора информации в группе А были проведены обычные лабораторные исследования. У пациентов группы В проводили общий анализ крови и биохимическое исследование с определением печеночных проб. Участников обеих групп проинструктировали о необходимости сбора средней порции мочи для проведения общего анализа мочи, а также бактериологического исследования с определением чувствительности выделенных патогенов к антибиотикам. В тот же день вечером, перед сном, больные должны были принять однократно фосфомицина трометамол в дозе 3 г, предварительно растворив содержимое саше в стакане воды. Пациентам группы В при наличии ирритативных или обструктивных симптомов со стороны нижних мочевых путей в сочетании с лихорадкой и ознобом было рекомендовано принять еще две дозы препарата по 3 г – на 3-й и 5-й дни. Участникам исследования группы А, а также пациентам с клиническими проявлениями ИМП из группы В первичное исследование мочи провели до начала терапии фосфомицином. Пациенты с плановыми эндоурологическими вмешательствами одного дня принимали фосфомицин однократно за 4 ч до процедуры.

Последующее наблюдение

На 4-й день после первого визита пациентам обеих групп был повторно проведен анализ средней порции мочи (микроскопия и культуральное исследование с определением чувствительности) для оценки эффективности лечения. Также фиксировали любые побочные эффекты и показатели клинического улучшения симптомов. Пациентам группы В проводили исследование крови на 7-й день. Анализ средней порции мочи (общий и культуральный) проводили на 7-й и 12-й дни. Также отмечали наличие побочных эффектов и улучшений. Клиническая и микробиологическая эффективность, общий анализ мочи после лечения и наличие побочных эффектов оценивались следующим образом:

- А. Клиническая эффективность.
 - Разрешение симптомов – полное, неполное.
- В. Микробиологическая эффективность.
 - Эрадикация патогенов.
 - Бактериальная резистентность.

- Реинфекция.
- С. Побочные эффекты.
 - Легкий дискомфорт.
 - Умеренный дискомфорт.
 - Выраженный дискомфорт.
- Д. Анализ мочи после лечения.
 - Полное отсутствие патогенов.
 - Неполная элиминация патогенов.

Результаты

Пациенты группы А находились в возрастной категории 30-40 лет и соответствовали среднему социально-экономическому статусу. Большинство пациентов группы В были в возрастной категории <30 лет, а их социально-экономический статус соответствовал низкому уровню. Большая часть микробных изолятов, выделенных при культуральном исследовании мочи, принадлежала к семейству *Enterobacteriaceae*. Общее количество штаммов *E. coli* в обеих группах составило 178, из них 28 продуцировали β -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). Грамположительные кокки были выделены у 17 больных, полимикробные ассоциации – у 9, а у 8 пациентов возбудители ИМП при культуральном исследовании не были обнаружены.

Отмеченные побочные эффекты были незначительными: жидкий стул – 23,5% случаев, зуд в области половых органов – 19,75%, боль в области живота – 3,75%, боль в области спины – 3,75%. Данные неблагоприятные явления проходили самостоятельно и не требовали отмены лечения. Большинство из 304 микробных изолятов были чувствительны к фосфомицину. Эрадикация патогенов, бактериальная резистентность и реинфекция составили 96,3%, 3,9% и 3,9% соответственно (рисунк). В исследовании было выделено 25 БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* с бактериальной резистентностью в 4 случаях и реинфекцией в 1 случае. Из 25 БЛРС-продуцирующих изолятов *E. coli* 20 (80%) были чувствительны к фосфомицину.

Обсуждение

Фосфомицин, первоначально называвшийся фосфомицином, был открыт в Испании в 1969 году [5]. Фосфомицин для перорального приема выпускается в двух формах – фосфомицина трометамол (синоним – трометамин), растворимая соль с улучшенной по сравнению с фосфомицином биодоступностью, и фосфомицина кальций. Существует также внутривенная лекарственная форма данного препарата – фосфомицина динатрий. Фосфомицина трометамол является более предпочтительным для перорального применения, поскольку легче всасывается в кровь по сравнению с фосфомицина кальцием [6, 7]. При однократном приеме фосфомицина трометамола его терапевтическая концентрация в моче сохраняется в течение 1-3 дней. Пиковая концентрация препарата в моче составляет 1053-4415 мг/л и поддерживается на уровне более 12 мг/л в течение 24-48 ч, что достаточно для элиминации уропатогенов [11]. Сравнительные клинические испытания показывают, что однократный прием фосфомицина трометамола в дозе 3 г является таким же клинически эффективным, как и 7-10-дневные схемы лечения стандартными препаратами, которые используются для лечения ИМП, такими как нитрофурантоин, норфлоксацин и триметоприм/сульфаметоксазол.

В данном проспективном исследовании беременные женщины с ББ и пациенты, которым предстояло проведение эндоурологических процедур, получали фосфомицина трометамол однократно в дозе 3 г/сут, а пациенты с клиникой ИМП – трехкратно, по 3 г/сут через день (1-й, 3-й и 5-й дни). У беременных с ББ (группа А) в большинстве случаев при культуральном исследовании определяли *E. coli*, что совпадало с предыдущими исследованиями [12-14]. Чувствительность выделенных патогенов у пациентов в обеих группах составила: для *E. coli* – 94,95%, для БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* – 84% и для *K. pneumoniae* – 80%. Аналогичные результаты были получены в исследовании Falagas et al. [15]. В проведенном этими авторами систематическом анализе 17 исследований с общим количеством клинических изолятов *Enterobacteriaceae* – 5057 оценивали антимикробную активность фосфомицина в отношении возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью (MDR). Для оценки чувствительности использовали показатель минимальной ингибирующей концентрации (МИК) на уровне ≤ 64 мг/л. Согласно выводам авторов, большинство БЛРС-продуцирующих штаммов как *E. coli*, так и *K. pneumoniae* были чувствительны к фосфомицину (96,8% и 81,3% соответственно). В настоящем исследовании в 17 случаях выявлены грамположительные возбудители инфекции, из которых 6 были *Staphylococcus aureus* с чувствительностью к фосфомицину 83,8% и в 11 случаях – стрептококки группы В со 100% чувствительностью к препарату. Подобные результаты были отмечены и в других исследованиях [16, 17].

В данном исследовании также оценивали эффективность фосфомицина в качестве антибиотикопрофилактики при однократном приеме перед эндоурологическими вмешательствами одного дня. Подобных исследований в доступной литературе найдено не было. В настоящем исследовании всего 72 пациентам (группа В) была выполнена эндоурологическая процедура, за 4 ч до которой они получили фосфомицин в дозе 3 г. Только у 8 из них была отмечена ББ на 5-е сутки, вследствие чего был назначен дополнительный антибиотик, и уже на 7-й день ББ отсутствовала. Фосфомицин достигает пиковых концентраций в плазме мочи в течение 4 ч после приема. После однократного перорального приема концентрация фосфомицина в моче на уровне >128 мг/л сохраняется как минимум 36-48 ч. Этого действия достаточно для эрадикации большинства уропатогенов.

Выводы

Фосфомицина трометамол является бактерицидным антибиотиком широкого спектра действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Обладает преимуществом однократного приема, высокой эффективностью и быстрым бактерицидным действием в течение 48 ч после приема, отличной переносимостью и безопасностью при беременности и у пациентов женского пола разных возрастных групп. Фосфомицина трометамол рекомендован в качестве препарата выбора, особенно у больных с плохим compliance и при проведении эндоурологических процедур в режиме одного дня.

По материалам Khawaja A.R. et al. Fosfomycin tromethamine. Antibiotic of choice in the female patient: A multicenter study. Cent European J Urol. 2015; 68: 371-375.

Реферативный перевод Марии Арфеевой

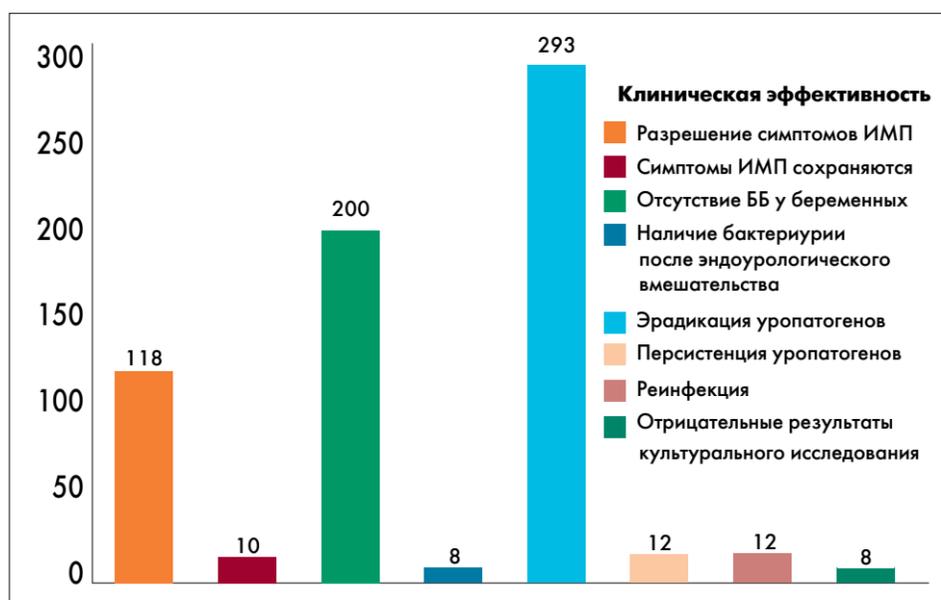


Рис. Клиническая и микробиологическая эффективность фосфомицина трометамола по результатам исследования (n=400)

Острая боль в животе у небеременных женщин: гинекологические причины*

Представляем вашему вниманию обзор статьи американских исследователей Casey A. Boyd и Taylor S. Riall, в которой изложены ключевые аспекты дифференциальной диагностики и лечения гинекологических заболеваний, проявляющихся острой абдоминальной болью.

Пациентки с жалобами на боль в животе часто обращаются к специалистам различного профиля. Диапазон дифференциальной диагностики болевого синдрома достаточно широк и включает заболевания желудочно-кишечного тракта, урогенитальной, сосудистой и легочной систем. Боль в животе может быть вызвана инфекционными, воспалительными или неопластическими процессами, а также анатомическими аномалиями. Лечение больных с этим симптомом зависит от этиологии, и поэтому точный диагноз является основополагающим фактором для назначения адекватной терапии. При обследовании женщин, испытывающих боль в животе, следует учитывать анатомо-физиологические особенности женского организма. Гинекологические заболевания, проявляющиеся острой абдоминальной болью, включают воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), tuboовариальный абсцесс (ТОА), перекрут яичника, геморрагическую овоариальную кисту или разрыв таковой, перекрут или дегенерацию лейомиомы матки.

Воспалительные заболевания органов малого таза

ВЗОМТ представляют собой инфекционно-воспалительные заболевания верхних отделов женского полового тракта: шейки матки (цервицит), фаллопиевых труб (сальпингит) и слизистой оболочки матки (эндометрит). Также может наблюдаться перитонит. Предполагается, что ВЗОМТ у женщин возникают в результате восходящего распространения инфекции из нижних половых органов и являются частым осложнением заболеваний, передающихся половым путем. Определению точной локализации воспаления придается меньшее значение, чем ранней диагностике и лечению с целью предотвращения долгосрочной заболеваемости этой категории пациенток. Эпизод острого ВЗОМТ может возникать как рецидив, при синдроме хронической тазовой боли, при внематочной беременности, а также при бесплодии. ВЗОМТ часто наблюдаются у женщин репродуктивного возраста с пиком заболеваемости у лиц 20-40 лет. Средний возраст пациенток составляет 27 лет. В течение репродуктивного периода диагноз ВЗОМТ устанавливается у каждой девятой женщины.

Факторы риска включают наличие ВЗОМТ в анамнезе, большое количество половых партнеров, принадлежность к негроидной расе, использование внутриматочных систем, вредные привычки, низкий социально-экономический статус и недостаточное применение барьерных средств контрацепции.

Наиболее частыми возбудителями ВЗОМТ являются *Neisseria gonorrhoeae*,

Chlamydia trachomatis, дифтероиды, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Prevotella*, *Bacteroides*, анаэробы и стрептококки. Изначально считалось, что основной причиной ВЗОМТ являются *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*. Однако в настоящее время известно, что лишь две трети случаев воспаления обусловлены данными микроорганизмами. Приблизительно у 30% пациенток заболевание связано с наличием только анаэробов или аэробов без признаков инфицирования *N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis*. Более чем у половины больных высевается несколько видов бактерий.

Симптомы ВЗОМТ включают боль в животе, тошноту и рвоту, вагинальные выделения, аномальные кровотечения из влагалища, учащение мочеиспускания и боль в нижней части спины. У некоторых пациенток может наблюдаться гипертермия, хотя этот признак не является обязательным. Так, более чем у 50% больных, госпитализированных по поводу ВЗОМТ, не отмечалось повышения температуры тела. Аналогично увеличению количества лейкоцитов, повышение уровня С-реактивного белка, СОЭ и СА-125 — признаки, не специфичные для ВЗОМТ. При физикальном обследовании у женщин с ВЗОМТ обычно определяется болезненность в области живота и таза. При бимануальном исследовании даже незначительное смещение яичников и шейки матки может вызвать болевые ощущения, и, в отличие от острого аппендицита, могут визуализироваться слизисто-гнойные выделения. Поскольку симптомы ВЗОМТ неспецифичны, правильный диагноз устанавливается в 75% случаев.

По этой причине при неясном диагнозе или отсутствии эффекта от лечения следует использовать визуализационную диагностику, при этом ультразвуковое исследование (УЗИ) является методом выбора. При начальных проявлениях или неосложненном течении ВЗОМТ сонографические данные могут быть неизменными. Как правило, на ультразвуковых изображениях признаки воспаления определяются билатерально, однако могут быть и асимметричными. Для выявления поражения матки и яичников более чувствительным методом является трансвагинальное УЗИ по сравнению с трансабдоминальным. Матка может быть увеличенной, с утолщенным и нечетким эндометрием. В полости эндометрия или малого таза может визуализироваться дебрис. Яичники также могут быть увеличены вследствие реактивного воспаления. При вовлечении в патологический процесс фаллопиевых труб на сонограммах отмечается их отечность, заполнение жидкостью и расширение. Хроническое воспаление маточных труб

приводит к формированию ультразвуковой картины «узлы на веревке». При помощи доплерографии можно определить повышенную васкуляризацию и гиперемии фаллопиевых труб.

Кроме УЗИ для диагностики ВЗОМТ может использоваться компьютерная томография (КТ), особенно в остром периоде, когда диагноз неясен и не исключена другая интраабдоминальная патология. Характерные для ВЗОМТ КТ-признаки включают воспаление в области таза и исчерченность жировой клетчатки, жидкость и дебрис в полости матки, нечеткость границ между тканями. При длительно протекающем ВЗОМТ можно наблюдать обструкцию толстого кишечника, гидронефроз или гидроуретер, а также наличие воспалительного процесса в области правого верхнего квадранта брюшной полости.

У некоторых пациенток более точным и эффективным методом диагностики ВЗОМТ может быть магнитно-резонансная томография (МРТ). В частности, это исследование характеризуется высокой чувствительностью в диагностике пиосальпинкса, который обнаруживается в виде гиперинтенсивной трубчатой структуры на T₂-взвешенных изображениях. Также можно выявить исчерченность жировой клетчатки малого таза и утолщение стенки фаллопиевых труб. Тем не менее МРТ не используется в качестве метода первой линии диагностики ВЗОМТ, поскольку УЗИ и КТ являются более экономически выгодными и общедоступными.

Поскольку симптомы ВЗОМТ неспецифичны, в некоторых случаях неопределенного диагноза может потребоваться хирургическое вмешательство. С целью прямой визуализации органов малого таза и диагностики ВЗОМТ без усугубления воспалительного процесса можно выполнить лапароскопию. Однако в настоящее время этот метод, учитывая его инвазивность, не используется в плановом порядке, а только в случаях неопределенности диагноза или при подозрении на развитие осложнений.

Лечение ВЗОМТ включает прежде всего антибактериальную терапию. На сегодняшний день специалисты Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендуют эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра, эффективных в отношении *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и анаэробов, независимо от их наличия в культуре эндоцервикального канала. Рекомендуемые схемы парентерального применения антибактериальных препаратов при ВЗОМТ включают цефалоспорины (цефотетан или цефокситин) в сочетании с доксициклином или клиндамицином с гентамицином. Также используются

комбинации фторхинолонов (левофлоксацин) с производным нитроимидазола (орнидазол, метронидазол) с последующим переходом на пероральный режим приема. Антибиотикотерапию следует продолжать в течение 14 дней независимо от пути введения препаратов.

Если ВЗОМТ диагностируется во время лапароскопии, проводимой при подозрении на аппендицит или при тазовой боли неустановленной этиологии, тактика ведения пациентки зависит от полученных результатов и уверенности в диагнозе. В отсутствие ТОА для лечения ВЗОМТ можно использовать орошения и антибиотикотерапию по схемам, указанным выше. При легком течении ВЗОМТ следует рассмотреть целесообразность проведения аппендэктомии во избежание диагностических затруднений в будущем.

Синдром Фитца — Хью — Куртиса развивается при распространении воспалительного процесса в правый верхний квадрант брюшной полости через правый брюшинный карман. Затем в инфекционный процесс вовлекаются перитонеальные поверхности внутренних органов, в т.ч. печени, в результате чего возникает перигепатит. У пациенток с синдромом Фитца — Хью — Куртиса в анамнезе, как правило, есть указание на ВЗОМТ и боль в правом верхнем квадранте живота, что может быть расценено как острый холецистит или гепатит. Повышение температуры тела и лейкоцитоз — необязательные признаки, зато характерно повышение уровня С-реактивного белка и СОЭ. Данные УЗИ не дают четких сведений о диагнозе. На КТ-изображениях определяется воспаление в области печени и утолщение ее капсулы. Также можно выявить утолщение стенки желчного пузыря и наличие жидкости вокруг него и печени. С помощью МРТ обнаруживается усиление кровотока в правом верхнем квадранте брюшной полости. При хирургическом вмешательстве видны тонкие (как скрипичные струны) спайки между печеночной капсулой и висцеральной брюшиной. В случаях неострого течения синдрома Фитца — Хью — Куртиса диагноз, как правило, устанавливается случайно во время проведения лапароскопии по поводу другого диагноза (например, лапароскопической холецистэктомии).

Tuboовариальный абсцесс

ТОА является серьезным осложнением ВЗОМТ и встречается приблизительно у 5-34% пациенток с данной патологией. Абсцессы также образуются обычно у женщин репродуктивного возраста. Факторы риска развития ТОА аналогичны таковым для ВЗОМТ; этиология связана с первоначальным инфицированием женского полового тракта. Так, предполагается, что обсеменение патогенами эпителия фаллопиевых труб является первым этапом формирования ТОА. В результате деструкции маточной трубы образуется гнойный экссудат, а возникшая среда с низким содержанием кислорода

Продолжение на стр. 40.

Острая боль в животе у небеременных женщин: гинекологические причины

Продолжение. Начало на стр. 39.

благоприятствует жизнедеятельности анаэробных микроорганизмов. Последующий воспалительный ответ индуцирует развитие отека, ишемии и некроза стенки фаллопиевой трубы. Окружающие структуры (яичник, круглая и широкая связки матки, контралатеральные труба и яичник, аппендикс, кишечник и мочевого пузыря) могут вовлекаться в распространяющийся воспалительный процесс, и таким образом формируется абсцесс. При прогрессировании заболевания может произойти разрыв последнего. ТОА иногда является следствием других заболеваний: дивертикулита, аппендицита, воспаления кишечника, а также хирургических вмешательств.

Этиология ТОА обычно является полимикробной. Наиболее часто высеваются *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* и другие виды *Bacteroides*, пептострептококки, пептококки, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Haemophilus influenzae*. Несмотря на то что *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis* часто являются причинами ВЗОМТ, они редко идентифицируются у больных с ТОА. В 60-100% случаев выявляют анаэробные бактерии.

Симптомы ТОА аналогичны таковым при ВЗОМТ и аппендиците – острая или хроническая боль внизу живота, тошнота, рвота. Может наблюдаться повышение температуры тела и озноб, хотя до 50% женщин не испытывают лихорадки. Также некоторые пациентки жалуются на вагинальные выделения и аномальные кровотечения. При вовлечении в процесс кишечника возможно возникновение анорексии, а также диареи.

При физикальном обследовании можно пропальпировать опухолевидное образование в брюшной полости или в тазу. При пальпации живота определяется мышечный дефанс и симптом Щеткина – Блюмберга. Часто наблюдающимся признаком являются болезненные тракции шейки матки при гинекологическом исследовании. Наличие слизисто-гноя свидетельствует в пользу диагноза ВЗОМТ или ТОА и об отсутствии острого аппендицита.

Чувствительность УЗИ в диагностике ТОА составляет более 90%. На сонограммах ТОА имеет вид сложного ячеистого кистозного образования с утолщенными неправильными стенками. При неясном диагнозе показано проведение КТ. МРТ в диагностике данной патологии используется редко.

Цель лечения ТОА состоит в купировании очага инфекционно-воспалительного процесса и сохранении фертильности, когда это возможно. Основой терапии является применение антибиотиков с/без дополнительных хирургических вмешательств или дренажных процедур. Антибиотикотерапия должна быть специфичной в отношении наиболее распространенных при ТОА микроорганизмов, включая анаэробы. Современные рекомендации предусматривают использование клиндамицина в сочетании с аминогликозидом или цефокситина с доксициклином.

Применение антибиотиков парентерально следует продолжать до нормализации температуры тела на протяжении не менее чем 48 ч с последующим переходом на пероральный режим в течение 14 дней. Рекомендуются пероральные антибиотики включают левофлоксацин или доксициклин в комбинации с производными нитроимидазола. Эффективность терапии с применением только лекарственных средств варьируется от 42 до 100%. Применение дренажных процедур на начальном этапе лечения способствует сокращению срока пребывания в стационаре, укорочению периода гипертермии и снижению частоты хирургических вмешательств.

Разрыв кисты яичника или геморрагическая овариальная киста

Разрыв или кровоизлияние в кисту яичника – состояние, требующее проведения экстренного хирургического вмешательства. В ряде случаев постановка окончательного диагноза затруднена, и пациентка в срочном порядке переводится в операционную в связи с наличием гемодинамической нестабильности. Как правило, разрывающиеся кисты являются функциональными (кисты желтого тела, фолликулярные, белого тела). Эндометриодные и дермоидные кисты разрываются реже. Разрыв кист желтого тела и фолликулярных является физиологическим процессом в течение менструального цикла.

Геморрагические кисты яичников наиболее распространены у женщин репродуктивного возраста (средний возраст при постановке диагноза – 27-30 лет). Разрыв может произойти между 20-м и 26-м днем менструального цикла или во время I триместра беременности. Пациентки могут испытывать боль и ощущение высвобождения жидкости, связанное с физиологическим разрывом кисты желтого тела во время овуляции, что называется «болезненной овуляцией» (mittelschmerz). Разрыв кисты яичника чаще происходит справа, что затрудняет дифференциацию с острым аппендицитом или другими гинекологическими причинами боли в животе.

Внезапное начало, острая абдоминальная боль в животе – это наиболее частые проявления геморрагической или разорвавшейся кисты яичника. Также отмечаются вагинальное кровотечение, тошнота, рвота, общая слабость, обморок и боль в плече (за счет раздражения диафрагмы изливающейся кровью). При массивном кровоизлиянии может развиваться сосудистый коллапс с характерными симптомами (артериальная гипотензия, тахикардия, снижение уровня гематокрита). При пальпации живота можно определить опухолевидное образование, симптом Щеткина – Блюмберга и дефанс мышц.

Дифференциальный диагноз включает следующие состояния: эктопическую беременность, ТОА, эндометриому, разорвавшуюся кисту, перекрут яичника, аномальное маточное кровотечение, гастроэнтерит и аппендицит.

При постановке диагноза геморрагической кисты УЗИ (трансабдоминальное или трансвагинальное) является методом выбора. В начальном периоде

кровоизлияния киста может иметь вид анэхогенного образования с тонкими стенками. По мере свертывания крови могут появляться внутренние эхо-сигналы, формирующие картину тонкой сетчатости («рыболовной сети» или «паутины»). Внутри кисты могут отмечаться уровни «жидкость – жидкость» или «жидкость – дебрис». При слиянии тромбов визуализируются дискретные, округлые, гиперэхогенные, невакуляризованные образования. Отсутствие кровотока внутри кисты и наличие – по периферии («кольцо огня»), выявляемое при доплерографическом исследовании, подтверждает диагноз геморрагической кисты яичника. В случае массивного кровоизлияния может определяться свободная жидкость в брюшной полости, тогда как сама киста спадается.

Если диагноз остается неопределенным, следует выполнить КТ, а при необходимости – МРТ.

Терапевтическая тактика при наличии геморрагической овариальной кисты зависит от состояния пациентки. При сохранении гемодинамической стабильности возможно консервативное лечение с применением анальгезирующих средств и наблюдение. В противном случае показано срочное хирургическое вмешательство. В случае продолжающегося неконтролируемого кровотечения следует провести оофорэктомию.

Хирургическое лечение также показано лицам, не отвечающим на консервативную терапию (>48 ч) или у которых усугубляются симптомы кровотечения. Предпочтительным методом является лапароскопия, а лапаротомия выполняется в случаях, когда первая небезопасна или невозможна (двустороннее поражение, размер кисты), или при подозрении на злокачественность.

Перекрут яичника

В структуре гинекологических неотложных состояний доля перекрута яичника составляет приблизительно 3%. Данная патология определяется как частичный или полный поворот придатка матки вокруг его сосудистой ножки. Возникающая в результате обструкция кровеносных и лимфатических сосудов может привести к нарушению кровоснабжения и некрозу яичника. Согласно статистическим данным, перекрут правого яичника наблюдается чаще, что, возможно, обусловлено большей длиной правой собственной связки яичника и, следовательно, гипермобильностью придатка. Возникающая симптоматика может имитировать острый аппендицит. Подвижность левого яичника снижена из-за близкого расположения сигмовидной кишки.

Перекрут яичника может случиться в любом возрасте, однако средний возраст таких пациенток составляет 32 года. У взрослых женщин эта патология часто ассоциирована с объемным образованием яичника (киста или опухоль), создающим фиксированную точку, вокруг которой возможен поворот органа. Предполагается, что у детей и подростков перекрут возникает благодаря повышенной подвижности яичников. Установлено, что пациентки, подвергавшиеся хирургическим вмешательствам на органах малого таза (лигирование маточных труб, цистэктомия, гистерэктомия), имеют повышенный риск развития перекрута яичников. Это может быть

обусловлено наличием послеоперационных спаек, вокруг которых происходит ротация придатков матки. Овариальная гиперстимуляция способствует увеличению массы и размера яичников, что может быть одним из факторов возникновения перекрута. Аналогичный механизм лежит в основе повышения риска развития данного состояния у женщин, прибегнувших к вспомогательным репродуктивным технологиям.

Характерным симптомом перекрута яичника является остро возникающая боль в животе, как правило, в нижнем квадранте. Длительно сохраняющийся болевой синдром ассоциирован с более высоким риском развития овариального некроза. У 47-97% пациенток пальпируется опухолевидное образование в области малого таза. Другие симптомы перекрута яичника включают тошноту, рвоту, дизурические явления, задержку мочи. В тяжелых случаях могут возникать симптомы раздражения брюшины.

Дифференциальная диагностика проводится с острым аппендицитом, ВЗОМТ, ТОА, внематочной беременностью, овариальной или парапелвичной кистой почки, холециститом и абдоминальной болью неясной этиологии. У значительной части больных установление правильного диагноза откладывается в связи с недостаточной осторожностью врачей в отношении перекрута яичников на ранних этапах заболевания.

При подозрении на перекрут яичника диагностическим методом выбора является УЗИ. На сонограммах обычно определяется увеличенный (>5 см в диаметре) и отечный яичник с экзогенными зонами кровоизлияний. «Симптом водоворота» (whirlpool sign) считается единственным непосредственным сонографическим признаком перекрута яичника. Он определяется посредством доплерографии и обусловлен ротацией сосудистой ножки вокруг своей оси, что создает вид спирали или водоворота. Высокоспецифичным доплеровским признаком перекрута яичника является отсутствие артериального и венозного кровотока, что ассоциируется с нежизнеспособностью органа. При развитии овариального инфаркта и кровоизлияния может визуализироваться свободная жидкость в полости малого таза.

Золотым стандартом **терапии перекрута яичника** признано оперативное вмешательство. Методы хирургического лечения варьируются от консервативных, органосберегающих операций до радикальной оофорэктомии или сальпингоэктомии. В настоящее время стандартным лечением является деторсия с сохранением яичника, обычно путем лапароскопии. В большом литературном обзоре (Valsky D.V. et al., 2010) сообщается, что овариальная функция была восстановлена у 88-100% пациенток после устранения перекрута яичника с признаками некроза. Оофорэктомия или аднексэктомия выполняется в случаях тяжелого нарушения кровоснабжения, некроза, перитонита или при наличии объемного образования. Вопрос о тотальной абдоминальной гистерэктомии/билатеральной сальпинго-оофорэктомии рассматривается при возникновении перекрута яичника у женщин постменопаузального

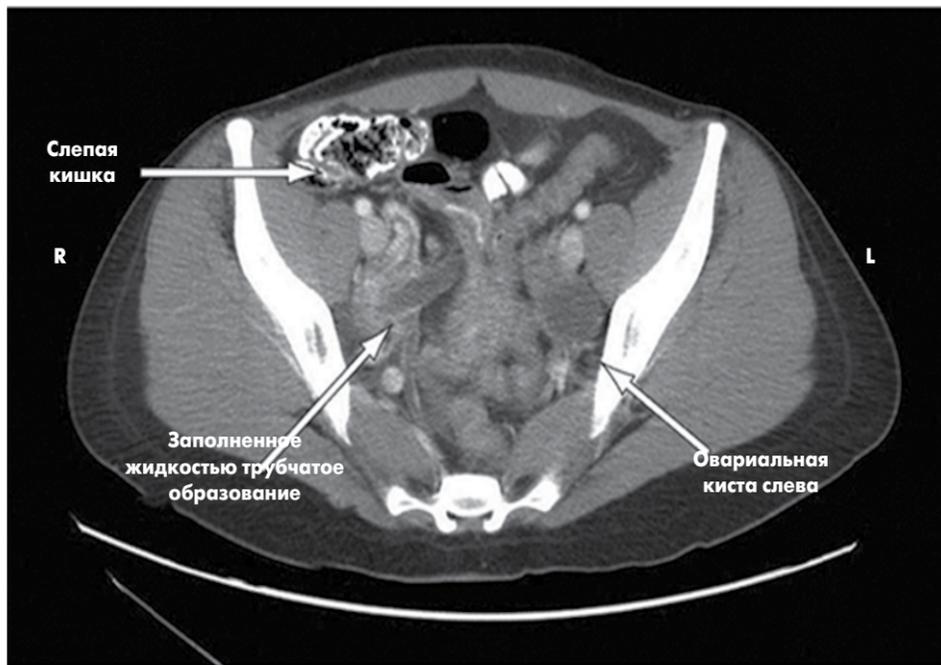


Рис. КТ-ізображення органів малого таза пацієнтки С.

возраста. Дополнительной опцией хирургического лечения перекрута яичника является овариопексия. Данная операция проводится при наличии мальформаций или при чрезмерной длине маточно-яичниковой связки.

Лейомиома матки

Лейомиомы (фибромиомы) матки – это доброкачественные опухоли, состоящие из гладкомышечных клеток. Эти опухоли являются чувствительными к гормонам, что обуславливает их прогрессирование во время беременности или при использовании оральных контрацептивов и регресс в периоде менопаузы. Кроме того, наличие лейомиомы ассоциировано с высокими уровнями эпидермального фактора роста; инсулиноподобных факторов роста; факторов роста, связывающих гепарин; трансформирующих факторов роста β и содержанием коллагена типа III.

Клинические проявления отличаются у половины женщин, имеющих лейомиому матки, преимущественно в возрасте после 40 лет. Наиболее распространенные симптомы включают аномальные маточные кровотечения, боль и ощущение тяжести в области таза. В результате давления большой опухоли на мочевой пузырь могут возникать дизурические явления (например, учащение и urgency мочевыпусканий).

При быстром росте лейомиомы возможно развитие ее дегенерации,

связанной с недостаточностью кровоснабжения. При этом может возникать острая боль в животе.

Диагноз фибромиомы устанавливается посредством УЗИ. Типичная сонографическая картина представляет собой хорошо определяющееся гипоэхогенное образование, исходящее из миометрия.

Острые осложнения лейомиомы матки развиваются редко и включают тромбоз глубоких вен с/без тромбоэмболии легочной артерии, острую задержку мочи с/без почечной недостаточности, разрыв с интраперитонеальным кровоизлиянием, тромбоз мезентериальных вен, острую дегенерацию или перекрут опухоли. В большинстве случаев тактика ведения пациенток разрабатывается с учетом клинических проявлений с отсрочкой окончательного лечения лейомиомы до стабилизации состояния.

Плановое лечение лейомиомы матки может быть медикаментозным или хирургическим. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона снижают уровни циркулирующих эстрогена и прогестерона, что приводит к уменьшению объема кровотечения и размеров фибромиомы. Вместе с тем применение этих препаратов вызывает состояние, напоминающее менопаузу, с характерными побочными эффектами, такими как приливы, сухость влагалища, головная боль, депрессия и остеопороз. Терапия прикрытия (add-back therapy) рекомендована для уменьшения выраженности побочных эффектов, однако

Клинический случай

Пациентка С., 24 лет, обратилась в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в правом нижнем квадранте живота в течение 48 ч, повышение температуры до 38,8 °С, тошноту и рвоту. Женщина сексуально активна, небеременная. При поступлении осмотрена хирургом. При пальпации живота определялась болезненность в нижних квадрантах, преимущественно справа, при гинекологическом обследовании – болезненные тракции шейки матки.

Дифференциальный диагноз проводился между острым аппендицитом, ВЗОМТ, ТОА, пиосальпинксом, эктопической беременностью, эндометриозом, геморрагической овариальной кистой или разрывом таковой, перекрутом яичника (нормального, кисты или опухолевидного образования), перекрутом или дегенерацией фибромиомы матки.

Ввиду подозрения на острый аппендицит была проведена КТ

органов малого таза. Обнаружено увеличенное, заполненное жидкостью трубчатое образование, расположенное на некотором расстоянии от слепой кишки (рисунок). На дистальных срезах визуализировалось скопление жидкости в области правого яичника и киста левого. Учитывая неопределенность полученных результатов, было выполнено УЗИ органов малого таза, выявившее трубчатое перистальтирующее образование позади правого яичника, овариальную кисту слева и свободную жидкость в полости малого таза. После консультации гинеколога диагноз остался невыясненным, проводилась дифференциация между аппендицитом, ВЗОМТ и ТОА. Было принято решение о проведении лапароскопии. В результате диагностировали перфоративный аппендицит, обнаружен аппендикс и абсцесс в нижнем отделе малого таза поблизости от правого яичника.

добавление препаратов эстрогена или прогестерона в низкой дозе также может уменьшить воздействие агонистов гонадотропин-рилизинг гормона на размер опухоли.

Известно, что антиандрогенная терапия (даназол, гестринон) оказывает положительное влияние на проявления аменореи, меноррагии и боли у женщин с лейомиомой. Тем не менее значительные побочные эффекты ограничивают применение этих лекарственных средств у многих пациенток.

Дополнительными опциями медикаментозной терапии лейомиомы матки являются как прогестагенные, так и антигестагенные препараты, антифибротические средства, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, пероральные контрацептивы и нестероидные противовоспалительные средства.

В прошлом хирургическое лечение лейомиомы матки состояло в проведении лапаротомии и гистерэктомии. Однако проблема сохранения фертильности ставит под сомнение целесообразность этого метода. На сегодняшний день наиболее малоинвазивным вмешательством является миомэктомия путем гистероскопии.

Лапароскопический доступ для выполнения миомэктомии или гистерэктомии используется у лиц с симптомной фибромиомой. Кроме того, лапароскопически могут осуществляться термолитический и лигирование маточной артерии. Лапаротомия применяется в случае больших размеров лейомиомы или множественных узлов, не поддающихся удалению путем лапароскопии.

Для иллюстрации изложенного материала в статье приведен клинический случай.

Таким образом, женщины часто испытывают острую боль в животе, и хотя симптомы могут быть сходными с острым аппендицитом и другими хирургическими заболеваниями, диагноз не всегда оказывается ясным. При дифференциальной диагностике у пациенток детородного возраста следует учитывать широкий спектр гинекологических заболеваний.

Подготовила **Виктория Лисица**

По материалам: С. А. Boyd, T. S. Riall Unexpected Gynecological Findings during Abdominal Surgery. Curr Probl Surg. 2012; 49 (4): 195-251.



Оголошення для тебе!

ЯКЩО

- ☞ ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості
- ☞ ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми
- ☞ ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: 044 363 - 40 - 22 або надсилати резюме на електронну адресу: mariya.arefyeva@gmail.com

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружної команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

Осложнения интенсивной терапии массивного акушерского кровотечения

Остановка кровотечения и проведение заместительной инфузионно-трансфузионной терапии являются основополагающими принципами интенсивной терапии массивной кровопотери. В современных условиях для восполнения объема циркулирующей крови применяется целый ряд лекарственных средств. В статье дана оценка препаратам, применяемым в лечении акушерских кровотечений, в аспекте риска развития побочных эффектов.



Р.А. Ткаченко

Акушерские кровотечения остаются одной из основных причин материнской смертности во всем мире. Для них характерны остро возникающий дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК), нарушения сердечной деятельности, анемическая и циркуляторные формы гипоксии. Основные причины нарушений гемодинамики при кровопотере – дефицит ОЦК и несоответствие между ним и емкостью сосудистого русла. Возникающая на этом фоне тканевая гипоксия сопровождается нарушением окислительно-восстановительных процессов с преимущественным поражением ЦНС, почек, печени. Кроме того, происходит нарушение водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния и ферментативных процессов. При массивных кровотечениях быстро развивается порочный круг, который может привести к терминальному состоянию и летальному исходу. Основная задача врачей при кровотечении заключается в своевременном использовании эффективных и надежных методов его остановки до возникновения симптомов геморрагического шока.

Выбор методов остановки кровотечения зависит от причины, объема, скорости кровопотери и тяжести состояния больной. Восполнение ОЦК и проведение инфузионной терапии базируется на старом и хорошо зарекомендовавшем себя принципе: чем раньше, тем лучше. От скорости восстановления ОЦК и эффективной перфузии органов и тканей в большей степени зависят исход и вероятность выживания пациентки. Таким образом, основополагающие принципы терапии массивного акушерского кровотечения заключаются в следующем:

- немедленная остановка кровотечения (тяжесть состояния не является противопоказанием к операционному гемостазу) + утеротоники;
- массивная инфузионно-трансфузионная терапия;
- терапия коагулопатии.

Вместе с тем введение каких-либо лекарственных средств является вмешательством во внутреннюю среду организма, которое может повлиять на функциональное состояние органов и гомеостаз. Не всегда такое влияние является положительным.

Возможные отрицательные эффекты интенсивной терапии кровотечения Утеротоники

Окситоцин в физиологических дозах (< 0,5 мЕД/мин) не тормозит диурез и даже может незначительно усиливать его за счет повышения скорости клубочкового кровотока и снижения канальцевой реабсорбции воды и натрия. Однако применяемый в **высоких дозах (>5 мЕД/мин)** он оказывает антидиуретическое действие. **Гипергидратация возможна при одновременном применении окситоцина с большим количеством 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl. При быстром введении, если объем инфузии превышает 2,5 л, возможно развитие отека легких.**

Отмечено существенное отрицательное влияние окситоцина на сердечно-сосудистую систему. При применении физиологических доз данный препарат вызывает вазодилатацию коронарных артерий и сосудов головного мозга, не изменяя уровня артериального давления (АД). При назначении высоких доз окситоцина АД временно может снижаться, а потом повышается, возникает рефлекторная тахикардия, могут развиваться аритмии (в т. ч. желудочковые экстрасистолы), отек легких и синкопе.

Отрицательное действие окситоцина на функцию сердца было продемонстрировано в ряде исследований. Так, согласно результатам исследования М. Jonsson et al. (2010), длительная инфузия окситоцина на фоне гипотонического кровотечения сопровождается депрессией сегмента ST и повышением концентрации тропонина, что свидетельствует об ишемии миокарда (табл. 1) [1]. Клинически эти явления характеризовались появлением боли и ощущения тяжести в груди, одышкой.

Еще в одном рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании эффективности применения окситоцина и метилэргометрина при кесаревом сечении и во время родов более выраженные признаки ишемии миокарда отмечены после введения окситоцина [2].

Для профилактики указанных осложнений **при назначении окситоцина необходимо соблюдение скорости введения данного препарата.** Согласно инструкции по применению окситоцина, для точного дозирования инфузионного раствора следует использовать инфузионную помпу или другое подобное устройство.

Карбетоцин в рекомендованных дозах (не более 100 мкг) практически не оказывает влияния на почки. Однако обладает определенным антидиуретическим действием, поэтому существует риск развития гипонатриемии и гипергидратации при массивных инфузиях. Во избежание этих осложнений следует отказаться от болюсного введения карбетоцина, а применять данный препарат инфузионно (в 100 мл физиологического раствора).

Терлипрессин – синтетический аналог вазопрессина. Его эффект состоит в снижении перфузии миометрии и эндометрия, стимуляции сократительной активности матки, воздействии на сосудистые V_{1a}-рецепторы и V₂-рецепторы почечных канальцев. В рекомендованных дозах (до 400 мкг) терлипрессин обладает определенным антидиуретическим действием. При его применении в высоких дозах (>1000 мкг) существует риск развития гипонатриемии, гипокалиемии и гипергидратации (особенно при массивных инфузиях) за счет повышенной реабсорбции воды. Как результат такого эффекта возможно развитие олигурии. Терлипрессин следует вводить дробно в течение 15 мин.

Со стороны сердечно-сосудистой системы в рекомендованных дозах терлипрессин вызывает незначительный вазоспазм (в первую очередь спланхических сосудов), незначительно повышает АД, а в высоких дозах резко повышает АД, что приводит к

рефлекторной брадикардии, аритмии (желудочковые экстрасистолы), отеку легких. Наиболее опасным возможным осложнением является инфаркт миокарда.

С учетом вышесказанного терлипрессин следует вводить на начальных этапах терапии, желательна внутриматочно.

Гемостатики

Транексамовая кислота. В соответствии с гайдлайном Европейского общества анестезиологов (2016) при акушерских кровотечениях рекомендуется назначение транексамовой кислоты для уменьшения объема кровопотери, продолжительности кровотечения и количества переливаемых доз препаратов крови. При плановом оперативном родоразрешении целесообразность введения транексамовой кислоты должна быть рассмотрена до начала кесарева сечения. На сегодняшний день рекомендуемые дозы транексамовой кислоты составляют 20–25 мг/кг [3].

При исследовании эффективности и безопасности транексамовой кислоты функцию почек не обнаружено; продемонстрировано, что риск тромбоза возможен при превышении дозы данного препарата в 400 раз. Вместе с тем описано образование тромба в мочеточнике с последующим блокированием почки при сопутствующей гематурии у пациентов с хронической патологией почек [4].

Концентрат протромбинового комплекса (octaplex). Применение этого препарата не влияет на функцию почек и сердца. В то же время в литературе имеются сообщения, что совместное назначение концентрата протромбинового комплекса и свежезамороженной плазмы повышает риск развития почечной недостаточности [5].

Рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa (новосевен). У данного препарата прямого повреждающего эффекта на функцию почек не обнаружено. Однако ряд исследователей сообщали о том, что его раннее введение в дозе от 90 до 120–200 мкг/кг пациентам без развернутой клинической картины коагулопатии сопровождалось острым тромбозом почечных артерий и клубочков с развитием острой почечной недостаточности.

Также сегодня доказан высокий риск развития тромбоэмболии легочной артерии вследствие применения рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa. Учитывая эти факты, новосевен следует применять только как препарат резерва.

Инфузионная терапия

Физиологический раствор (0,9% раствор NaCl). Несмотря на название, раствор хлорида натрия по своему составу отличается от плазмы крови, особенно по количеству хлора (103 ммоль/л в плазме против 154 ммоль/л в растворе). В связи с этим при переливании высоких доз физиологического раствора возникает гиперхлоремия и, как результат, солевой ацидоз.

Опасность избыточного содержания хлора в изотоническом растворе поваренной соли заключается в следующем. Повышение плазменной концентрации иона хлора на 12 ммоль/л приводит к повышению почечного сосудистого сопротивления на 35%, снижению скорости клубочковой фильтрации на 20% [6]. Дальнейшее нарастание уровня хлора в плазме крови приводит к усугублению метаболических нарушений и развитию гиперхлоремического ацидоза, что клинически проявляется снижением скорости клубочковой фильтрации и, следовательно, уменьшением мочеотделения и системной вазодилатацией (снижением АД) [7]. Первая реакция на снижение темпа диуреза и уровня АД – увеличение инфузионной нагрузки, что замыкает порочный круг патогенеза. Изотонический 0,9% раствор NaCl – это лекарственный препарат, применение которого в объемах >1,5–2 л сопровождается тяжелыми осложнениями, которые трудно поддаются коррекции, поэтому его использование должно быть строго ограничено.

В исследовании S.A. McCluskey et al. (2013) [8] продемонстрирована связь между гиперхлоремией и неблагоприятными послеоперационными исходами: увеличение срока пребывания в стационаре, повышение заболеваемости и смертности в течение 30 дней после операции (рисунк).

С учетом вышесказанного на сегодняшний день основным принципом рациональной интенсивной терапии является

Таблица 1. Признаки сердечной дисфункции при введении окситоцина [1]

Параметры	Доза окситоцина		Разница, % (95% доверительный интервал)	Значение p
	5 ЕД (n=52)	10 ЕД (n=51)		
Депрессия сегмента ST, связанная с болюсным введением окситоцина	4 (7,7)	11 (21,6)	13,9 (0,5-27,3)	0,046
Депрессия ST, общее количество	7 (13,5)	15 (29,4)	15,9 (0,7-31,1)	0,048
Депрессия ST, не связанная с болюсным введением окситоцина	3 (5,8)	4 (7,8)	–	–
Продолжительность депрессии ST, мин	6 (4-10)	3 (3-12)	–	–
Наличие симптомов	2 (3,8)	7 (13,7)	–	0,08
Повышение уровня тропонина	2 (4,3)	2 (4,5)	–	–

Таблица 2. Отрицательные эффекты гипо- и гиперволемии

Гиповолемия	Гиперволемия
Снижение циркулирующего кровотока	Гиперхлоремический ацидоз
Сердечно-легочные осложнения	Отек легких и сниженный газообмен
Сниженная почечная перфузия	Отек внутренних органов
Изменения коагуляции	Повышенное внутрибрюшное давление
Нарушение микроциркуляции	Снижение оксигенации тканей
Гипоксемия	Внутрислизистый ацидоз
	Кишечная непроходимость
	Ухудшение заживления раны
	Расхождение анастомозов
	Ограничение подвижности
	Нарушение/изменение коагуляции
	Нарушение микроциркуляции
Высвобождение активных радикалов кислорода	
Митохондриальная дисфункция	
Эндотелиальная дисфункция	
Полиорганная недостаточность	

введение сбалансированных инфузионных растворов [9]. Предпочтение следует отдавать сбалансированным растворам, где в качестве носителя резервной щелочности включены ацетат или его комбинация с малатом (стерофундин ISO). В отличие от растворов, содержащих лактат, ацетат и малат преобразуются в бикарбонат в клетках всех тканей организма, поэтому их метаболизм не замедляется у пациентов в шоковом состоянии и у таковых с нарушением функции печени. При этом из 1 моля ацетата синтезируется 1 моль гидрокарбоната, а из 1 моля малата – 2 моля гидрокарбоната в течение 1-1,5 ч. Малат требует для преобразования в бикарбонат в 2 раза, а ацетат – в 1,5 раза меньше кислорода, чем лактат. Кроме того, малат обладает антигипоксантами и антиоксидантными свойствами, так как является энергетическим субстратом цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Наличие лактата, наоборот, увеличивает метаболическое потребление кислорода (из-за образования бикарбоната в печени), что усугубляет тканевую гипоксию, сопровождающую все критические состояния. Растворы, в составе которых содержится лактат, нежелательно использовать в случае шока, сопровождающегося гиперлактатемией или лактатным ацидозом. Введение таких инфузионных средств фальсифицирует лабораторные данные, поскольку повышение концентрации лактата в плазме крови часто трактуется как признак тканевой гипоксии. Также следует помнить, что лактат может вызывать интерстициальный отек головного мозга и повышает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов.

Содержание электролитов в стерофундине практически идентично составу плазмы крови, поэтому способствует нормализации водно-электролитного баланса в организме и не сопровождается развитием электролитного дисбаланса. При применении данного раствора происходит восстановление и поддержание

осмотического баланса как вне клетки, так и внутриклеточно.

Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) не следует применять для лечения пациентов в критическом состоянии до уточнения необходимых параметров. Согласно рекомендациям Ассоциации анестезиологов Германии по проведению инфузионной терапии у взрослых (2015), использование препаратов ГЭК возможно для терапии геморрагического шока, однако решение об их назначении должно быть взвешенным. Острую гиповолемию невозможно адекватно компенсировать лишь с помощью кристаллоидов, необходимо использовать препараты желатина или альбумин. Применение препаратов сульфированного желатина в сбалансированном растворе (геласпан) также способствует снижению риска гиперхлоремии. Геласпан изотоничен, содержит все электролиты в концентрации, соответствующей плазме, и ацетатный буфер, т. е. является сбалансированным раствором.

В 2008 году публикация результатов исследования Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis (VISEP) [10] вызвала противоречивую дискуссию о выборе ГЭК для коллоидной поддержки при сепсисе. Эта дискуссия усилилась в 2012 году по завершении исследований 6S и Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial (CHEST) [11, 12]. В этих исследованиях было обнаружено негативное влияние ГЭК на функции почек и повышение риска смертности в отделении интенсивной терапии у лиц с/без сепсиса. В связи с этим некоторые авторы поставили под сомнение безопасность использования ГЭК у пациентов в критических состояниях [13, 14].

В дальнейшем было проведено два метаанализа с целью изучения безопасности ГЭК [15, 16]. Согласно результатам первого из них (19 исследований с участием в общей сложности 1567 пациентов хирургического профиля), не было выявлено различия в отношении летальности и острого повреждения почек между

группами, которым назначали 6% ГЭК, и не получавшими такового [15]. Аналогичные результаты представили бельгийские ученые при проведении метаанализа 59 исследований (4529 больных хирургического профиля) [16]. Не было выявлено никакой разницы в отношении побочных эффектов со стороны почек, увеличения объема кровопотери, повышения частоты случаев переливания эритроцитарной массы между группами, получающими и не получающими ГЭК.

С целью сравнения влияния на смертность коллоидных и кристаллоидных растворов при использовании для восполнения жидкости у хирургических больных в тяжелом состоянии было организовано исследование Colloids Versus Crystalloids for the Resuscitation of the Critically Ill (CRISTAL, 2013) [17]. Согласно его результатам, не обнаружено разницы в уровне летальности в течение 28 сут. Показатель смертности пациентов в течение 90 сут оказался выше в группе лиц, которым назначали кристаллоиды.

Главные правила применения ГЭК

Раствор ГЭК для лечения гиповолемии в результате острой кровопотери рекомендовано применять только в случае, когда эффективность кристаллоидных растворов недостаточна.

- Инфузию растворов ГЭК для лечения гиповолемии необходимо прекратить, как только достигнуто состояние нормоволемии.
- Дальнейшее применение раствора разрешено только при повторном появлении гиповолемии.
- Для профилактики острой почечной недостаточности у больных с дегидратацией перед началом применения ГЭК следует провести терапию кристаллоидом и контролировать диурез.
- До начала инфузии рекомендуется определить уровень креатинина в крови. При пограничных показателях (до 177 мкмоль/л), что характерно для компенсированной острой почечной недостаточности, необходимо тщательно оценить показания к терапии ГЭК и проводить частый контроль баланса жидкости, а также показателей азотемии.
- Рекомендуется также осуществлять контроль уровня электролитов в крови.

ГЭК разделяют на гетастрочи и пентастрочи. К гетастрочам относят препараты на основе кукурузного крахмала со средней молекулярной массой 450 000 Да (стабизол), к пентастрочам – со средней молекулярной массой 200 000 Да (рефортан). На сегодняшний день достаточно широко используется третье поколение ГЭК (венофундин, рефортан плюс, тетраспан) с молекулярной массой 130 000 Да, так как с уменьшением молекулярной массы снижается коагулопатическое влияние, что позволяет безопасно повысить дозы препарата. Для венофундина средняя молекулярная масса ГЭК составляет 130 000 Да, а степень замещения – около 0,42. Данный препарат является изонотическим раствором, т. е. внутрисосудистый объем плазмы при его инфузии увеличивается эквивалентно введенному объему. Этот ГЭК структурно родствен гликогену, что объясняет его хорошую переносимость и низкий риск анафилактических реакций. Тетраспан также относится к третьему поколению и содержит кроме ГЭК еще и сбалансированный раствор, в чем его большое преимущество по сравнению с другими ГЭК. Введение тетраспана предупреждает развитие гиперхлоремии.

Объем инфузионной терапии

При проведении инфузионно-трансфузионной терапии кровотечений происходит разведение крови (гемодилюция). В зависимости от тактики ее

проведения наблюдается три варианта гемодилюции: гиповолемическая (в результате рестриктивной стратегии терапии), нормоволемическая и гиперволемическая. При проведении интенсивной терапии следует стремиться к нормоволемии, поскольку и гипо-, и гиперволемиа имеют отрицательные последствия (табл. 2).

Согласно рекомендациям Европейского общества анестезиологов, следует избегать гиперволемиа кристаллоидами или коллоидами до уровня, превышающего интерстициальное пространство в устойчивом состоянии и за его пределами оптимальной сердечной преднагрузки [18].

Таким образом, эффективность проводимого лечения массивного акушерского кровотечения в значительной степени зависит от времени начала интенсивной терапии и организации мероприятий, направленных на окончательную остановку кровотечения. Для борьбы с гипоксией, возникающей вследствие кровопотери, необходимо восстановление внутрисосудистого объема как главного критического параметра для адекватного кровотока и, следовательно, транспорта кислорода. Гиповолемиа должна корригироваться на наиболее ранних стадиях, потому что, как только гипоксия вызовет значительные изменения тканей, процесс становится необратимым и развивается полиорганная недостаточность. Инфузионная терапия имеет хороший эффект при условии, что врач четко знает цель применения препаратов, имеет представление о механизмах их действия, а также о положительных и отрицательных свойствах.

Литература

1. Jonsson M., Hanson U., Lidell C., Norde'n-Lindeberg S. ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose. A randomised controlled trial. Br.J. Obstet. Gynaecol. 2010; 117: 76-83.
2. Svanstrom M.C., Biber B., Hanes M. et al. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylethylergometrine during Caesarean section. Br.J. Anaesth. 2008; 100: 683-689.
3. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. Eur J Anaesthesiol. 2017; 34 (6): 332-395.
4. Ma T.K. et al. Manifestation of tranexamic acid toxicity in chronic kidney disease and kidney transplant patients: A report of four cases and review of literature. Nephrology (Carlton). 2017; 22 (4): 316-321.
5. Wiedermann C.J. A word of caution on renal risks of prothrombin complex concentrate use in cardiac surgery. Crit Care. 2016; 20: 63.
6. Wilcox C.S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. J Clin Invest. 1983; 71 (3): 726-735.
7. Kaplan L.J., Frangos S. Clinical review: Acid-base abnormalities in the intensive care unit. Part II. Crit Care. 2005; 9 (2): 198-203.
8. McCluskey S.A. et al. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. Anesth Analg. 2013. 117 (2): 412-421.
9. Zander R. Fluid Management-Second expanded edition. Melsungen: Bibliomed-Medizinische Verlagsgesellschaft mbH. 2009. – P. 15-31.
10. Brunkhorst F.M. et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. N Engl J Med 2008; 358: 125-139.
11. Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med. 2012. 15; 367 (20): 1901-1911.
12. Perner A., Haase N., Guttormsen A.B. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med. 2012. 12; 367 (2): 124-134.
13. Zarychanski R., Abou-Setta A.M., Turgeon A.F. et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013. 20; 309 (7): 678-688.
14. Perel P., Roberts I., Ker K. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28 (2): CD000567.
15. Gillies M.A. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2014; 112 (1): 25-34.
16. Van Der Linden et al. Safety of modern starches used during surgery. Anesth Analg. 2013; 116 (1): 35-48.
17. Annane D et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. JAMA. 2013. 6; 310 (17): 1809-1817.
18. Kozek-Langenecker S.A. et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from European Society of Anaesthesiology. Eur. J. Anaesthesiol. 2013; 30:270-382.

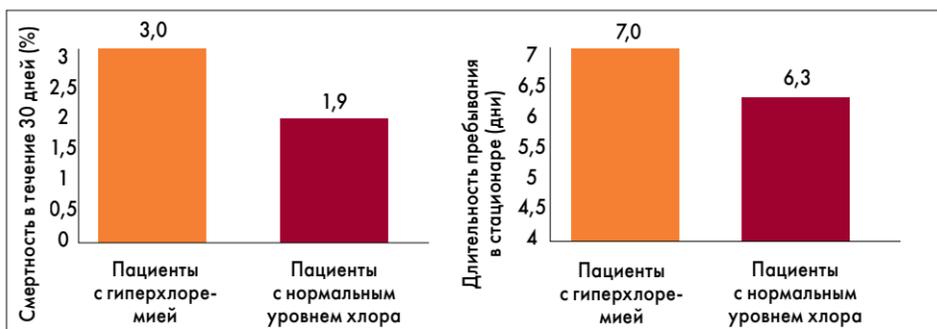


Рис. Влияние гиперхлоремии на течение послеоперационного периода

Эпиляция и джинсы-скинни негативно влияют на женское здоровье

Специалисты Университета Бостона (США) категорически не рекомендуют женщинам удалять волосы в области гениталий, так как это может повысить риск вульводинии – длительной, необъяснимой боли в области наружных половых органов, пишет The Daily Mail.

Этот вывод эксперты сделали по результатам опроса 434 пациенток 18-40 лет. Из них у 213 – была вульводиния. Причем, вероятность наличия данного отклонения повышалась почти в 2 раза у женщин, удалявших волосы из интимной зоны минимум раз в неделю, по сравнению с удалявшими волосы только из зоны бикини реже раза в месяц.

По мнению специалистов, удаление волос может наносить микротравмы и усиливать трение кожи об одежду, что, собственно, и вызывает неприятные ощущения в интимной зоне. Кстати, ношение очень тесной одежды, как и удаление волос, повышает риск развития вульводинии. Если женщина носила тесные джинсы ≥ 4 раза в неделю, то риск вульводинии повышался в 2 раза, также возрастала вероятность развития бактериальных инфекций.

Острая пища работает не хуже низкокалорийных диет

Специалисты Университета Пердью (Purdue University, США) призывают добавлять в пищу острый красный перец. Это даст возможность эффективно контролировать вес. Острый перец уменьшает чувство голода, что позволяет сократить объем потребляемых калорий.

На протяжении 1,5 месяца ученые проводили соответствующий эксперимент. Добровольцы употребляли перец в пищу под наблюдением исследователей. Людей разбили на две группы. Первая группа предпочитала острые блюда, а вторая – нет. Так, любители острой пищи употребляли острый красный перец в шесть раз больше, чем те, кто был равнодушен к острому вкусу.

Оказалось, в группе, в которой использовали больше перца, снижение веса было более значимым, чем во второй группе. Однако специалисты подчеркивают: острая пища показана не всем.

Компоненты средств, защищающих от ультрафиолетового излучения, обнаружили в крови

Американские ученые сделали неприятное открытие: соединения из солнцезащитных кремов могут попадать в кровь. Причем, происходит это довольно быстро, а концентрация относительно высока. Как отмечает Live Science, специалисты пока не знают, насколько опасны выявленные соединения.

В рамках исследования эксперты попросили 24 участников в лабораторных условиях наносить солнцезащитные средства на кожу четыре раза в день на протяжении четырех дней. Добровольцев разбили на группы в зависимости от типа наносимого средства: лосьон, крем или один из двух видов спреев. Средства наносили в рекомендованном объеме – 2 мг/см² (покрывалось 75% тела).

По мере проведения эксперимента, ученые проводили забор образцов крови. Определяли наличие распространенных ингредиентов солнцезащитных средств (авобензон, оксibenзон, октокрилен и экамсул) в концентрации, превышающей 0,5 нг/мл крови. Считается, что более высокая концентрация дает основания для проверки безопасности вне зависимости от типа выявленного соединения, неприемлемого для человеческого организма.

Оказалось, что всего через день концентрация всех четырех соединений превысила допустимые пороговые значения. Более того, таковая повышалась и в последующие дни.

Новая система поможет быстро находить вены для забора крови

Разработчики из компании Olberon Medical Innovations в сотрудничестве с учеными Университета Ноттингем Трент (Великобритания) создали технологию, способную увеличить диаметр вен на одну треть. Это устройство позволит

сократить число неправильно проведенных инъекций и облегчит задачу по поиску вен, передает News-Medical.net.

Все просто: нужно локально использовать вакуум. Система Vacuderm представляет собой усовершенствованный жгут со встроенной помпой для отсасывания воздуха. Сам процесс отсасывания воздуха приводит к тому, что к зоне приливает кровь. При этом сосуды увеличиваются в размере, следовательно, их намного проще обнаружить.

Также повышается температура в месте воздействия. Это позволяет в крайне тяжелых случаях (у детей, пожилых людей и наркоманов) находить вены еще и с помощью инфракрасной камеры.

Разработчики выпустили коммерческую версию системы на рынок и надеются в ближайшее время поставлять ее в лечебные учреждения.

Испытания прошел новый лекарственный препарат, способный избавить от деменции

Успешно завершена первая фаза клинических исследований экспериментального препарата против болезни Альцгеймера (PRI-002) с участием здоровых добровольцев. Как показали тесты, при ежедневном применении в течение четырех недель активное вещество оказалось безопасным для людей, сообщает New Atlas. Это детище компании Priavoid, которая производит препараты-кандидаты на основе D-пептидов для лечения нейродегенеративных заболеваний.

В последние годы было предпринято несколько попыток вывода на рынок различных препаратов против болезни Альцгеймера. Они преимущественно нацелены на бета-амилоидный белок и его предшественник (основные маркеры болезни). Применение средств, тормозящих активность ферментов, содержащих моноклональные антитела не сопровождалось эффектом. Однако последние исследования показали: опасность представляют не мономеры бета-амилоидного белка, а их объединения – олигомеры. Именно эти образования, отличающиеся способностью активно мигрировать в пределах мозга, нарушают работу нейронов.

Средство PRI-002 воздействует на олигомеры, разбивая их на безвредные части. Оно состоит из точных зеркальных отражений остатков L-аминокислоты, обычно присутствующих в белках организмов и разлагающихся крайне медленно. В результате PRI-002 достаточно стабилен для перорального введения, то есть его можно применять в виде таблетки или капсулы. Введение средства в организм мышей с симптомами, напоминающими болезнь Альцгеймера, давало повышение когнитивных функций, укрепление памяти у животных.

<http://www.meddaily.ru>

Сыр признан уникальным продуктом, контролирующим сахар

Канадские ученые из Альбертского университета пришли к выводу, что сыр различной жирности может поддерживать нормальный уровень сахара в крови. Причина – молочный продукт снижает резистентность к инсулину, передает Medicalxpress.

По мнению специалистов, в последнее время появляется все больше доказательств того, что люди, которые едят много сыра, обладают низким риском сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. И это притом что сыр, как известно, содержит далеко не самые полезные насыщенные жиры. Заинтересовавшись такими выводами ученых, канадские специалисты провели эксперимент на грызунах, которых разделили на три группы и в течение восьми недель кормили салом, а также сырами с низкой и обычной жирностью. В итоге, у животных, питавшихся сырами, обнаружено снижение резистентности к инсулину.

«Это свидетельствует о том, что полезный эффект сыра, скорее всего, связан не с количеством жира, а с каким-то другим важным компонентом – белком или кальцием», – отметили канадские ученые.

Помимо изменения в резистентности к инсулину, у грызунов, потреблявших сыр, были выявлены колебания в уровне фосфолипидов.

По словам ученых, низкий уровень циркулирующих фосфолипидов связан с сахарным диабетом и повышенной резистентностью к инсулину. Грызуны, поедавшие сало, имели более низкие уровни фосфолипидов в отличие от животных, которые ели сыр.

<https://rg.ru>

**ПОДІЯ РОКУ 2019
ВПЕРШЕ НА БЕРЕЗІ
ЧОРНОГО МОРЯ**

30-31 травня 2019 року в м. Одеса, вул. Гагаринське плато 5-Б Гран Хол "Гагарин"

**УКРАЇНСЬКО-НІМЕЦЬКИЙ КОНГРЕС
«ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ГІНЕКОЛОГІЇ,
МАМОЛОГІЇ ТА ЕСТЕТИЧНІЙ МЕДИЦИНІ»**

Ідеї, що руйнують стереотипи в сучасній гінекології
Кращі професіонали України та Німеччини об'єднуються
щоб запропонувати **інноваційні методики**

Практичні інструменти
та **вільне спілкування зі світовими лідерами** на березі моря

Єдиний конгрес без занудних тем
Новий в Україні формат проведення

Тел: +380 (67) 523-56-42
тел: +380 (50) 464-38-31
mail: info@gynestetic.org.ua

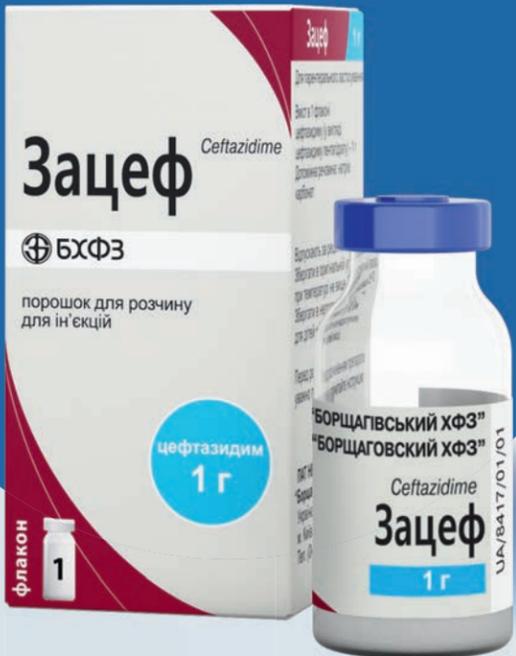
2019

УКРАЇНСЬКО-НІМЕЦЬКИЙ КОНГРЕС
«ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ГІНЕКОЛОГІЇ,
МАМОЛОГІЇ ТА ЕСТЕТИЧНІЙ МЕДИЦИНІ»

Тел: +380(50) 464-38-31
mail: info@gynestetic.org.ua

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

ЗАЦЕФ Цефтазидим



ЗАЦЕФ:

- високий бактерицидний потенціал щодо *P. aeruginosa*;
- висока ефективність при інфекціях сечовивідних шляхів;
- безпечне використання у хворих з порушенням функції печінки, низька гепатотоксичність.

ЦЕБОПІМ:

- найбільш широкий спектр антимікробної активності, що включає Гр(+) коки і Гр(-) бактерії (*Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*);
- активність до багатьох штамів Гр(-) бактерій, стійких до цефалоспоринов III покоління;
- лікування важких інфекцій, викликаних полірезистентною мікрофлорою.

ЦЕБОПІМ Цефепім



МЕРОБОЦИД:

- високий рівень стійкості до β -лактамаз;
- підвищена активність щодо Гр(-) бактерій, включаючи *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*;
- легке проникнення в різні тканини та рідини;
- хороший профіль безпеки, відсутність негативних реакцій з боку ЦНС.

МЕРОБОЦИД Меропенем



БХФЗ  ВСРР
www.bcrr.com.ua

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
вул. Миру, 17, м.Київ, Україна, 03134
Тел.: (044) 205-41-23, (044) 497-71-40

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗАЦЕФ Р.п. МОЗ України № UA/8417/01/01 від 25.04.2013. Склад: 1 флакон містить 1 г цефтазидиму. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспоринов III покоління. Код АТХ J01D D02. Показання. Лікування моно- та змішаних інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами: тяжкі інфекції (сепсис, бактеріємія, перитоніт, менінгіт). Профілактика: інфекції при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі. Спосіб застосування та дози. Добова доза для дорослих становить від 1 г до 6 г за 2-3 введення шляхом в /в або в /м ін'єкції. Побічні реакції: кандидоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, анафілаксія, псевдомембранозний коліт. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕБОПІМ Р.п. МОЗ України № UA/10490/01/02 від 03.03.2015. Склад: 1 флакон містить 1 г цефепіму. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспоринов IV покоління. Код АТХ J01D E01. Показання. Дорослі. Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою: дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт; шкіри та підшкірної клітковини; інтраабдомінальні інфекції, у тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів; гінекологічні; септицемія. Спосіб застосування та дози. Зазвичай дорослим слід вводити по 1 г в /в, в /м через кожні 12 годин. Побічні реакції: анафілактичні реакції, псевдомембранозний коліт, парестезії, неспокій, ниркова недостатність, периферичні набряки, порушення функції печінки. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ МЕРОБОЦИД Р.п. МОЗ України № UA/14640/01/01; UA/14640/01/02 від 21.09.2015. Склад: 1 флакон містить 500 мг або 1000 мг меропенему. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Карбапеніми. Код АТХ J01D H02. Показання. Лікування інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців, таких як: пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонії; бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; гострий бактеріальний менінгіт. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям з масою тіла понад 50 кг 1-2 г кожні 8 годин у вигляді в /в інфузії або 1 г у вигляді в /в ін'єкції. Побічні реакції: еозинфілія, тромбоцитопенія, анафілактичні реакції, головний біль, діарея, псевдомембранозний коліт, підвищення рівня білірубіну. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

УРОФОСЦИН®

лікування циститу
за **1** прийом*



- **Виражена бактерицидна та антиадгезивна дія** (щодо найчастіших збудників гострого циститу)¹
- **Забезпечує до 99 % ерадикації *E. coli*** (основного збудника ГНЦ)^{1, 2}
- **Висока клінічна ефективність: 1 прийом — 48 годин терапевтичної концентрації**¹



Склад: діюча речовина: fosfomicin; 1 пакет-саше містить фосфоміцину триметамолу 5,631 г, що еквівалентно 3 г фосфоміцину; допоміжні речовини: ароматизатор апельсиновий, ароматизатор мандариновий, сахарин, сахароза. **Показання.** Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків, у дівчат віком від 12 років та жінок. Профілактика під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих пацієнтів. **Противпоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 10 мл/хв.), дитячий вік до 12 років, проходження гемодіалізу. **Побічні реакції.** До найчастіших побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину триметамолу належать порушення роботи ШКТ, в основному діарея. Ці явища найчастіше нетривалі і проходять самостійно. Також до частих побічних реакцій відносяться: вульвовагініт, головний біль, запаморочення, нудота, розлади травлення. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Київмедпрепарат» (Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).

* Звичайно разова доза для дорослих, у т.ч. пацієнтів літнього віку (вік до 75 років), у гострій фазі захворювання становить 3 г (1 пакет) одноразово. Режим дозування встановлюється індивідуально.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Урофосцин®, гранули для орального розчину.

2. Палагин И. С. Современные аспекты выбора антимикробных препаратов при острых неосложненных циститах // КЛИНИЧЕСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ И АНТИМИКРОБНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ. – 2009. – Т. 11. – №. 4. – С. 327-334.

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Урофосцин®, гранули для орального розчину. Реєстраційне посвідчення: UA/15454/01/01 від 03.10.2016 до 03.10.2021. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 06.05.2019 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація

www.arterium.ua

Ближче до людей

ARTERIUM