



Акушерство

Гінекологія

Репродуктологія



№ 5 (41) 2020

15 000 примірників*

Передплатний індекс 89326



Член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Тетяна Татарчук

**«Маски» латентного
залізодефіциту: синдром
хронічної втоми
та рецидивуючі інфекції
статевих шляхів**

Читайте на сторінці **11**



Член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Володимир Медведь

**Особливості прегравідарної
підготовки у жінок
з екстрагенітальною патологією**

Читайте на сторінці **15**



Доктор медичних наук,
професор

Зинаида Дубоссарская

**Осложнення репродуктивного
старення жінки
і можливості їх усунення**

Читайте на сторінці **3**



Доктор медичних наук,
професор

Ольга Грищенко

**Інноваційні підходи
в лікуванні анемії**

Читайте на сторінці **25**



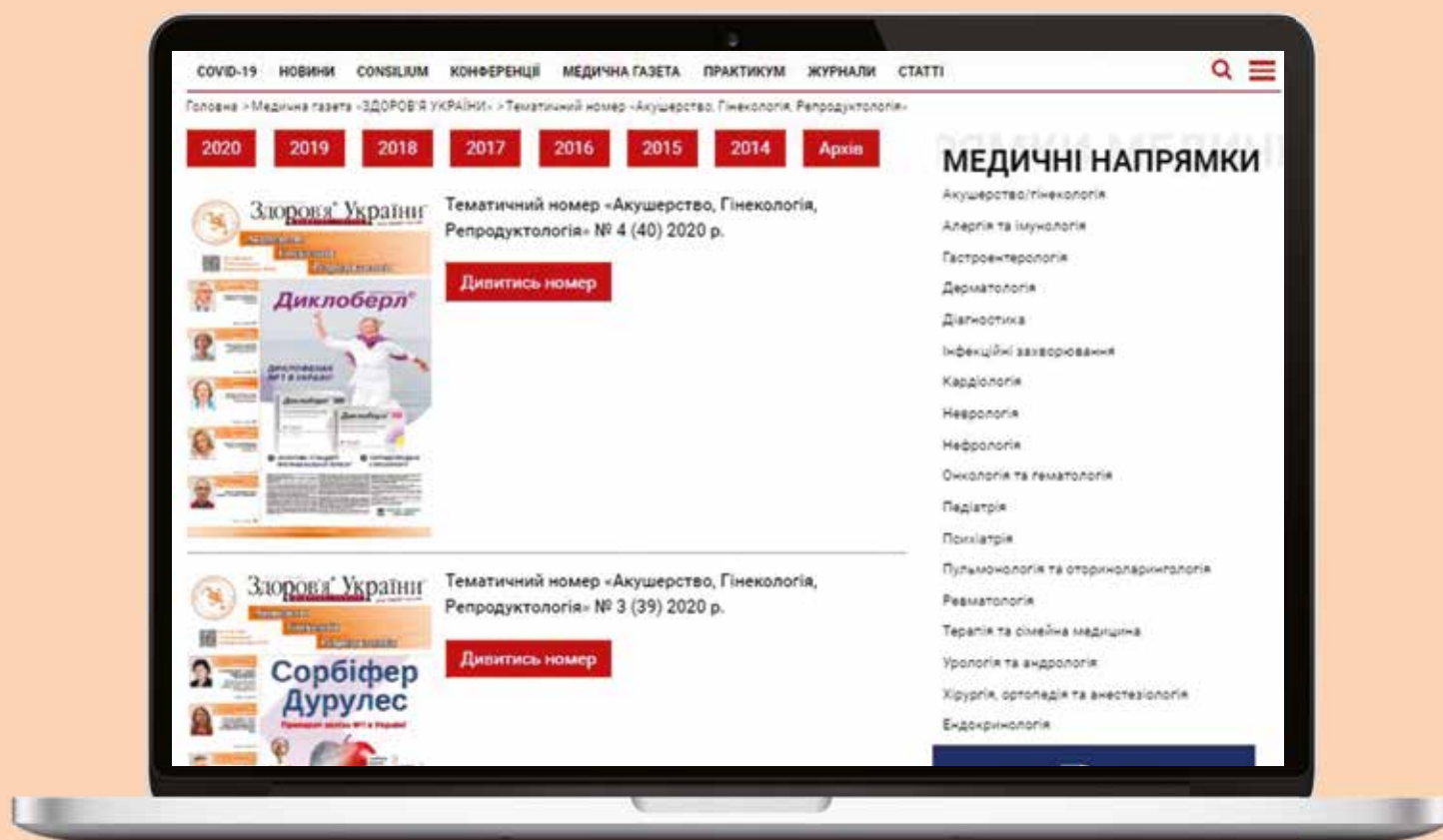
Доктор медичних наук,
професор

Алла Бойчук

**Ендометріоз: сучасні гайдлайни
та практичний досвід лікування**

Читайте на сторінці **13**

Електронні випуски тематичного номера
**«Акушерство. Гінекологія.
Репродуктологія»**
шукайте на порталі **health-ua.com**



health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Исследователи объяснили разницу в исходах COVID-19 у мужчин и женщин

Различия иммунного ответа могут объяснять, почему у мужчин выше риски тяжелого течения и смерти от COVID-19, считают ученые. Среди причин – генетические особенности и половые гормоны.

Исследователи из Йельского университета рассказали о причинах, которые могут объяснять разную летальность от COVID-19 у женщин и мужчин, и обобщили эти данные в статье в журнале Science. По оценкам экспертов, среди мужчин показатель смертельных исходов в 1,7 раза выше.

Одно из объяснений заключается в том, что у женщин две X-хромосомы, а у мужчин – лишь одна. Эти хромосомы несут значительную часть генов, которые регулируют иммунный ответ, поясняют авторы. В некоторых случаях гены обеих X-хромосом могут активировать врожденную иммунную систему у женщин.

Другой фактор – различие возрастных изменений. Ученые выяснили, что экспрессия генов, которые контролируют врожденный иммунитет к вирусным инфекциям, у мужчин начинает резко снижаться в возрасте 62-64 лет. У женщин этот процесс начинает происходить приблизительно шестью годами позднее. При этом зачастую развивается компенсаторная избыточная реакция других элементов иммунной системы, что может приводить к так называемому цитокиновому шторму.

Как показали исследования, в неблагоприятных исходах COVID-19 также играют роль половые гормоны. В мышинной модели коронавирусной инфекции у животных женского пола наблюдалась более низкая смертность, что объяснялось защитными свойствами эстрогена. Присутствие этого гормона может подавлять экспрессию белка ACE2 – рецептора на поверхности клеток, которые коронавирус использует для проникновения в клетку. Вместе с тем ученым представляется, что андрогены, наоборот, расширяют возможности для инфицирования клеток вирусом. Так, одно из исследований обнаружило, что мужчины, которые проходили антиандрогенную терапию при раке предстательной железы, были менее восприимчивы к COVID-19.

По мнению авторов статьи, в исследованиях важно дифференцировать данные пациентов с COVID-19 по полу. Такой подход поможет глубже понять заболевание и в конечном счете разработать более действенные методы лечения и профилактики. В дальнейшем ученые предлагают собирать и передавать данные по такому принципу в исследованиях коронавирусной инфекции и других инфекционных заболеваний, а также вакцин.

Женщины не передавали ребенку коронавирусную инфекцию на поздних сроках беременности

В исследовании с участием беременных женщин на поздних сроках ученые не наблюдали вертикальной передачи инфекции от матери ребенку. Передача специфических антител также оказалась ниже ожидаемой, что может подвергать новорожденного риску заражения.

Маловероятно, что женщины с коронавирусной инфекцией в третьем триместре беременности передают ее ребенку, показывает проведенное при поддержке Национальных институтов здоровья США (NIH) исследование. Такие выводы получены на основе данных более чем 100 пациенток, поступивших в больницы Бостона, следует из статьи в JAMA Network Open.

Положительный тест на COVID-19 имели всего 64 пациентки из выборки. Из них 36% были бессимптомными, у 34% наблюдалось легкое течение инфекции, у 11% – среднетяжелое, у 16% – тяжелое и у 3% (2 женщины) – критическая форма заболевания. Пациенток с коронавирусом сравнивали с 63 женщинами также на третьем триместре и без инфекции, а также с 11 – без беременности.

У COVID-19-положительных женщин вирус обнаруживался в образцах из дыхательных путей, но не в крови или плаценте. Случаев вертикальной передачи инфекции новорожденным не отмечено. Кроме того, ученые зафиксировали в плаценте сниженную экспрессию рецепторов ACE2 и TMPRSS2, которые необходимы для проникновения вируса в клетку. Это может служить дополнительным защитным механизмом от передачи коронавирусной инфекции ребенку. Уровни защитных антител к коронавирусу в пуповинной крови оказались значительно ниже, чем ожидалось. При этом уровни антител против гриппа, предположительно, после вакцинации, обнаруживались в пуповинной крови на достаточно высоком уровне как у женщин с COVID-19, так и без. Исследователи предполагают, что антитела к коронавирусу могут проходить через плацентарный барьер не так легко, как другие.

По заявлению авторов статьи, это одно из первых сообщений об ограниченной передаче антител против коронавируса плоду. Такое явление исследователи наблюдали вне зависимости от тяжести инфекции или сопутствующих заболеваний – ожирения, гипертензии или диабета. Данные о женщинах на более ранних сроках беременности пока собираются и оцениваются.

CDC одобрили ношение двух масок для защиты от коронавируса

Некоторые меры могут повысить эффект от ношения защитной маски, показало исследование Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC). Наибольшую защиту обеспечивало ношение тканевой маски поверх медицинской или завязывание петель.

Эксперты CDC оценили два варианта модификаций для более плотного прилегания защитных масок – добавление тканевой маски поверх медицинской и завязывание узлов на ушных петлях близко к маске. Оба варианта значительно улучшили задерживание частиц и снизили воздействие на носителя маски, указано в отчете CDC.

Вначале исследователи оценили защитную способность масок по отдельности. Медицинская процедурная маска не пропускала внутрь 42% частиц, которые распространялись при симуляции кашля, в то время как тканевая – 44%. Тканевая

маска поверх медицинской блокировала почти 93% частиц. Во втором эксперименте выяснилось, что если обе стороны носят «двойную» или завязанную маску, то воздействие снижается на 95%. Если такие меры соблюдает только одна сторона – на 83 и 65% соответственно.

Авторы исследования предупредили, что использовали в эксперименте лишь один тип медицинской маски и один тип тканевой, поэтому эффективность других имеющихся на рынке средств защиты может варьировать.

В обновленном руководстве по использованию масок для населения CDC советуют добавлять дополнительные слои материала – носить многослойные тканевые маски либо одноразовую маску под тканевой. Носить две одноразовые маски одновременно не рекомендуется.

Помимо этого CDC обновили рекомендации для людей, привившихся против коронавирусной инфекции. Полностью прошедшие вакцинацию теперь могут не отправляться на карантин, даже если контактировали с зараженными людьми. Условиями являются получение обеих доз вакцины (или одной, если вакцина состоит из одной дозы), после чего прошло не менее двух недель, но и не более трех месяцев, а также отсутствие симптомов COVID-19.

Идентифицированы восемь генов, ответственных за рак молочной железы

Помимо наиболее известных генов BRCA1 и BRCA2, со значительными рисками рака молочной железы (ПМЖ) могут быть связаны мутации и других генов, показывают исследования.

Журнал The New England Journal of Medicine опубликовал два крупных исследования по ПМЖ, в которые вошли женщины из Европы, Азии и США. Ученые обнаружили восемь генов, мутации которых в значительной степени связаны с риском развития этой болезни, – BRCA1, BRCA2, PALB2, ARD1, RAD51C, RAD51D, ATM и CHEK2.

Первое исследование рассматривало данные приблизительно 64 тыс. американских женщин, у половины из которых был ПМЖ. У 5,03% участниц в группе ПМЖ и 1,63% из контрольной группы ученые обнаружили патологические варианты в 12 генах, которые обуславливают предрасположенность к заболеванию. Высокий риск ПМЖ был связан с мутациями генов BRCA1 и BRCA2, умеренный риск – гена PALB2. Также изменения в генах BARD1, RAD51C и RAD51D были связаны с умеренным риском эстроген-рецептор[ER]-негативного ПМЖ и тройного негативного ПМЖ (ТНПМЖ), в то время как патологические варианты ATM, CDH1 и CHEK2 были связаны с повышенным риском ER-позитивного ПМЖ.

В другую публикацию вошла информация об около 113 тыс. женщин из 25 стран, которые ранее участвовали в исследованиях консорциума Breast Cancer Association Consortium. ПМЖ был диагностирован у свыше 60 тыс. пациенток. Мутации в ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 и PALB2 были связаны со значительным ростом риска ПМЖ. Более умеренная связь была обнаружена для BARD1, RAD51C, RAD51D, PTEN, NF1, TP53 и MSH6.

Как и в исследовании американских коллег, варианты в ATM и CHEK2 оказались связаны с увеличением риска ER-позитивного рака. И напротив, варианты в BARD1, BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C и RAD51D обуславливали более высокие риски ER-негативного рака.

Обе команды ученых считают, что полученные данные могут быть полезны для клинической практики, в том числе для прогнозирования рисков и скрининга пациенток.

Метформин оказывал влияние на риск рака молочной железы при диабете 2 типа

Связь между сахарным диабетом 2 типа (СД2) и раком молочной железы (ПМЖ) может различаться в зависимости от подтипа опухоли, выяснили исследователи из США. Кроме того, на риски развития рака влияло применение метформина при диабете.

Новое исследование не обнаружило связи между СД2 и развитием ПМЖ. Причина может быть в том, что большая часть женщин в исследовании принимали метформин, длительное использование которого снижало риск эстроген-рецептор[ER]-позитивного ПМЖ, сообщает Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) со ссылкой на статью в журнале Annals of Oncology.

В выборку вошли более 44 тыс. женщин, за которыми наблюдали в среднем более восьми лет. По сравнению с женщинами без диабета участницы с СД2 имели на 40% повышенный риск развития тройного негативного рака молочной железы (ТНПМЖ). Снижение риска ER-позитивного ПМЖ при этом было небольшим (8%).

Затем исследователи рассмотрели лекарственные препараты, которые принимали женщины с диабетом, сравнив их с участницами без заболевания. Лечение метформином оказалось связано с 14%-ным снижением риска развития ER-позитивного ПМЖ, но повышением риска ER-негативного рака на 25%. Статистически значимым результатом оказалось 74%-ное увеличение риска развития ТНПМЖ среди принимавших метформин.

Также ученые обнаружили, что среди небольшой группы женщин, у которых диабет появился уже после включения в исследование и применялись отличные от метформина препараты, риск развития любого типа ПМЖ повышался вдвое, а для ER-позитивного рака – в 2,6 раза.

Как отмечают в ESMO, ER-позитивный рак составляет приблизительно 80% диагностируемых случаев ПМЖ в США. Более ранние исследования показали повышенный риск развития заболевания у женщин с СД2, однако в недавних публикациях имеются разрозненные выводы относительно метформина и ПМЖ.

Источник: <https://medvestnik.ru>

З.М. Дубоссарская, д. мед. н., профессор кафедры семейной медицины ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Осложнения репродуктивного старения женщин и возможности их устранения

Благодаря развитию медицины и применению научно обоснованных достижений современное человечество научилось продлевать человеческую жизнь. Осталось дело за малым: научить практических врачей улучшать качество жизни с осознанностью минимальных рисков применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на фоне модификации образа жизни с соблюдением международных и отечественных рекомендаций.

Ключевые слова: качество жизни, репродуктивное старение, менопаузальная гормональная терапия.



З.М. Дубоссарская

О возможностях создания концептуальной модели преодоления осложнений репродуктивного старения, особенно сердечно-сосудистых событий, остеопороза, цереброваскулярной патологии, на основе выделения факторов риска, позволяющей разработать протективную антиэйджинговую терапию не только для продления жизни женщины, но и для улучшения ее качества, рассказала заслуженный деятель науки и техники Украины, профессор кафедры семейной медицины факультета последипломного образования ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук Зинаида Михайловна Дубоссарская.

С учетом тенденции к увеличению продолжительности жизни женщины и того факта, что значительная ее часть проходит в периоде постменопаузы, медицинское сообщество все больше уделяет внимания вопросам, определяющим качество жизни пациенток в этот возрастной период. С какими трудностями сталкивается женский организм в условиях развития инволюции репродуктивной системы?

— По прогнозам ООН, глобальность проблемы демографического старения свидетельствует, что к 2025 г. доля пожилых людей составит 26,3%, а к 2050 г. — 38%, доля людей старческого возраста к 2025 г. составит 16% против 19,7% в 2050 г. Облик старости имеет «женское лицо»: в 2000 г. часть женщин старше 60 лет составила 24,6%, старше 80 лет — 3,2% от всего населения, тогда как мужчин старше 60 лет — 15,9%, а старше 80 лет — 1,1%.

Известно, что после менопаузы эстрогенная защита быстро уходит, а наличие некоррегированных факторов риска резко повышает вероятность сердечно-сосудистых осложнений в этот возрастной период. Существование иллюзии женской защищенности, состоящей в том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) развиваются у женщин на десятилетие позже, чем у мужчин, может ввести в заблуждение клинициста просто на основании гендерной принадлежности, что приведет к отсроченному оказанию помощи таким больным.

Не добавляет оптимизма и тот факт, что за последние десятилетия болезни системы кровообращения у женщин весьма помолодели. «Борьба за каждый удар сердца» в США снизила смертность от сердечно-сосудистых катастроф в возрасте старше 65 лет, однако в возрастной категории младше 55 лет этот показатель не изменился. По мнению экспертов, объяснить это обстоятельство можно отсутствием эффективной профилактической стратегии.

Согласно данным Европейского общества кардиологов, несмотря на более позднее появление ССЗ у женщин, общее количество смертей у них больше, чем у мужчин (55% против 43%). Частота ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин несколько возрастает уже в перименопаузальном периоде, но экспоненциально повышается в постменопаузе, что может отражать кумулятивное воздействие более ранних изменений факторов сердечно-сосудистого риска.

Именно поэтому главная задача врача состоит в максимально раннем выявлении женщин группы риска, чтобы начать своевременную профилактику, направленную прежде всего на замедление кардиометаболических изменений и субклинических

проявлений атеросклероза. Репродуктивное старение наступает исподволь. Биологические изменения, связанные с угасанием функции яичников, у женщин возникают еще до манифестации существенных нарушений менструальных циклов.

Согласно критериям рабочей группы по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW+10), поздний репродуктивный период подразделяется на две стадии. Для первой характерны регулярные менструации и отсутствие значительных колебаний концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в раннюю фолликулиновую фазу, а для второй — незначительные изменения менструальных циклов (чаще всего — их укорочение) на фоне прогрессирующего роста уровня ФСГ.

На практике стратификация менопаузального перехода затруднена в силу большого разнообразия клинических эндокринных характеристик отдельных менструальных циклов. В связи с этим широко распространен термин «перименопауза» — переходный период и первый год постменопаузы. Именно перименопаузу на протяжении нескольких лет сопровождают вазомоторные нарушения, изменения настроения, ухудшение качества сна, сексуальная дисфункция. Вазомоторная нестабильность отражает повышенную чувствительность сердечно-сосудистой системы к дефициту эстрогенов. Обнаружена взаимосвязь между такого рода симптомокомплексом и эндотелиальной дисфункцией, увеличением кальцификации аорты, утолщением комплекса интима-медиа сонной артерии и повышением уровня маркеров нарушения коагуляции и воспаления.

Существуют ли возможности коррекции возраст-ассоциированных нарушений у женщин?

— Как образно выразилась С.В. Юренева с соавт. (2015), достичь менопаузы в физическом благополучии, минимизировать негативные влияния, повысить качество жизни и увеличить ее продолжительность возможно, главное — начать своевременно «подбрасывать хворост» рациональных сочетаний комбинированных оральных контрацептивов и МГТ, не давая угаснуть «мерцающему огню» эстрогенных влияний.

Биологическое старение — это непрерывный процесс, происходящий в течение жизни, который вызывает изменения в структуре и функциях всех органов, приводя к уменьшению резервной способности большинства систем. Существует множество теорий старения, одна из них — эндокринная, доказывающая, что именно снижение уровня половых гормонов является пусковым механизмом развития старения.

Повышение качества жизни женщин в пери- и постменопаузе, профилактика ССЗ и их осложнений, метаболических нарушений и остеопороза являются актуальными проблемами современной медицины во всех странах мира, независимо от уровня экономического развития. Сегодня существует множество лекарственных и немедикаментозных средств для коррекции менопаузальных осложнений, что значительно затрудняет выбор оптимального препарата, путей введения, дозирования. Однако гормонофобия, а также укоренившееся мнение о риске развития рака

эндометрия и молочных желез на фоне приема МГТ значительно ограничивают назначение эстроген-гестагенных препаратов. А между тем последние, в отличие от биологически активных добавок, эффективность которых приравнивается к плацебо, могут значительно повысить качество и продолжительность жизни женщин в период климактерия. Как часто отмечала в своих выступлениях профессор В.П. Сметник, «половые гормоны — это не только внешность, это возможность быть активной и получать удовольствие от жизни. Женщин, принимающих МГТ, отличает от сверстниц счастливый блеск глаз, радость жизни, аура счастья».

Какие изменения в организме рассматриваются как предпосылка для назначения МГТ?

— Считаю целесообразным рассмотреть возрастные изменения как предпосылку патофизиологической стратегии необходимости применения МГТ по данным академика Г.М. Бутенко (2002):

- возраст-ассоциированная полиморбидность: болезни сердца, головного мозга (инфаркт миокарда, инсульт); злокачественные новообразования; патология опорно-двигательного аппарата (остеопороз, остеоартроз); заболевания центральной нервной системы (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера); сахарный диабет 2-го типа; инфекции с хроническим течением;

- изменения в нейроэндокринной системе, проявляющиеся в нарушении ритма секреции стероидных гормонов, их связывания и переноса транспортными системами крови, взаимодействия с рецепторами и пострецепторными системами. При этом происходит сбой в выделении релизинг-гормонов нейросекреторными ядрами гипоталамуса, которые действуют через тропные гормоны гипофиза на железы-мишени, выделяющие периферические гормоны;

- нарушение выработки вторичных посредников в печени — инсулиноподобных факторов роста 1 и 2, в клетках иммунной системы — цитокинов при одновременном снижении уровня эстрадиола и усилении спонтанной фоновой и индуцированной продукции противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли α) клетками фагоцитарного ряда.

Увеличивается продукция цитокинов, что обуславливает особую склонность к возникновению в стареющем организме вялотекущих хронических воспалительных заболеваний, имеющих неожиданные последствия в форме поражения сосудов, клеток головного мозга, нарушения ремоделирования кости, развития воспалительных заболеваний суставов. Происходят изменения функции шишковидной железы (эпифиза) — атрофия, кальциноз, искажение периодичности выделения мелатонина, что сопровождается десинхронизацией работы многих органов и систем организма в течение суток (циркадные ритмы), а также при смене сезонов года (циркануальные ритмы). Возникает моноклеарная инфильтрация островков поджелудочной железы, коры надпочечников, яичников, что может быть свидетельством инволютивных изменений иммунной системы.

Продолжение на стр. 4.

Осложнения репродуктивного старения женщин и возможности их устранения

Продолжение. Начало на стр. 3.

Это сопровождается возрастным снижением гормональной активности вилочковой железы, снижением уровня цитокина интерлейкина 7, ключевого для размножения и дифференцировки тимоцитов. При этом наблюдается уменьшение количества половых гормонов, гормонов щитовидной железы, что сопровождается не только повышением уровней адренокортикотропного гормона, ФСГ, лютеинизирующего гормона, глюкокортикоидов, но и нарушением последовательности и периодичности выброса соматотропного гормона, рилизинг-гормонов гипоталамуса.

Существует связь иммунитета с заболеваемостью и смертностью — установлено прогностическое значение снижения анамнестического иммунного ответа на широко распространенные микробные антигены в форме реакции на кожные пробы или реакции лимфоцитов *in vitro*, повышение уровня аутоантител к ряду органных антигенов, циркулирующих веществ и гормонов — пролактину, инсулину. Поэтому пожилые люди являются группой риска при пандемии COVID-19.

Неблагоприятным прогнозом считается изменение иммунного гомеостаза: снижение в крови CD4+ Т-клеток, CD19+ В-клеток, увеличение числа CD8+ Т-клеток при сниженной реакции на митогены и росте уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Указанное выше объясняет тот факт, что возрастные изменения не только приводят к возникновению патологии, ухудшению качества жизни, но и требуют применения золотого стандарта лечения — МГТ, ибо пожилые люди в 4-5 раз чаще болеют туберкулезом, в 6-7 раз чаще умирают от пневмонии, 90% умерших от гриппа — люди старше 65 лет, а каждое второе заболевание раком развивается после 60 лет.

? Изменениям в какой системе женского организма должно быть уделено особое внимание в процессе старения?

— Практически нет преувеличения в тезисе о том, что красота и здоровье человека напрямую зависят от состояния его сосудов. В теле среднестатистического пациента массой 70 кг суммарная длина сосудов составляет 60 тыс. миль, или 96,6 тыс. километров. Следовательно, эндотелий, выстилающий все это сосудистое пространство, логично считать самостоятельным органом эндокринной системы. Зона «эндотелиальной ответственности» включает множество важнейших функций: гемостаз, ангиогенез, передачу гормональных сигналов, привлечение нейтрофилов в очаг воспаления, фильтрацию жидкостей и пр. В контексте событий в сердечно-сосудистой системе (и, соответственно, риска преждевременной смерти) наиболее значимы регулирующие влияния эндотелия на сосудистый тонус и характеристики кровотока.

Старение артериальной стенки — основная причина артериальной гипертензии и других болезней системы кровообращения. Снижение синтеза оксида азота и нарушение его биодоступности под действием общеизвестных факторов риска (курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и пр.) составляют сам фундамент эндотелиальной дисфункции. Ее формирование — суммарный показатель действия атерогенных факторов старения, в т.ч. репродуктивного, у каждой конкретной женщины с учетом генетического наследия и образа жизни. Одно из первых проявлений износа эндотелия — дисбаланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, формирующий нелокализованную за грудиной боль и/или одышку, главным образом при напряжении, и это еще нельзя называть классической стенокардией напряжения. У женщин с такими симптомами риск развития ИБС, частным проявлением которой как раз и бывают стенокардия и инфаркт миокарда,

в последующие 5-7 лет повышается вдвое. В связи с этим им жизненно необходимы коррекция уже существующих факторов риска и изменение образа жизни.

Таким образом, пристальное внимание в процессе старения женщин должно быть уделено профилактике возникновения ССЗ. ИБС, тромбоэмболию глубоких вен и инсульт называют «тихой эпидемией». Хотя ИБС принято считать «мужской» болезнью, она является наиболее широко распространенной причиной заболеваемости и смертности как среди мужчин, так и среди женщин.

? Есть ли различия в клинических проявлениях, течении и последствиях ИБС у женщин и мужчин?

— Несомненно, что для женщин более характерна нестабильная стенокардия, в то время как у мужчин чаще отмечаются ее острые приступы. Женщины более тяжело выздоравливают после инфаркта: во-первых, потому, что нередко получают медицинскую помощь с запозданием, во-вторых, процессы тромболизиса у них менее выражены и развиваются медленнее. Кроме того, женщины, как правило, имеют больше факторов риска и более высокую частоту осложнений, по-видимому, в связи с отличием патофизиологических механизмов течения заболевания. Развитие атеросклероза у женщин начинается позже по сравнению с мужчинами, и нормальная продукция яичниковых гормонов противодействует этим изменениям, в то время как дефицит эстрогенов способствует атеросклеротическим превращениям и развитию ИБС.

В молодом возрасте мужчины имеют наиболее высокий риск развития ИБС, однако с его увеличением этот показатель у женщин приближается к таковому у мужчин. Так, если в возрасте от 45 до 64 лет частота заболевания у женщин по отношению к мужчинам составляет 1:7, то после 65 лет — только 1:3. У значительного числа женщин выявляют атеросклеротические изменения сосудов при отсутствии клинических проявлений ИБС.

Смертность растет с увеличением возраста как среди мужчин, так и среди женщин. Однако если соотношение этого показателя «мужчины/женщины» в возрасте 35-44 года составляет 5:1, то в возрасте старше 75 лет — только 1,5:1. Одна из четырех женщин в возрасте 60 лет и старше, предположительно, умрет от ИБС. Каждая 50-летняя женщина имеет 46% риск развития ИБС и 36% риск смерти от него. Несмотря на то что частота ИБС у женщин увеличивается с наступлением менопаузы, эти изменения происходят не резко, а постепенно. Смертность от ИБС и онкологических заболеваний у молодых женщин примерно равна, однако после 65 лет смертность от ИБС начинает превалировать. Хотя ССЗ являются главной причиной заболеваемости и смертности, наибольшую тревогу у женщин вызывают онкологические заболевания, даже у лиц с высшим образованием, которые более информированы в этих вопросах.

? Каковы факторы риска развития ССЗ как наиболее широко распространенной причины заболеваемости и смертности населения независимо от гендерной принадлежности и одинаковы ли они для мужчин и женщин?

— Несмотря на некоторые наметившиеся в последние десятилетия тенденции, остаются четкие различия в уровне смертности от ССЗ и заболеваний сосудов мозга по странам мира. Так, наиболее высокий уровень смертности от ИБС зарегистрирован в США (166 на 100 тыс. женщин) и Канаде (133 на 100 тыс. женщин), а также в северных европейских странах. Страны Центральной и Восточной Европы по этому показателю занимают промежуточное место. Риск развития этих патологий отличается в разных странах и частях мира

у различных этнических групп населения в связи с особенностями их питания и стиля жизни. В связи с этим последние необходимо учитывать при обсуждении преимуществ и риска использования МГТ и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и при хирургической менопаузе. Факторы риска ССЗ являются общими для мужчин и женщин, а именно: наследственность, диета, ожирение, курение, нарушения липидного профиля, высокие уровни гомоцистеина и фибриногена, низкая физическая активность, сахарный диабет, гипертензия.

Однако у женщин присутствует уникальный фактор риска — менопауза. Женщины имеют более высокий относительный риск развития этих заболеваний, если у них диагностированы сахарный диабет, повышенный уровень триглицеридов, низкие уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) или если они являются курильщицами. Частота ИБС выше в странах, население которых традиционно потребляет пищу с высоким содержанием насыщенных жирных кислот и холестерина. Для лиц с высоким уровнем холестерина характерно раннее начало ИБС, а его снижение уменьшает риск развития этого заболевания. Что касается женщин, то для них более важными, чем уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), факторами риска ИБС являются снижение уровня ЛПВП и повышение концентрации триглицеридов.

До сих пор не установлено, какой фактор риска для женщин важнее — уровень ЛПВП или триглицеридов. Тем не менее уменьшение риска развития ИБС при использовании статинов говорит о том, что снижение уровня ЛПНП оказывает благоприятное воздействие на организм женщины. В исследованиях последних лет установлено, что изменение стиля жизни, сбалансированная диета, уменьшение массы тела, отказ от курения и физические нагрузки могут снизить риск и частоту возникновения ИБС. Кроме того, при наличии ССЗ женщинам показано назначение ацетилсалициловой кислоты, β-блокаторов и средств, снижающих уровень холестерина (статинов). Предположительно, именно благодаря защитному действию эстрогенов ССЗ у женщин начинают развиваться на 10 лет позднее.

Особое внимание обращает на себя состояние данной проблемы именно в Украине, где удельный вес женщин, вступивших в перименопаузу, — большая социальная и профессиональная ответственность врачей акушеров-гинекологов, которым сегодня приходится руководствоваться новой парадигмой: наступление у женщины периода перименопаузального перехода само по себе следует рассматривать как прямое показание для медикаментозной терапии и с обязательной модификацией способа жизни для «школы изысканного старения», по образному выражению профессора В.Е. Радзинского (2015).

? Каковы причины и механизмы старения, в частности женского организма?

— Различие средней продолжительности жизни в разных регионах, как полагают, объясняется не только влиянием генов, но и условиями окружающей среды, в т.ч. и особенностями пищевого рациона. Неправильное питание относят к одним из наиболее опасных факторов, ускоряющих процессы старения. Еще один важный аспект ускоренного старения — накопленный груз болезней. Большинство людей на самом деле умирают не от старения, а от возрастных заболеваний: последствий нелеченного атеросклероза, не выявленных онкологических проблем, не профилированной болезни Альцгеймера и др.

Естественный процесс угасания функции яичников с развитием дефицита эстрогенов оборачивается для каждой женщины многими рисками осложнений. Первое документированное свидетельство 1532 г. об исследовании проблем старения принадлежит персидскому врачу Мухаммаду ибн Юсуфу аль-Харави. Спустя 6 веков со дня написания его книги «Ainul Nayat» механизмы и причины старения до сих пор не ясны. Существует несколько гипотез, объясняющих этапы увядания организма. Одна из них — теория свободных радикалов — была предложена в середине прошлого века американским ученым Денхамом Харманом. По его мнению, старение человеческого тела — цена, которую люди платят за анаэробный метаболизм.

В клетках образование энергетически богатых АТФ происходит в митохондриях, где кислород с высвобождением энергии превращается в воду посредством нескольких биохимических процессов с попутным выделением высокореактивных молекул кислорода. Обычно активные формы кислорода так и остаются внутри митохондрий, однако некоторые из них могут проникать в цитоплазму клетки. В результате повреждаются жизненно важные биомолекулы (липиды, белки, ДНК). Поскольку митохондрии участвуют в утилизации активного кислорода, их количество также имеет первостепенное значение. С возрастом деление клеток снижается, что приводит к сокращению количества митохондрий. Сторонники митохондриальной гипотезы старения утверждают: именно от дыхательной емкости митохондрий зависит продолжительность жизни человека, поэтому недостаток этих незаменимых органелл приводит к биологической смерти организма.

❓ Какие жалобы предъявляют пациентки, вступающие в период менопаузального перехода, а также в постменопаузе?

— У большинства женщин во время менопаузального перехода возникают вазомоторные симптомы, о которых сообщают до 85% пациенток. При этом в 55% случаев они манифестируют в начале нарушения менструального цикла. Метаанализ 10 исследований с общим количеством 35 445 участников подтвердил среднюю 4-5-летнюю продолжительность приливов, при этом они начинались примерно за год до последней менструации (Col N.F. et al., 2009; Reed S.D. et al., 2014). Вазомоторные симптомы, приливы жара могут длиться дольше, чем считалось ранее, — от 10 до 15 лет и более, иногда до конца жизни.

Снижение качества жизни далеко не единственный негативный результат приливов. Современные методы нейровизуализации позволили установить, что в момент притока крови к мозгу во время приливов резко уменьшается кровообращение в отдельных областях головного мозга, в т.ч. отвечающих за механизмы памяти в гиппокампе. Кратковременные эпизоды ишемии могут стать основой развития дегенеративных процессов в головном мозге с последующим возникновением сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. Приливы также считаются индикатором ССЗ, латентно протекающих и прямо коррелирующих с субклиническими их признаками — нарушением функции сосудистого эндотелия, кальцификацией аорты, увеличением толщины интимы медиа сонной артерии, повышением уровня прокоагулянтных факторов, развитием дислипотеинемии. У женщин с приливами отмечается более высокий уровень систолического артериального давления (АД), что является независимым фактором риска развития ССЗ и их осложнений.

Во время наступления менопаузы более 50% женщин сообщают о нарушениях сна. Объективно подтверждена фрагментация сна — частые пробуждения, коррелирующие с высокой частотой умеренных/тяжелых приливов, что, в свою очередь, связано с повышением уровня АД. Отмечается значимая корреляция уровня ночного АД с цереброваскулярными и кардиальными осложнениями и повышением общей смертности у женщин. Отмечается, что корреляция между уровнем ночного АД и общей смертностью от сердечно-сосудистых событий у женщин достоверно выше, чем у мужчин.

Несколько крупных когортных исследований показали повышенный риск лабильности настроения и тревоги во время менопаузального перехода и примерно трехкратное повышение риска развития депрессии во время постменопаузы: примерно 20% женщин склонны к депрессии (Karlamangla A.S. et al., 2017). Доказано, что депрессия — это результат нарушений регуляции моноаминергических путей в центральной нервной системе (в серотонинергических и норадренергических отделах), находящихся под влиянием изменений уровня эстрогенов. В обзоре N. Santoro et al. (2015) отмечается, что низкий уровень эстрогенов в перименопаузе является важным фактором развития депрессии у некоторых женщин, но полностью не объясняет повышенный риск депрессии в этой популяции. Кроме того, эти данные указывают на возможность антидепрессивного действия эстрадиола у женщин в перименопаузальный период, но в постменопаузальном периоде депрессия не отвечает на терапию эстрогенами.

Многие женщины жалуются на изменения когнитивных функций во время перименопаузы, при этом 62-82% из них сообщают об ухудшении памяти и концентрации внимания. В целом когнитивные симптомы более распространены в постменопаузе, нежели на ранних стадиях перехода к менопаузе. Это подтверждается обсервационным исследованием 2124 участников со средним возрастом 54 года и продолжительностью наблюдения 6,5 года (Espeland M.A. et al., 2013). Показано, что когнитивные функции снизились в среднем на 4,9% за 10 лет, а средние показатели вербальной эпизодической памяти — на 2% за тот же период. Трудности с концентрацией внимания тесно коррелируют с приливами, тревогой, депрессивным настроением, нарушением сна и негативным восприятием своего здоровья (Drogos L. et al., 2013).

В постменопаузе отмечается наиболее повышенная частота урогенитальных нарушений и остеопороза, положительно коррелирующая с возрастом. Однако в последних исследованиях установлено, что урогенитальная атрофия наблюдается уже в перименопаузе, на что необходимо обращать внимание практикующим врачам.

❓ Что подразумевает современный подход к ведению пациенток в период климактерия, предъявляющих вышеуказанные жалобы?

— В последние годы проводится глубокий анализ клинических исследований и международных рекомендаций по менеджменту пациенток с климактерическим синдромом (КС). Это дало основание для создания группой ведущих эндокринологов-гинекологов (де Вильерс Т., Татарчук Т.Ф. и соавт.) Национального консенсуса по ведению пациенток в период климактерия (2016), в котором на основании принципов доказательной медицины были обновлены международные руководства по менеджменту менопаузы и назначению МГТ. Особое внимание привлекает состояние данной проблемы в Украине, где удельный вес женщин, применяющих МГТ, в различных регионах составляет 2-3% от числа тех, кто в ней нуждается.

Современный опыт полувекowego применения МГТ позволил сформулировать основные ее принципы:

- своевременный старт в период перименопаузы с учетом терапевтического окна;
- не более 10 лет применения в период постменопаузы;
- использование препаратов в минимально эффективной дозе с поправкой на наличие нарушений системы репродукции в анамнезе и экстрагенитальной патологии при осуществлении превентивной коррекции возможных дисфункций;
- назначение половых стероидов, аналогичных натуральным.

Больше внимания следует уделять не только обоснованию показаний к проведению МГТ, но и исходному состоянию здоровья женщины с оценкой факторов риска сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. На тяжесть КС влияют наличие и характер сопутствующей экстрагенитальной патологии. Частота сосудистых заболеваний головного мозга у женщин в климактерический период составляет 43%. У пациенток с тяжелым течением КС наблюдается более раннее формирование тяжелых форм цереброваскулярной патологии, при этом эффективным способом ее коррекции служит назначение МГТ.

С каждым годом увеличивается количество женщин, вступающих в период менопаузы с уже существующими эндокринологическими заболеваниями, из которых наиболее распространенными являются метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа и патология щитовидной железы.

Таким образом, перед началом МГТ каждая пациентка должна быть отнесена к одной из следующих категорий, которые были четко обозначены в работах Я.З. Зайдиевой (2007): здоровая женщина; здоровая женщина с факторами риска развития ССЗ и остеопороза; здоровая женщина с латентными проявлениями этих заболеваний; пациентка, у которой уже диагностированы соматические заболевания.

В литературе дискутируется целесообразность и особенности применения статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, их влияние на организм женщины в целом и на фоне МГТ. К сожалению, до сих пор

среди медицинского сообщества существует такой феномен, как «Йентл-синдром» (Yentl Syndrome). Этот термин был введен доктором Б. Хили в 2001 г. и связан с названием пьесы, в которой женщине пришлось переодеться в мужчину, чтобы получить доступ к различным социальным достижениям. Суть «Йентл-синдрома» состоит в том, что врачи общей практики, кардиологи менее склонны назначать женщинам статины, ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и проводить инвазивные процедуры в сравнении с пациентами мужского пола. И, очевидно, только использование стандартизированных рекомендаций из зарубежных гайдлайнов при назначении терапии (МГТ, ЗГТ, статинов) позволит врачам «излечиться» от этого синдрома.

При назначении МГТ зарубежные эксперты рекомендуют учитывать возможную потребность в контрацепции у этой категории пациенток. Женщинам моложе 50 лет защита от наступления нежелательной беременности показана на протяжении как минимум 2 лет после менопаузы. В отечественных рекомендациях по этому вопросу сказано следующее: ввиду того что примерно 90% женщин прекращают менструировать к 55 годам, эксперты считают возможным именно до этого возраста продолжать использование комбинированных оральных контрацептивов лицами (с ежегодным контролем ФСГ с 50 лет и при необходимости с переходом на МГТ), не имеющими соответствующих противопоказаний, а затем уже обращаться к возможностям МГТ. Профилактика и лечение остеопороза, остеоартроза требует отдельного обсуждения.

❓ В каких случаях назначение МГТ противопоказано?

— Преимущества МГТ перед ее отсутствием неоспоримы. И все же, несмотря на доказанную пользу, гормонофобия — реальность современного общества. При этом не только пациентки, но и сами врачи как в Украине, так и за рубежом добровольно отказываются от МГТ. Не вдаваясь в причины столь категоричного отношения к гормональным препаратам, стоит признать следующий факт. Как и любое другое лечение, МГТ имеет ряд противопоказаний: кровянистые выделения неясного генеза; рак молочной железы и эндометрия; острый гепатит; острый тромбоз глубоких вен; острая тромбоэмболия; аллергия к ингредиентам МГТ; кожная порфирия. Следует отдельно выделить противопоказания к некоторым половым гормонам: эстрогенам — рак молочной железы, рак эндометрия (в анамнезе), тяжелая дисфункция печени, порфирия; гестагенам — менингиома. Относительными противопоказаниями к назначению МГТ являются миома матки, мигрень, венозный тромбоз и эмболия (в т.ч. в анамнезе), семейная гипертриглицеридемия, желчекаменная болезнь, эпилепсия, рак яичников (в т.ч. в анамнезе).

Применение гормональных препаратов противопоказано лицам с ишемией головного мозга, так как при МГТ увеличивается риск развития ишемического инсульта.

МГТ следует использовать с осторожностью у женщин с депрессией и сопутствующими вазомоторными симптомами, поскольку они с меньшей вероятностью реагируют на терапию эстрогенами. Препаратов с эстрогенами также следует избегать при лечении депрессивных симптомов у женщин в постменопаузе из-за отсутствия доказанной эффективности и повышенного риска побочных эффектов.

Итак, уже накоплены убедительные данные в пользу назначения экзогенных эстрогенов (под гестагенным прикрытием) на стадии переходного периода с целью сокращения вреда дисфункции эндотелия и снижения угрозы ССЗ, в т.ч. фатальных. Такая тактика позволяет практикующему акушеру-гинекологу — и никакому другому специалисту! — обратить вспять процесс сосудистого ремоделирования и корригировать начальные этапы развития атеросклероза.

МГТ при возрастной перименопаузе и постменопаузе должна быть прерогативой переходного, а не старческого периода жизни женщины и рассматриваться в качестве проблемы мультидисциплинарного характера, поскольку дальнейшая разработка подходов к выбору МГТ или ЗГТ требует, кроме медицинских, и философских подходов.

Тівортін (L-аргінін) для профілактики порушень гестаційної перебудови спіральних артерій матки

Формування матково-плацентарного кровотоку, який має ключове значення для нормального розвитку плода, відбувається за рахунок реконструкції та скоординованого росту всього маткового кровообігу та появи нового судинного органу плода – плаценти. У статті розглянуто особливості гестаційної перебудови спіральних артерій матки під час вагітності, роль метаболізму аргініну та оксиду азоту у процесах ремоделювання судин, а також зміни трансформації артерій при пreeклямпсії. Ключові слова: гестаційна перебудова спіральних артерій, оксид азоту, ендотеліальна дисфункція, пreeклямпсія, L-аргінін.

Гестаційна перебудова спіральних артерій: норма та патологія

Глибока плацентация у людини вимагає фізіологічної трансформації спіральних артерій у матково-плацентарні судини (рис. 1). У цей процес залучається м'язовий шар (сполучна зона) спіральних артерій і відбувається шляхом інвазії трофобластів у стінку судини, що призводить до повної втрати структури артерій і відкладення фіброзної тканини. Внаслідок цього відбувається атрофія м'язового шару й втрата здатності судин до скорочення [1]. У результаті спіральні артерії втрачають свою здатність до скорочення, що сприяє зменшенню судинного опору і збільшенню кровотоку [2].

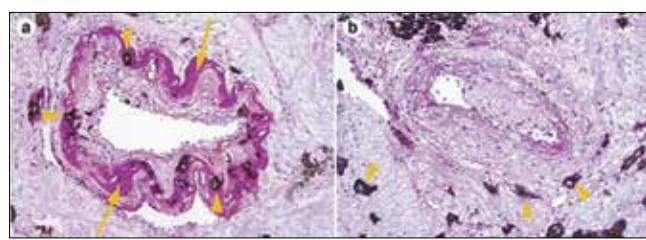


Рис. 1. Трансформовані (а) та нетрансформовані (б) спіральні артерії міометрія (Espinoza J. et al., 2006)

До реконструкції спіральні артерії мають високий опір та інтактний ендотелій. У процесі їх ремоделювання структура судин змінюється із втратою судинних клітин, а це збільшує розміри артерій і знижує їх опірність.

Відсутність або неадекватні фізіологічні зміни спіральних артерій призводять до обмеження плацентарного кровотоку у вагітних, що може спричинити затримку внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода та пreeклямпсію [3].

Роль NO у регуляції матково-плацентарного кровообігу

Оксид азоту (NO) – одна з найбільш плейотропних сигнальних молекул на системному та клітинному рівнях, що бере участь у регуляції судинного тону, клітинному диханні, проліферації. Саме NO відіграє активну роль у розвитку плаценти й являє собою основний вазодилататор цієї тканини (рис. 2).

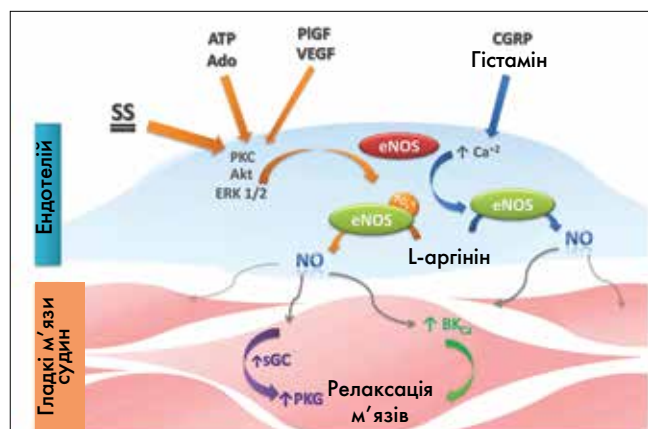


Рис. 2. NO-залежна вазодилатація у плаценті (Krause B.J., 2011)

Судинорозширювальні ефекти NO у плацентарних судинах можуть бути індуковані через: а) активацію білкових кіназ PKC, Akt і ERK1/2 при напрузі зсуву (SS) або під впливом аденозину (Ado), аденозинтрифосфату (АТФ, АТР), фактора росту ендотелію судин (VEGF) або плацентарного фактора росту (PIGF); б) підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію, індукованої кальцитонін-ген-зв'язаним пептидом (CGRP) та гістаміном. Обидва шляхи активують ендотеліальну NO-синтазу (eNOS), що призводить до вироблення NO, який дифундує до сусіднього шару гладкої мускулатури. Екзогенний NO або надмірна експресія гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) індукують проліферацію клітин ендотелію та ангіогенез. Навпаки, інгібування NOS або делеція гена eNOS супроводжується дефіцитним ангіогенезом ембріона та плаценти. Крім того, NO індукуює проліферацію в ендотеліальних клітинах плода і регулює калібр центральних судин.

Активність основних молекулярних медіаторів ангіогенезу, фактора росту ендотелію судин (VEGF) та рівень ангіопетину залежать головним чином від синтезу NO. Показано, що NO

індукує експресію та функцію білка клітинної адгезії ендотелію судин VE-кадгерину, змінюючи стабільність і проникність ендотелію [4].

Біосинтез NO: роль L-аргініну у фізіологічній перебудові судин плаценти

Біосинтез NO відбувається з L-аргініну – фізіологічно активного ізомеру аргініну (на відміну від D-ізомеру) під дією ферменту NO-синтази (рис. 3).

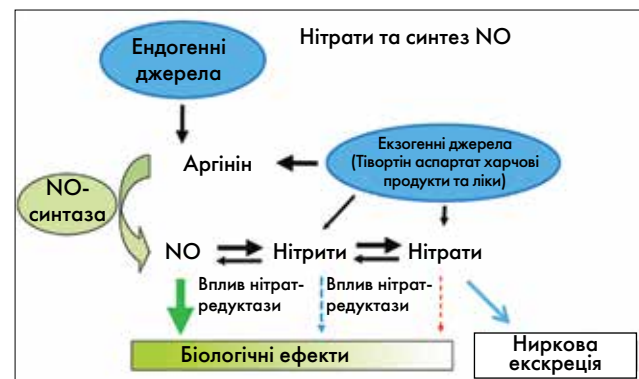


Рис. 3. Біосинтез NO та нітратів з L-аргініну (Weckman A., 2019)

Саме завдяки достатній кількості тканинного L-аргініну у плаценті підтримується адекватна генерація NO. Тому при низькій біодоступності L-аргініну знижується активність NO й підвищується окислювальний стрес. Менша NO-залежна вазодилатація та надлишкове утворення реакційноздатних видів кисню зумовлює погану перфузію плаценти при пreeклямпсії [5].

Дослідження показують, що розвиток ранньої пreeклямпсії пов'язаний із змінним метаболізмом NO і/або його синтезом. Знижені концентрації L-аргініну та L-гомоаргініну, які є субстратом для NO-синтази, можуть призвести до порушення синтезу NO. Рання пreeклямпсія асоціюється з порушенням трофобластної інвазії материнських спіральних артерій, зменшенням плацентарної перфузії та обмеженням росту плода (рис. 4).

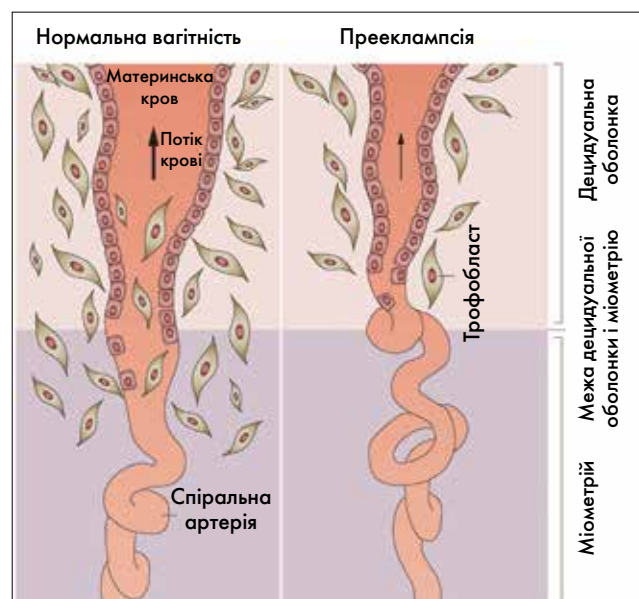


Рис. 4. Порушення фізіологічної трансформації спіральних артерій при пreeклямпсії (Moffett-King A. et al., 2020)

За нормальної вагітності відбувається фізіологічна трансформація міометріального сегмента спіральної артерії. Клітини трофобласту поширюються як на децидуальний сегмент, так і на третину міометріального сегмента спіральної артерії. Ендотелій руйнується трофобластами, внаслідок чого артерії перетворюються на ширококаліберні судини.

Натомість у вагітних із пreeклямпсією ключовою особливістю, пов'язаною з порушенням фізіологічної трансформації спіральних артерій, є відсутність інвазії трофобластів у міометричний сегмент спіральної артерії. Внаслідок цього не відбувається трансформації кровоносних судин, що призводить до звуження спіральних артерій та зменшення плацентарної перфузії.

Пreeклямпсія як результат відсутності ремоделювання спіральних артерій матки

Пreeклямпсія вражає приблизно 2-8% усіх вагітних жінок у світі й є одним із найпоширеніших медичних ускладнень під час вагітності [6]. При пreeклямпсії гіперперфузія плаценти призводить до зміни васкуляризації ворсин хоріона, кальцифікації, атерозу, інфаркту, тромбозу та некрозу.

Аномалії кровоносних судин викликають гіпоксію, що може призвести до облітеруючого ендартеріїту. Внаслідок цього клітини гладкої мускулатури мігрують до інтимної оболонки судин і зазнають проліферації, що характеризується потовщенням інтими та, як наслідок, звуженням судин [7]. Зазначені зміни ведуть до порушення кровопостачання плода, внаслідок чого виникає затримка його внутрішньоутробного розвитку (рис. 5). ЗВУР впливає як на захворованість і смертність у період новонародженості, так і на подальший розвиток дитини. Перинатальна захворюваність і смертність серед дітей із ЗВУР у 4-8 разів перевищує таку в дітей із масою тіла при народженні, що відповідає терміну гестації. Зазначена патологія є частою причиною розвитку дитячої інвалідності. У більш ніж половини недоношених дітей із ЗВУР у ранньому віці відзначається відставання у фізичному розвитку, у 40-60% – затримка інтелектуального розвитку. У цієї групи дітей існує підвищений ризик розвитку неврологічної патології, такої як дитячий церебральний параліч, епілепсія, розумова відсталість (Гладких О.Ю., Кисляк Г.І., Янчук О.Я., 2011).

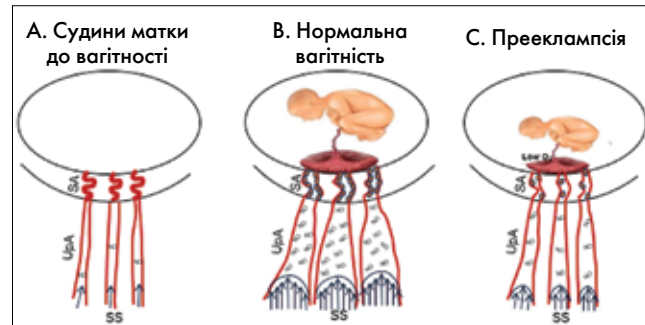


Рис. 5. Зміни артерій матки під час вагітності та при пreeклямпсії (Mandala M., 2020)

За нормальної вагітності відбувається глибока цитотрофобластна інвазія спіральних артерій (SA), завдяки чому останні розширюються, і збільшується напруга зсуву (SS) в артеріях вище (UpA). У результаті збільшується вироблення NO та відбувається додаткова вазодилатація. Гіпоксія плаценти (низький рівень кисню) при пreeклямпсії є результатом порушення адаптації судин до вагітності, що призводить до ЗВУР плода.

Ефективність застосування Тівортину для профілактики пreeклямпсії

Тівортін аспарат (L-аргінін) діє як попередник NO і може запобігати виникненню гестозу. Він покращує процеси ремоделювання спіральних маткових артерій, які порушуються при гестозі [6], тому призначення L-аргініну сприяє зменшенню товщини спіральних артерій та збільшенню їх діаметра [7].

Відповідно до даних досліджень (Han L. et al., 2014; Li Z., 2017), концентрація аргініну значно знижена у жінок із пreeклямпсією, а система біосинтезу NO з L-аргініну зазнає дисрегуляції. Гіпертонія, протеїнурія та ураження ниркових клубочків можуть виникати через пригнічення синтезу NO. Таким чином, додаткове введення Тівортину (L-аргініну) під час вагітності зменшує ризик розвитку пreeклямпсії [8].

Крім того, враховуючи той факт, що окислювальний стрес може відігравати ключову роль у розвитку ендотеліальної дисфункції та гестозу під час вагітності, призначення Тівортину як донатора оксиду азоту може сприяти покращенню внутрішньоутробного кровообігу [8].

Ремоделювання спіральних артерій матки є ключовим етапом формування нормального матково-плацентарного кровообігу. Порушення цього процесу ведуть до розвитку пreeклямпсії та ЗВУР плода. Причиною цих ускладнень вагітності може бути недостатній біосинтез оксиду азоту в умовах дефіциту L-аргініну. Корекція його недостатності дозволяє зменшити ризики розвитку ендотеліальної дисфункції та гестозу під час вагітності.

Література

- Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:7-9. doi: 10.1002/uog.17378.
- Osol G. and Mandala M. Maternal Uterine Vascular Remodeling During Pregnancy. *Physiology* (Bethesda). 2009 Feb; 24: 58-71. doi: 10.1152/physiol.00033.2008
- Jurado S., Kaelly Saraiva K., Cauane Marceliano C., Vanessa Souza V. and Izabela Vieira I. Maternal and Fetal Complications Due to Decreased Nitric Oxide Synthesis during Gestation. *Complications of Pregnancy*. Hassan Abduljabbar. IntechOpen, June 12th 2019. DOI: 10.5772/intechopen.85383.
- Krause B.J. et al. Role of nitric oxide in placental vascular development and function. *Placenta* 32 (2011) 797e805. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.06.025.
- Noris M. et al. L-arginine Depletion in Preeclampsia Orients Nitric Oxide Synthase Toward Oxidant Species. *Hypertension*. 2004;43:614-622. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000116220.39793.c9.
- Khalil A.A., Tsikas D., Akolekar R., Jordan J. & Nicolaides K.H. Asymmetric dimethylarginine, arginine and homocysteine at 11-13 weeks' gestation and preeclampsia: a case-control study. *Journal of Human Hypertension* volume 27, p. 38-43 (2013). https://doi.org/10.1038/jhh.2011.109.
- Weckman A. et al. Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. *Advances in Nutrition* 10(5) May 2019. DOI: 10.1093/advances/nmz015.
- Soetrisno S., Sulistyowati S., Wibowo A.S. L-arginine improves uterine spiral arterial wall thickness in mouse models of preeclampsia. *Universa medicina*. May-August, 2017 Vol. 36 – No. 2. DOI: 10.18051/UnivMed.2017.v36.131-137 pISSN: 1907-3062 / eISSN: 2407-2230.

Підготувала Анастасія Романова



З М І С Т

ГІНЕКОЛОГІЯ

Осложнения репродуктивного старения женщин и возможности их устранения

З.М. Дубоссарская

Благодаря развитию медицины и применению научно обоснованных достижений современное человечество научилось продлевать человеческую жизнь. Осталось дело за малым: научить практических врачей улучшать качество жизни с осознанностью минимальных рисков применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на фоне модификации образа жизни с соблюдением международных и отечественных рекомендаций. 3-5

«Маски» латентного залізодефіциту: синдром хронічної втоми та рецидивуючі інфекції статевих шляхів

Т.Ф. Татарчук

Залізодефіцитна анемія є захворюванням світового значення, від якого страждають 2 млрд людей (30% населення планети). Дефіцит заліза має місце у більшого числа людей, ніж будь-яке інше порушення стану здоров'я, при цьому призводить до низки тяжких наслідків, включаючи несприятливий результат вагітності, порушення фізичного й когнітивного розвитку, підвищений ризик захворюваності в дітей і зниження працездатності в дорослих. За даними ВООЗ, виражений дефіцит заліза є третьою за поширеністю причиною тимчасової втрати працездатності у жінок віком 15-44 роки. Поруч із явною залізодефіцитною анемією існує прихований дефіцит заліза, частота якого в європейських країнах становить 30-40%. 11

Ендометріоз: сучасні гайдлайни та практичний досвід лікування

А.В. Бойчук

У статті представлено сучасні рекомендації щодо ведення пацієнток з ендометріозом, результати вітчизняних досліджень ефективності різних методів лікування ендометріозу у жінок репродуктивного віку, які планують вагітність. Описано переваги застосування агоніста лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормона під час прегравідарної підготовки та визначені найбільш ефективні схеми застосування препаратів. 13-14

Современные подходы к реабилитации репродуктивной функции у пациенток с гиперандрогенией

По материалам конференции

З.М. Дубоссарская

На недавней научно-практической онлайн-конференции «Акушерство, гинекология, репродуктология: от науки до клинической практики» заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» Зинаида Михайловна Дубоссарская представила доклад, посвященный вопросам диагностики и лечения бесплодия у пациенток с гиперандрогенией. 19

Вульвовагінальний кандидоз: існуючі стандарти та сучасні рекомендації

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) – інфекційне запальне захворювання слизової оболонки статевих органів жінки, спричинене грибами роду Candida. За частотою поширення ВВК посідає друге місце серед інфекційних захворювань жіночих статевих органів після бактеріального вагінозу і є однією з найчастіших причин звернень до лікаря. Нормативи надання медичної допомоги при цій нозології представлені у відповідному розділі Наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» № 417 від 15.07.2011. Сучасні терапевтичні схеми лікування відповідно до існуючих доказових даних та з огляду на зростаючу стійкість до антикандидозних препаратів висвітлені у гайдлайні Британської асоціації з питань сексуального здоров'я та ВІЛ. 27-28

Новости Кокрановской базы по теме**«Акушерство и гинекология» 32-33**

АКУШЕРСТВО

Тивортін (L-аргінін) для профілактики порушень гестаційної перебудови спіральних артерій матки

Формування матково-плацентарного кровотоку, який має ключове значення для нормального розвитку плода, відбувається за рахунок реконструкції та скоординованого росту всього маткового кровообігу та появи нового судинного органу плода – плаценти. У статті розглянуто особливості гестаційної перебудови спіральних артерій матки під час вагітності, роль метаболізму аргініну та оксиду азоту у процесах ремоделювання судин, а також зміни трансформації артерій при прееклампсії. 6

Діагностика та лікування гострого коронарного синдрому під час вагітності

Ю.П. Нерознак, С.В. Сало, Ю.В. Давидова

Дисекція коронарних артерій та атеросклеротична хвороба є найбільш частою причиною гострого коронарного синдрому (ГКС) серед населення у цілому. Розвиток ГКС у вагітних зумовлений широким спектром різноманітних причин, що має важливе значення для встановлення етіології та подальшого усунення цього патологічного стану. У статті описано фактори ризику, інструменти діагностики, а також терапевтичні методи, доступні клініцистам при веденні вагітних із ГКС. 20-21

30^{-а} Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8 ЖОВТНЯ 2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна





IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму

Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень

VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатори: PREMIER in partnership with IFL, ITE

Тел: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток: на сайті www.publichealth.com.ua
Ваш промокод HU21

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ

**Нетримання сечі у жінок: навчальний посібник**

За ред. В.І. Горового,
О.І. Яцини. – Вінниця:
ТОВ «Твори», 2020. –
460 с.: іл.

Навчальний посібник висвітлює сучасні питання анатомії, термінології, епідеміології, етіології, патофізіології, діагностики та лікування різних видів нетримання сечі у жінок. Наведена власна оригінальна класифікація стресового нетримання сечі у жінок, а також методи консервативного та хірургічного лікування цього поширеного захворювання з позицій уродинамічних

досліджень. Представлено сучасні класифікації пролапсів тазових органів та методи їх корекції у жінок із нетриманням сечі. Описані причини, методи діагностики та лікування імперативного, нейрогенного, парадоксального, коїтального, функціонального та нетримання сечі після завершення акту сечовипускання, які недостатньо повно описані у вітчизняній літературі. Дана характеристика сучасним абсорбуючим захисним гігієнічним засобам для пацієнток із нетриманням сечі.

Пропонується для практичного використання урологам, акушерам-гінекологам, хірургам, невропатологам, сімейним лікарям, фізіотерапевтам, клінічним ординаторам, інтернам, а також студентам вищих медичних закладів III-IV рівня акредитації.

Стосовно придбання посібника звертатися за тел.: 0977518153.

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

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, 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. Венціківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, президент-засновник Асоціації акушерів-гінекологів України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, керівник відділу захворювань суглобів у дорослих, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, головний сексопатолог МОЗ України, президент Асоціації сексологів і андрологів України, директор Українського інституту сексології та андрології
Ю.В. Давидова, д. мед. н., професор, головний спеціаліст з акушерства і гінекології НАМН України, керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, директор Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, заслужений діяч науки і техніки, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, голова Правління Української діабетологічної асоціації, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, Заслужений лікар України, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень 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, Заслужений лікар України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
В.В. Поворожнюк, д. мед. н., професор, президент Української асоціації остеопорозу, Заслужений діяч науки і техніки України, 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, член-кореспондент НАМН України, Заслужений лікар України, віце-президент Асоціації ортопедів-травматологів України, керівник відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії кисті та 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, Заслужений діяч науки і техніки, завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач відділу пульмонології та директор Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України по відділенню біохімії, фізіології та молекулярної біології, президент НАМН України, Заслужений діяч науки і техніки, завідувач кафедри нейрохірургії НМУ ім. О.О. Богомольця, науковий керівник відділу відновлювальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, академік НАН України, почесний ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

Видавництво – ТОВ «МАЗЛ»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ

Сергій Черкасов
Людмила Жданова

Свідоцтво КВ № 17674-6524Р від 04.04.2011 р.
Передплатний індекс 89326

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
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) 364-40-28

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053, м. Київ, вул. Вознесенський узвіз, 14, оф. 16/50.

Підписано до друку 11 січня 2021 р.
Замовлення № 0103.
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 «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я[®] України[®]
Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України «Преса поштою» на 2021 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також звернувшись до редакції за тел. (044) 364-40-28.

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

Передплатний індекс – 89326
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на півріччя – 210,00 грн
Вартість передплати на рік – 420,00 грн

Для редакційної передплати видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
р/р UA413510050000026006636475400 у АТ «УкрСиббанк»,
МФО 351005, код ЄДРПОУ 38391849;
- ♦ надіслати копію квитанції, що підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28.
e-mail: podpiska@health-ua.com

ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МАЗЛ» Код ЄДРПОУ [38391849] Пр [UA413510050000026006636475400] Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: _____ П.І.Б. _____ Почтовый индекс на обратной стороне платника <table border="1"> <tr> <th>Вид платежу</th> <th>Період</th> <th>Сума</th> </tr> <tr> <td>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».</td> <td>місяців</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»</td> <td>(2021 р.)</td> <td></td> </tr> </table> Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20___ р.	Вид платежу	Період	Сума	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	місяців		Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»	(2021 р.)		Касир
Вид платежу	Період	Сума									
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	місяців										
Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»	(2021 р.)										
Отримувач платежу: ТОВ «МАЗЛ» Код ЄДРПОУ [38391849] Пр [UA413510050000026006636475400] Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: _____ П.І.Б. _____ Почтовый индекс на обратной стороне платника <table border="1"> <tr> <th>Вид платежу</th> <th>Період</th> <th>Сума</th> </tr> <tr> <td>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».</td> <td>місяців</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»</td> <td>(2021 р.)</td> <td></td> </tr> </table> Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20___ р.	Вид платежу	Період	Сума	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	місяців		Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»	(2021 р.)		Касир	
Вид платежу	Період	Сума									
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	місяців										
Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»	(2021 р.)										

З М І С Т

АКУШЕРСТВО

Вплив дефіциту селену на несприятливий перебіг вагітності: існуючі проблеми та невирішені питання
L.H. Duntas
Нещодавні дослідження змінили уявлення про роль та функції селену в організмі людини. Даний огляд має на меті узагальнити сучасні знання щодо дефіциту та надлишку селену в період вагітності, а також коротко описати існуючі проблеми та контраверсійні погляди щодо призначення селену вагітним жінкам із його дефіцитом та супутньою патологією щитоподібної залози.22-24

Інноваційні підходи в лікуванні анемії: переваги та недоліки різних форм заліза
За матеріалами конференції
О.В. Грищенко
Під час проведення фахової школи «Жіноче здоров'я від А до Я у рамках професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів» з-поміж інших актуальних питань розглядалася проблема залізодефіциту. У доповіді «Інноваційні підходи в лікуванні анемії» завідувач кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук Ольга Валентинівна Грищенко висвітлює особливості застосування сучасних формул заліза та їхні відмінності..... 25

РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

Довгоочікувана вагітність: від прегравідарної підготовки до успішного розродження
За матеріалами конференцій
В.І. Медведь, В.В. Котлік, П. Піетт, В.Н. Локшин, С.І. Жук
Проблема безпліддя та невиношування вагітності не втрачає своєї актуальності. На сьогодні важливим завданням лікарів є збільшення вірогідності зачаття у природному циклі або з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та покращення шансів на виношування здорової дитини. У статті наведено огляд доповідей провідних фахівців з акушерства та гінекології, присвячених контраверсійним питанням репродуктології та особливостям лікування безпліддя. Спеціалісти обговорили найсвіжіші дослідження й сучасні рекомендації, спрямовані на збільшення частоти живонародження, зменшення ризиків невиношування вагітності та передчасних пологів. У статті представлено переваги використання естрадіолу й прогестерону у циклах ДРТ та протоколах стимуляції овуляції.....15-17

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Жіноча передміхурова залоза – не міф, а реальність
В.М. Григоренко, О.В. Ромащенко
Упродовж понад 300 років провідні вчені світу намагались довести реальність існування в жіночому організмі чоловічого рудиментарного незалежного анатомічного утворення, а саме – жіночої передміхурової залози. На підставі поєднання результатів досліджень 2002 року Федеративний міжнародний комітет з анатомічної термінології (FICAT) офіційно перейменував парауретральні залози на «жіночу передміхурову залозу», включивши цей термін до переліку анатомічних структур.....30-31

Школа неонатології «PedSMART»: правильний початок здорового життя
Новонародженість – це особливий період у житті дитини, який потребує максимальної уваги з боку медичних працівників. Як налагодити раціональне грудне вигодовування, які зміни в організмі немовляти є нормою, а які повинні насторожити, як правильно доглядати за новонародженим? Ці та безліч інших питань постають перед батьками після виписки з пологового будинку, і вони очікують отримати на них відповіді від кваліфікованих медичних працівників – педіатрів та сімейних лікарів. Для підвищення рівня знань медиків щодо ведення дітей у найважливіший період їхнього життя за ініціативи Української академії педіатричних спеціальностей в онлайн-форматі відбулася фахова школа «PedSMART. Неонатологія».....34-35

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України»**, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»**
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 150 грн
 - на 3 місяці – 450 грн
 - на 6 місяців – 900 грн
 - на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28**;
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200
в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім
«Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати
+38(044) 364-40-28,
e-mail: **podpiska@health-ua.com**,
www.health-ua.com



ТекноФЕР

ХЕЛАТНЕ ЗАЛІЗО — НІЖНЕ ТА СИЛЬНЕ

ТРАНСПОРТНА СИСТЕМА НОВОГО ПОКОЛІННЯ¹

- Відмінна переносимість^{1,2}
- Висока біодоступність (91%)^{1,3}



ТЕКНОФЕР. ДОБАВКА ДІЄТИЧНА

Склад: хелат бісгліцинату заліза (бісгліцинат заліза); регулятор кислотності: лимонна кислота; бікарбонат натрію; мальтодекстрин; апельсиновий ароматизатор; підсолоджувачі: ацесульфам К, сукралоза, сорбітол; барвники: бета-каротин; антиагломерацийний агент: тальк.

Поживна (харчова) цінність на 100 г продукту: білки — 4,41 г, вуглеводи — 17,417 г, жири — 0,015 г.

Енергетична цінність (калорійність) на 100 г продукту: 211 ккал (906,98 кДж).

Не містить пальмової олії. Не містить глютену та лактози.

СЕРЕДНІЙ ВМІСТ ОСНОВНОГО КОМПОНЕНТУ НА МАКСИМАЛЬНУ ДОБОВУ ДОЗУ (1 таблетка = 1,050 г)

Залізо	14 мг 100% NRV*
--------	-----------------

* NRV: Довідкова інформація щодо денної потреби в поживних речовинах, Евр. регламент 1169/2011

Рекомендовано до раціону харчування як додаткове джерело заліза в усіх випадках, коли необхідно збільшити його добову дозу та з метою створення оптимальних дієтологічних умов для загального зміцнення організму.

Вживати: дорослим 1 таблетку шипучу на добу.

Спосіб вживання: 1 таблетку шипучу розчинити в склянці води (100-150 мл).

Термін вживання: протягом 1 місяця. Подальше споживання та можливість повторного курсу узгоджувати з лікарем.

Застереження при застосуванні: не використовувати, якщо у Вас спостерігалась підвищена чутливість до будь-якого із компонентів добавки. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Продукт не повинен використовуватися в якості заміни повноцінного харчування. Перед вживанням слід проконсультуватися з лікарем.

Умови зберігання: зберігати у захищеному від світла та вологи, недоступному для дітей місці, при температурі не вище 25 °C.

Форма випуску: 30 таблеток шипучих по 1,050 г.

Маса нетто: 31,5 г (30 таблеток по 1,050 г).

Без ГМО. Не є лікарським засобом.

Термін придатності: 3 роки.

Dileo
F A R M A

Виробник: С. І. І. Е. с. р. л, Італія,
за дорученням
Лабораторії Балдаччі, Італія.

Імпортёр в Україні: ТОВ «Ділео Фарма»,
м. Київ, вул. Ілленка, д.83-Д, оф. 404,
тел.: +38 044 538-01-26

PRODOTTI
Baldacci

1. Татарчук Т.Ф. Маски латентного залізодефіциту: синдром хронічної втоми та рецидивуючі інфекції статевих шляхів у жінок. ЗУ "Акушерство, гинекологія, репродуктологія" 2020, №5.
2. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and materials in Contact with Food on a request from the Commission related to: Ferrous bisglycinate as a source of iron for use in the manufacturing of foods and in food supplements. EFSA Journal, 2006.
3. Oscar Pineda, H.DeWayne Ashmead, Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate, Nutrition, Volume 17, Issue 5, 2001.

«Маски» латентного залізодефіциту: синдром хронічної втоми та рецидивуючі інфекції статевих шляхів

Залізодефіцитна анемія є захворюванням світового значення, від якого страждають 2 млрд людей (30% населення планети). Дефіцит заліза має місце у більшого числа людей, ніж будь-яке інше порушення стану здоров'я, при цьому призводить до низки тяжких наслідків, включаючи несприятливий результат вагітності, порушення фізичного й когнітивного розвитку, підвищений ризик захворюваності в дітей і зниження працездатності в дорослих. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), виражений дефіцит заліза є третьою за поширеністю причиною тимчасової втрати працездатності у жінок віком 15-44 роки. Поруч із явною залізодефіцитною анемією існує прихований дефіцит заліза, частота якого в європейських країнах становить 30-40%.



На актуальні питання щодо профілактики залізодефіциту та сучасної стратегії, спрямованої на зниження поширеності анемії у жінок репродуктивного віку, відповіла член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Тетяна

Феофанівна Татарчук.

Останнім часом з'явилося дуже багато публікацій на тему залізодефіциту у жінок і спричиненої даним станом залізодефіцитної анемії. Чому саме жінки більш схильні до цього захворювання?

— Жінки репродуктивного віку — найбільша група ризику за дефіцитом заліза. За оцінками ВООЗ, третина всіх жінок у світовій популяції віком 15-49 років страждають на залізодефіцитну анемію.

Одна з очевидних причин залізодефіциту — природна щомісячна крововтрата під час менструації. Менш очевидна причина полягає в тому, що жінки частіше їдять салат, ніж стейк, а отже, споживають менше заліза з їжею. Щодо першої причини, то у середньому жінка під час менструації втрачає від 5 до 80 мл крові. Таким чином, щомісяця втрачається від 2,5 до 40 мг заліза протягом нормального менструального циклу. Ці втрати заліза у жінок удвічі перевищують потребу в його заповненні порівняно з чоловіками. Більше того, зі зменшенням кількості вагітностей у сучасній жінці та зі збільшенням її тривалості життя збільшилась і кількість менструацій — зараз жінка за свій репродуктивний вік має в середньому 300-400 менструальних циклів, натомість як у стародавні часи мала лише 30-40.

Крім того, на сьогодні зросла частка жінок, які мають рясні або тривалі менструальні періоди (аномальні маткові кровотечі). За таких станів крововтрата може становити понад 500 мл за менструацію, при цьому зростає й дефіцит заліза, але жінки можуть вважати це за норму й не звертатися до лікаря. Рясні місячні зазвичай свідчать про наявні гормональні порушення або структурну патологію жіночої статевий системи — це може бути ендометріоз, міома матки, гіперплазія або поліп ендометрія тощо.

Саме тому ВООЗ в оновлених настановах 2019 року рекомендує кожній жінці або дівчині-підлітку, яка має менструацію, вживати 30-60 мг елементарного заліза та 2800 мкг (2,8 мг) фолієвої кислоти один раз на тиждень протягом трьох послідовних місяців із подальшою перервою на три місяці та повторенням курсу.

Чи є необхідність у застосуванні препаратів заліза за нормального рівня гемоглобіну?

— Нормальні показники гемоглобіну ще не говорять про відсутність залізодефіциту. Існує таке поняття, як латентний (субклінічний) залізодефіцит. У загальній популяції латентний залізодефіцит (або в англійській літературі — iron deficiency non-anemic, IDNA) зустрічається у 30% жінок і характеризується виснаженням запасів заліза, тобто зниженням рівня феритину, при нормальній концентрації гемоглобіну у крові. Лише у 13,4% осіб рівень феритину відновлюється самостійно, в іншій ж частині жінок зберігається низьким і веде до розвитку різних патологічних станів [2]. Латентний дефіцит заліза є клінічною проблемою, що призводить до відстрочення у встановленні діагнозу. Тільки ретельний збір анамнезу й правильні питання лікаря щодо об'єму менструальних кровотеч та їх впливу на якість

життя дозволяють запідозрити у жінки наявний залізодефіцит. Деякі пацієнтки внаслідок неправильно встановленого або відстроченого діагнозу протягом багатьох років не можуть працювати через сильну втому, проводять більшу частину дня в ліжку, не здатні до фізичної активності або повноцінного життя через нестачу енергії, тобто якість їхнього життя є дуже низькою. Із цим пов'язані й величезні витрати для суспільства.

Які показники крові можуть виявити латентний залізодефіцит?

— Існує простий і чіткий критерій визначення латентного залізодефіциту — рівень сироваткового феритину. Феритин — це білок, який відіграє провідну роль у накопиченні заліза й має велике значення для забезпечення його гомеостазу. Встановлено позитивну кореляцію вмісту феритину в сироватці (або у плазмі) крові із загальним запасом заліза в організмі. Нормальні концентрації феритину варіюють залежно від віку та статі, і за відсутності запалення або захворювань печінки низька концентрація феритину вказує на нестачу заліза, тоді як висока концентрація — на ризик перевантаження залізом.

Концентрація феритину підвищується при запаленні (з/без інфекції), захворюваннях печінки, ожирінні та деяких рідкісних гематологічних захворюваннях. Наявність запалення може заважати інтерпретації даних про концентрацію феритину й маскувати недостатність заліза, а також призводить до помилкової діагностики перевантаження організму залізом. За наявності запального процесу (СРБ >5 мг/л) про залізодефіцит може свідчити коефіцієнт насичення трансферину залізом (сатурація трансферину) <20%, що є показником дефіциту заліза [1, 13]. Таким чином, визначення сатурації трансферину є цінним додатковим інструментом для діагностики дефіциту заліза, якщо діагноз викликає сумніви.

Під час перорального лікування залізом концентрація феритину в сироватці крові часто збільшується на 0,5-4,0 мкг/л за тиждень лікування, але відповідь на терапію різниться в пацієнток і залежить від кількості заліза, що надійшло всередину, та супутніх його втрат. Контроль рівня феритину слід проводити не раніше ніж через 2 місяці після початку лікування. Якщо нормалізації рівня цього показника не відбулося — пізніше аналіз крові можна повторити з інтервалом у 2-4 місяці. Після нормалізації показників аналізу крові концентрацію феритину слід перевіряти як мінімум двічі протягом року після припинення терапії залізом (Sorpi E.T., 2018).

Цільовий рівень феритину відрізняється залежно від віку та наявності супутніх станів (таблиця).

Таблиця. Цільові показники феритину для різних груп пацієнтів [1]	
Характеристика пацієнта	Цільовий рівень феритину, мкг/л
Дорослі, загальна популяція	≥30
Дорослі із хронічними інфекційними запальними процесами	≥70-100
Дорослі старшого віку	≥50

За якими симптомами жінка може запідозрити в себе латентний залізодефіцит?

— Дефіцит заліза може викликати безліч симптомів. Диференціальний діагноз лише за симптомами варіює від гіпотиреозу до депресії. Але найпоширенішим симптомом залізодефіциту є незрозуміла хронічна втома, що супроводжується послабленням фізичної активності жінки, погіршенням працездатності та зниженням когнітивних здібностей. У більшості випадків втома є основною причиною звернення жінки за консультацією до лікаря. Доведено чітку кореляцію між синдромом хронічної втоми та дефіцитом заліза й вітаміну D [8-10].

Так, у масштабному метааналізі, що включав 18 клінічних досліджень із наукометричних баз Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, у яких брали участь 1170 пацієнтів із латентним залізодефіцитом, підвищення рівня феритину чітко корелювало зі зменшенням відчуття втоми [9]. Усі пацієнти отримували суплементацию сполуками заліза.

Механізм впливу заліза на зниження втоми й підвищення працездатності пов'язаний зі збільшенням надходження кисню у тканини та нормалізацією рівня міоглобіну — залізовмісного білка, який знаходиться в міоцитах і створює додатковий кисневий резерв у м'язах. Він забезпечує повноцінне функціонування м'язів при фізичному навантаженні, тому за його дефіциту й виникає втома та зниження працездатності [1].

З огляду на кількість повідомлень, які свідчать про зв'язок запальних процесів та онкологічної патології, сьогодні набуває актуальності проблема запальних захворювань репродуктивної системи на фоні рецидивуючих інфекцій статевих шляхів. Чи може залізодефіцитний стан сприяти повторним рецидивам та хронічному перебігу таких поширених інфекцій, як бактеріальний вагіноз та вульвовагінальний кандидоз?

— Як бачимо, залізо має вирішальне значення для нормального функціонування різних біологічних процесів в усьому організмі. З'являються наукові публікації, які доводять, що латентний залізодефіцит (феритин знижений, гемоглобін у нормі) надає стійкості інфекціям. Так, окрім загальновідомого білка гемоглобіну, є ще ряд залізовмісних білків, які відіграють ключову роль у захисних функціях організму. Наприклад, мієлопероксидаза та лактоферин.

Мієлопероксидаза — це залізовмісний білок, який є критично необхідним для реалізації бактерицидної функції нейтрофілів. Річ у тім, що мієлопероксидаза є дуже сильним окисником, який викликає руйнування білків мікробних клітин після фагоцитозу нейтрофілами [4].

Лактоферин — це залізов'язуючий глікопротеїн. Завдяки антимікробній та протизапальній активності цей білок відіграє значну роль у захисті від інфекцій та запалення. Останні дослідження в експериментальних тварин також продемонстрували, що лактоферин може захищати від раку й має антиканцерогенну активність при багатьох пухлинах людини. На клітинному рівні лактоферин модулює проліферацію, диференціацію, дозрівання, активацію, міграцію та функціонування імунних клітин [5].

Попри те що глобальних, фундаментальних досліджень із цього приводу наразі не існує, останнім часом з'явилися вельми цікаві роботи:

- За даними H. Verstraeten et al. (2005), продемонстрована чітка й незалежна кореляція між субклінічним дефіцитом заліза, викликаним його недостатніми запасами, та розвитком бактеріального вагінозу.

- Згідно з дослідженням N. Naderi et al. (2013), Т-хелпери 1-го типу зменшують ризик вульвовагінального кандидозу, а Т-хелпери 2-го типу — збільшують. Доведено, що залізодефіцит веде до рецидивування вагінального кандидозу саме за рахунок активації Т-хелперів 2-го типу.

Тому цілком логічно припустити, що суплементация залізом допоможе зменшити кількість рецидивів запальних захворювань, таких як рецидивуючий вагініт та баквагіноз.

Серед великого арсеналу існуючих лікарських засобів яким саме сполукам заліза мають віддавати перевагу акушери-гінекологи?

— Спершу хотілося б наголосити, що для досягнення стійкого ефекту наповнення залізом депо крові препарати заліза слід приймати тривало. Сьогодні фармацевтична промисловість має у своєму арсеналі досить великий набір препаратів для лікування залізодефіциту й триває розробка нових сполук. Раніше золотим стандартом у лікуванні даного стану були солі заліза. Але вони, поряд із достатньою ефективністю, мали низку побічних ефектів через подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, таких як нудота, біль у животі, діарея або запор, і дуже часто через їхню побічну дію пацієнти не дотримувалися повного курсу лікування. До того ж унаслідок втрати заліза з каловими масами зазначені препарати мають низьку біодоступність. Також серйозною проблемою прийому традиційного заліза є окислювальний стрес. Саме тому лікарі дуже обережно підходять до призначення залізовмісних препаратів. Але на сьогодні, з появою на ринку інноваційних технологічних препаратів, розширюються можливості лікування залізодефіциту з мінімальними або відсутніми побічними ефектами.

Однією із технологічних новинок є залізовмісна сполука — Текнофер. Чи наявний у вас досвід його призначення?

— Текнофер — це хелат бісгліцинату заліза, в якому залізо поєднане з амінокислотою гліцином, що захищає його від гідролізу у шлунку. Завдяки цьому дана сполука транзитом проходить через шлунок і всмоктується слизовою кишкою в незмінену вигляді. Оскільки контакт вільного заліза зі слизовою відсутній, то препарат переноситься дуже добре, до того ж він має високу біодоступність — 91% [14]. Для корекції латентного залізодефіциту Текнофер застосовується по 1 таблетці 2 рази на добу [3]. Кожна таблетка містить 14 мг елементарного заліза.

Отже, проблема залізодефіциту багаторівнева й дуже важлива (рисунок). Особливої уваги потребує латентний залізодефіцит, який може маскуватися під хронічну втому та рецидивуючі інфекції. Текнофер (хелат бісгліцинату заліза) — транспортна система нового покоління, яка може з успіхом застосовуватися для корекції рівня феритину та клінічних проявів прихованого дефіциту заліза.

Список літератури знаходиться в редакції.

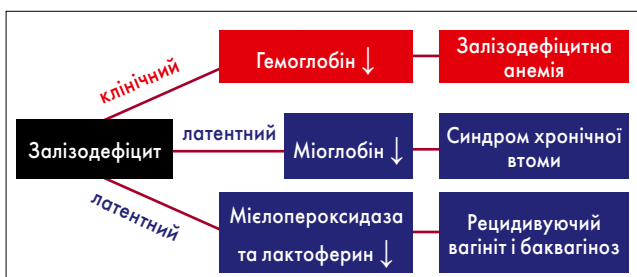


Рис. Прояви клінічного та субклінічного (латентного) залізодефіциту [1, 4-9]

ЗБЕРЕГТИ ГОЛОВНЕ...



**СИСТЕМА
БЕЗПЕЧНОГО
ВВЕДЕННЯ**

Золадекс 3,6/10,8 мг гозерелін

- **ЗОЛАДЕКС** – синтетичний аналог природного ЛГРГ^{1,2} з унікальною формою випуску у вигляді біодеградуєної депо-капсули, яка забезпечує підтримку ефективних концентрацій при введенні кожні 12 тижнів протягом всього періоду лікування^{3,4,5}
- **ЗОЛАДЕКС** у дозуванні 3,6 мг і 10,8 мг, забезпечує успіх у лікуванні ендометріозу та лейоміоми матки¹⁻⁶
- **ЗОЛАДЕКС** забезпечує стійке зниження концентрації естрадіолу та лютенізуєного гормону нижче за постменопаузальний рівень³
- **ЗОЛАДЕКС** – аЛГРГ з унікальною системою безпечного використання у вигляді шприца-аплікатора із захисним механізмом SafeSystem™ Syringe, який допомагає запобігти пораненню медичних працівників при введенні препарату⁵
- Спеціальна силіконізована голка шприца **ЗОЛАДЕКС**, яка має подвійну лазерну заточку, легко проникає через шкіру в підшкірну клітковину та гарантує низьку частоту реакцій у місці введення⁵

Особі, зображення яких містяться в матеріалі, є виключно моделями, і не є пацієнтами, використовуються виключно в ілюстративних цілях.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX®) 3,6 мг. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2020 № 1609. Реєстраційне посвідчення № UA/4236/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX®) 10,8 мг. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2020 № 1609. Реєстраційне посвідчення № UA/4236/01/02. 3. Norikazu Masuda, Hironori Iwata et al. Breast Cancer Res Treat (2011) 128:443–451. 4. Reichel RP, Shweppe KW, on behalf of the Zoladex Endometriosis Study Group. Gossrelin (Zoladex) depot in the treatment of endometriosis. Fertility and Sterility 1992;57(5): 1197-1202. 5. Sataiaz K, Niazl Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Sterile Products. Informa Healthcare, 2016, NY, London; p. 425. 6. Bazzini N et al. Comparative study of different dosages of gossrelin in size reduction of myomatous uteri. J Am Gynecol Laparosc 2004; 11(4): 462-3.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЗОЛАДЕКС (ГОЗЕРЕЛІН) ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Склад:
Золадекс 3,6 мг: 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 3,6 мг гозереліну-основи.
Золадекс 10,8 мг: 1 капсула для підшкірного введення пролонгованої дії містить гозереліну ацетат еквівалентно 10,8 мг гозереліну-основи.
Фармакологічні властивості. Золадекс (D-Ser (Butyl)BAzylu10 ЛГРГ-РГ) є синтетичним аналогом природного лютенізуєного гормону – релізінг гормону (ЛГРГ). При постійному застосуванні притуплює виділення гіпофізом лютенізуєного гормону, що призводить до зниження сироваткової концентрації естрадіолу у жінок. На першому етапі Золадекс, як і інші агоністи ЛГРГ, може спричинити тимчасове збільшення концентрації естрадіолу в сироватці крові у жінок.
Показання до застосування.
Золадекс 3,6 мг. Ендометріоз. Полегшує симптоми, включаючи біль, зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень.
Потенціювання ендометрію. Для попереднього потенціювання ендометрію перед його абляцією або резекцією.
Фіброми матки. У поєднанні з терапією препаратами заліза для поліпшення гематологічного статусу хворих на анемію із фібромидами перед хірургічною операцією.
При екстракорпоральному заплідненні. Десенсибілізація гіпофіза при підготовці до стимуляції суперовуляції.
Лікування поширеного раку молочної залози, паливця до гормональної терапії, у жінок у період перед та після менопаузи. В якості альтернативи хіміотерапії в разі кох стандартного лікування жінок у період передменопаузи та естроген-рецептор (ER) позитивним раннім раком молочної залози.
Золадекс 10,8 мг. Ендометріоз. Терапія ендометріозу, включаючи поліпшення симптомів, зменшення розміру та кількості ендометріальних ушкоджень.
Фіброми матки. Терапія фіброми, включаючи зменшення ушкоджень, покращення гематологічного статусу та поліпшення таких симптомів, як біль. Як допоміжний засіб при хірургічному втручанні з метою поліпшення операційної техніки і зменшення

втрат крові при операції.
Рак молочної залози у жінок у період менопаузи.
Протипоказання. Відомі гіперчутливості до гозереліну ацетату або до інших аналогів ЛГРГ (лютенізуєного гормону – релізінг гормону). Період вагітності або годування груддю. Дітячий вік.
Побічні реакції. Побічними реакціями, про які повідомлялося під час терапії Золадексом, дуже часто (≥ 1/10 пацієнтів) є припливи, гіпергідроз, акне, вульвовагінальна сухість, зниження лібідо та реакції у місці введення.
Спосіб застосування та дози.
Золадекс 3,6 мг. 1 капсулу (3,6 мг) препарату вводять підшкірно у передню черевну стінку кожні 28 днів.
Золадекс 10,8 мг. 1 капсулу (10,8 мг) препарату вводять підшкірно у передню черевну стінку кожні 12 тижнів.
Особливості застосування. Застосування агоніста ЛГРГ може призводити до зниження мінеральної щільності кісток. Згідно з наявними даними, у більшості жінок кісткова маса відновлюється після припинення лікування.
Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, умови відпуску. За рішенням.
Упаковка. По 1 капсулі у шприц-аплікаторі із захисним механізмом; по 1 шприцу в конверті разом з прикріпленим прапорцем-аплікатором з автопоглинаючою капсулою; по 1 конверту в картонній коробці.
Ця інформація для лікарів. Призначення тільки для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів.

Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»).
Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте будь-ласка за адресою: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com

Реєстраційне посвідчення ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX®) 3,6 мг № UA/4236/01/01. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2020 № 1609.
Реєстраційне посвідчення ЗОЛАДЕКС (ZOLADEX®) 10,8 мг № UA/4236/01/02. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2020 № 1609.

ЗОЛАДЕКС – торговельна марка, власність компанії АстраЗенека © АстраЗенека 2006-2020

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 04050, м. Київ, вул. Сим'ї Прахових, 54, 5 поверх, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca

А.В. Бойчук, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Ендометріоз: сучасні зайдлайни та практичний досвід лікування

У статті представлено сучасні рекомендації щодо ведення пацієнток з ендометріозом, результати вітчизняних досліджень ефективності різних методів лікування ендометріозу у жінок репродуктивного віку, які планують вагітність. Описано переваги застосування агоніста лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормона під час прегравідарної підготовки та визначені найбільш ефективні схеми застосування препарату. **Ключові слова:** ендометріоз, лікування ендометріозу, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормона, прегравідарна підготовка при ендометріозі.



А.В. Бойчук

Ендометріоз — одна із глобальних проблем сучасної гінекології, що стоїть перед науковцями (Булавенко О.В., 2016). Це найбільш часте захворювання у жінок, пов'язане з неможливістю реалізації репродуктивної функції та зниженням якості життя таких пацієнток (Гладчук І.З., Рожковська Н.М., 2015). За оцінками, ендометріоз виникає приблизно в 1 з 10 жінок репродуктивного віку в загальній групі пацієнтів і діагностується в 40-50% жінок, які страждають від безпліддя (Nothnick W.B., 2004) та у 70-90% жінок з хронічним тазовим болем (Schragger S., 2013). У жінок з ендометріозом приєднання ускладнень підвищує рівень стресу, а необхідність хірургічної корекції створює передумови для психосоматичних порушень, що є додатковими факторами ризику у таких пацієнток. Саме тому ведеться активний пошук найбільш ефективних мінімально інвазивних варіантів терапії.

Сучасні міжнародні стандарти лікування ендометріозу

Основними цілями лікування ендометріозу є видалення ендометріодної тканини, відновлення нормальної анатомії, попередження (або, принаймні, затримка) прогресування та полегшення симптомів, пов'язаних із захворюванням.

Лікування ендометріозу включає наступні етапи:

- Інтенсивний етап — хірургічне видалення вогнищ ендометріозу. Однак навіть при оперативному видаленні множинних гетеротопій необхідне післяопераційне лікування для досягнення атрофії цих вогнищ ендометрія з метою запобігання рецидивам захворювання.
- Другий етап — досягнення атрофії гетеротопій ендометрія. Для цього використовуються агоністи гонадотропін-рилізінг-гормона, прогестагени.
- Реабілітаційний етап — контрацепція, лікування безпліддя.

Відповідно до Рекомендацій ESHRE (Європейське товариство репродукції людини та ембріології) по веденню жінок з ендометріозом (2014) відсутні неспростовні докази на користь того чи іншого виду лікування, тому важливо, щоб рішення, пов'язані з будь-яким планом лікування, були індивідуальними, і щоб жінка могла приймати їх на підставі свідомого вибору й хорошого розуміння того, що відбувається з її організмом.

Клініцистам рекомендується призначати гормональне лікування [гормональні контрацептиви (рівень В), прогестагени (рівень А), антипрогестагени (рівень А) або агоністи лютеїнізуючого гормону рилізінг-гормона (ЛГРГ) (рівень А)], оскільки вони зменшують біль, пов'язаний з ендометріозом (Brown et al., 2012).

Група розробки настанов ESHRE рекомендує клініцистам враховувати вподобання пацієнтів, побічні ефекти, ефективність, вартість і доступність препарату під часу вибору гормонального лікування болі, пов'язаного з ендометріозом.

У рекомендаціях Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM) 2013 року агоністи ЛГРГ стоять на першому місці у лікуванні жінок із тазовим болем та ймовірним ендометріозом, які бажають завагітніти. Дослідження показали, що агоніст ЛГРГ Золадекс 3,6 мг ефективно **пригнічує концентрацію естрадіолу** в сироватці до постменопаузального рівня протягом 4 тижнів терапії. Застосування препарату Золадекс протягом 1-го місяця терапії **знижує загальні суб'єктивні симптоми** ендометріозу на 38%, через 6 міс терапії — на 86%, тоді як загальні суб'єктивні тазові симптоми через 6 міс терапії знижуються на 93% (Reichel R.P., 1992). Застосування препарату Золадекс протягом 6 міс терапії викликає на 50% **зменшення у розмірах імплантатів і спайок** у понад половини пацієнток з ендометріозом (Reichel R.P., 1992). Під час рандомізованих клінічних досліджень пацієнток з ендометріозом було показано, що агоністи ЛГРГ також **знижують біль у післяопераційному періоді** (Tohoku Y.O., 2006). Додатковою перевагою Золадексу є його властивість вагомо **зменшувати частоту рецидивів і збільшувати тривалість безсимптомного періоду** (Ruiz-Velasco V., 1998). Двадцять із 64 (31,3 %) раніше безплідних пацієнток **успішно завагітніли** протягом 12 міс після припинення терапії Золадексом (Reichel R.P., 1992).

У настановах ESHRE є рекомендації з одночасного призначення терапії ЛГРГ та додаткової гормональної

терапії для запобігання втрати кісткової маси й гіпоестрогенних симптомів, проте дослідження показали, що якщо курс лікування агоністами ЛГРГ обмежений 6 міс, то їхній **вплив на мінеральну щільність кісткової тканини практично повністю зворотний** і зникає до 12 міс після закінчення лікування (Makita et al., 2005). Згідно з наявними даними, **гормональна терапія прикриття не знижує ефективності лікування Золадексом**, спрямованого на полегшення больового синдрому (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: Тактика ведення пацієнток із генітальним ендометріозом, 2020).

У деяких випадках можна розглядати призначення терапії другої лінії з **агоністами гонадотропін-рилізінг-гормонів** із ЗГТ як терапії прикриття або левоноргестрел-вивільнюючою внутрішньоматковою системою **як емпіричної терапії** у жінок, які не отримують оптимального результату від емпіричної терапії першої лінії, до проведення хірургічної діагностики й лікування, **під час очікування лапароскопічної операції** (Консенсусні положення, розроблені у рамках всесвітнього конгресу з ендометріозу, 2013).

Український Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом», наказ МОЗ України від 6 квітня 2016 р. № 319 **рекомендує використання агоністів ЛГРГ** при встановленні діагнозу ендометріозу після лапароскопії з діагностичною та лікувальною метою, а також для покращення показників вагітності у жінок з безпліддям та ендометріозом I-II ступеня за класифікацією Американського товариства фертильності (AFS/ASRM)

(Jacobson et al., 2010) та при використанні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у жінок із безпліддям та ендометріозом III-IV ступеня за класифікацією AFS/ASRM, оскільки, згідно з даними Кокранівського огляду, **лікування із застосуванням аналогів ЛГРГ протягом 3-6 міс до ЕКЗ/ІКСІ у жінок з ендометріозом підвищує шанси настання вагітності** (Sallam et al., 2006).

Керівництво Європейського товариства репродукції людини та ембріології (2019) рекомендує надавати перевагу введенню агоністів ЛГРГ згідно з довгим протоколом. Це дозволяє пригнічити спонтанну овуляцію, сприяє збільшенню кількості добутих ооцитів і більш високим показникам вагітності. Порівняно з іншими протоколами із застосування агоністів ЛГРГ довгий протокол забезпечує більш високу ефективність. Разове **введення агоніста ЛГРГ тривалої дії Золадексу 3,6 мг зіставне за клінічними результатами зі щоденним введенням агоністів короткої дії** та є більш зручним для пацієнта при проведенні контрольованої гіперстимуляції яєчників (КГЯ) для циклів екстракорпорального запліднення і перенесення ембріона (ЕКЗ-ПЕ) (Cheon K.W., 2008).

Вітчизняний досвід та практичні аспекти лікування ендометріозу

На базі Тернопільської комунальної міської лікарні № 2 було проведено дослідження (Курило О.Ю., 2019), ефективності прегравідарної підготовки хворих із ендометріодними кістами яєчників. У дослідження були включені пацієнтки репродуктивного віку

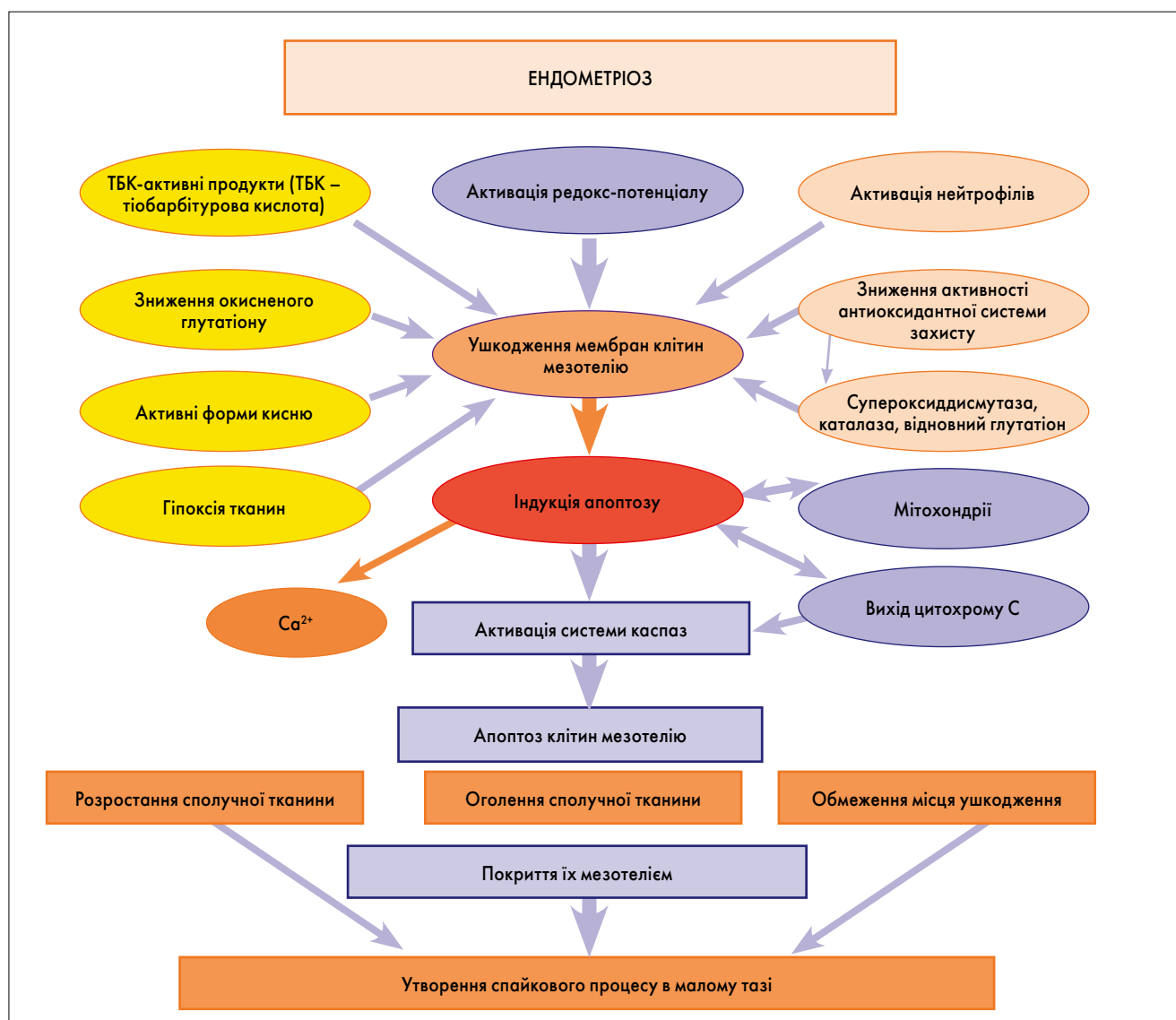


Рис. 1. Патогенез утворення спайкового процесу при ендометріозі (Курило О.Ю., 2019)

Продовження на стор. 14.

Ендометріоз: сучасні загляди та практичний досвід лікування

Продовження. Початок на стор. 13.

з верифікованим лапароскопічним шляхом генітальним ендометріозом із гістологічним підтвердженням діагнозу, що мали непліддя та бажання завагітніти. Критеріями виключення були відсутність у хворої репродуктивних планів, злоякісні захворювання будь-якої локалізації, тяжка хронічна екстрагенітальна патологія, відмова від участі в дослідженні. Обстеження жінок проводилося відповідно до вимог клінічних протоколів МОЗ України № 417 і № 676. Верифікація діагнозу «ендометріоз» проводилася відповідно до МКХ-10.

Перший етап дослідження включав ретроспективний аналіз 450 історій хвороб пацієнток з ендометріозом, які знаходились на лікуванні в Тернопільській комунальній міській лікарні № 2 протягом 2012-2018 рр.

У ході цього дослідження було встановлено:

- спадковий анамнез (пухлини матки та придатків) був у 10 разів частіше обтяжений у жінок з ендометріозом (відносний ризик [BP]=9,81; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,68-10,53);
- ендометріоз у 5 разів частіше супроводжувався проблемами з молочними та щитоподібною залозами (BP=5,11; 95% ДІ 1,61-9,503);
- раннє менархе у жінок з ендометріозом було у 2,72 раза частіше (BP=2,72; 95% ДІ 1,02-5,11);
- у жінок з ендометріозом більш часто виникали порушення менструального циклу (BP=2,04; 95% ДІ 1,09-3,14), хронічні запальні захворювання придатків (BP=3,14; 95% ДІ 0,91-5,14), дисметаболическі прояви (BP=5,11; 95% ДІ 1,61-9,503; $p<0,002$), захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, гіпотонія, вегетосудинна дистонія) (BP=5,27; 95% ДІ 1,89-12,03).

Також дослідження показало, що раннє менархе (BP=2,72; 95% ДІ 1,02-5,11; $p<0,002$) і часто рецидивуючі запальні захворювання придатків (BP=3,14; 95% ДІ 0,91-5,14; $p<0,05$) майже втричі збільшували ризик розвитку ендометріозу, а порушення менструального циклу – вдвічі (BP=2,04; 95% ДІ 1,09-3,14; $p<0,05$). Також підвищувався ризик розвитку ендометріозу в осіб із вищою освітою, жительок міста (BP=2,27; 95% ДІ 1,11-3,63; $p<0,05$), із захворюваннями шлунково-кишкового тракту та органів гепатобіліарного комплексу (BP=5,27; 95% ДІ 1,89-12,03; $p<0,05$), а також за наявності дисметаболических проявів, зокрема дисфункції щитоподібною залози (BP=5,11; 95% ДІ 1,61-9,503; $p<0,002$).

Основними скаргами серед досліджуваних жінок були дисменорея, біль униз живота, у крижовій ділянці, поліменорея, мажучі кров'янисті виділення, диспареунія, масталгія.

На другому етапі дослідження для оцінки значущості спеціальних маркерів тяжкості перебігу ендометріозу було обстежено 120 хворих, серед яких було 30 осіб з односторонніми ендометріозними кістами яєчників та 30 – із двобічними кістами й поширенням ендометріозних гетеротопій на очеревину та залученням у процес сусідніх органів малого таза. У результаті було виявлено зміну рівня онкомаркера СА-125 у хворих з ендометріозними кістами яєчників до лікування: у жінок з ендометріозом до лікування СА-125 становив $71,85 \pm 4,02$ Од/мл, а у групі здорових жінок – $10,68 \pm 2,14$ Од/мл.

Високий рівень СА-125 у сироватці крові є маркером тяжкості перебігу ендометріозу. Безперечно цінність має моніторинг концентрації СА-125 у сироватці крові пацієнток для визначення динаміки захворювання, тактики подальшого лікування та його ефективності.

Дослідження показало, що до оперативного лікування овариальний резерв у пацієнток із великими овариальними кістами вже був знижений, і відсоток цього зниження був досить великий. Відсутність змін овариального резерву спостерігалася лише у 25% пацієнток, а низький овариальний резерв відзначався у більш ніж 13% жінок. До того ж при двобічному ураженні яєчників овариальний резерв достовірно знижувався.

Також при оцінці активності вільнорадикального окиснення при ендометріозі було виявлено, що активація редокс-потенціалу, зниження рівня окисненого глутатіону, поява активних форм кисню та гіпоксія тканин ведуть до ушкодження мембран клітин мезотелію, що супроводжується зниженням активності антиоксидантної системи захисту й активацією нейтрофілів. У свою чергу, це порушує функціональну активність мітохондрій та затримує вихід із них цитохрому С у клітинах мезотелію очередини. Як наслідок, відбувається індукція апоптозу, активація системи каспаз та апоптоз клітин мезотелію. При масивному апоптозі оголюється сполучна тканина, ушкодження якої призводить до її розростання. Саме ці механізми лежать в основі утворення спайкового процесу в органах малого таза, який супроводжує ендометріоз (рис. 1).

Третій етап дослідження включав 120 пацієнток репродуктивного віку з ендометріозом, які були прооперовані на базі гінекологічного відділення Тернопільської комунальної міської лікарні № 2 (2012-2017 рр.) із приводу основного захворювання за допомогою лапароскопічного доступу. Обсяг оперативного втручання під час лапароскопії був шадний й включав резекцію вогнищ ендометріозу, коагуляцію його ділянок, цистектомію, сальпінго-оваріолізис.

У I групі учасницям дослідження ($n=40$) у післяопераційному періоді призначалася монотерапія препаратом дидрогестерон 10 мг 2 рази на день з 11-го по 25-й день менструального циклу протягом 3 міс після операції.

Учасниці II групи ($n=40$) у якості монотерапії отримували агоніст ЛГРГ Золадекс (гозерелін) 3,6 мг, підшкірно 2 ін'єкції з інтервалом 28 днів (відповідно до рекомендацій Національного консенсусу з ендометріозу, 2015).

Учасниці III групи ($n=40$) у якості прегравідарної підготовки отримували агоніст ЛГРГ Золадекс (гозерелін) у дозі 3,6 мг, підшкірно 2 ін'єкції з інтервалом 28 днів, а також комплексну терапію фітопрепаратами та селен-вмісними лікарськими засобами (200 мг/добу протягом 6 міс) для поліпшення гормонального й психоемоційного стану жінок, корекції вегетативних порушень та метаболічних розладів (керівництво Європейського товариства репродукції людини і ембріології «Стимуляція яєчників для ЕКЗ/ІКСІ», 2019). Також у III групі додатково інтраопераційно було застосовано бар'єрний протиспайковий гель.

Стан овариального резерву через 6 міс від початку лікування у III групі був достовірно кращим. Кількість вагітностей, що настали у різних групах протягом року, була більшою у III групі ($n=12$; 30%) порівняно з I ($n=3$; 7,5%) та II ($n=7$; 17,5%) групами. Частота рецидивування ендометріозу через 1 рік після лікування була найнижчою у III групі ($n=0$; 0%) порівняно з I ($n=6$; 15%) та II ($n=2$; 6%) групами.

Чому було обрано саме препарат Золадекс? Золадекс виснажує рецепторний апарат гіпофіза й перериває

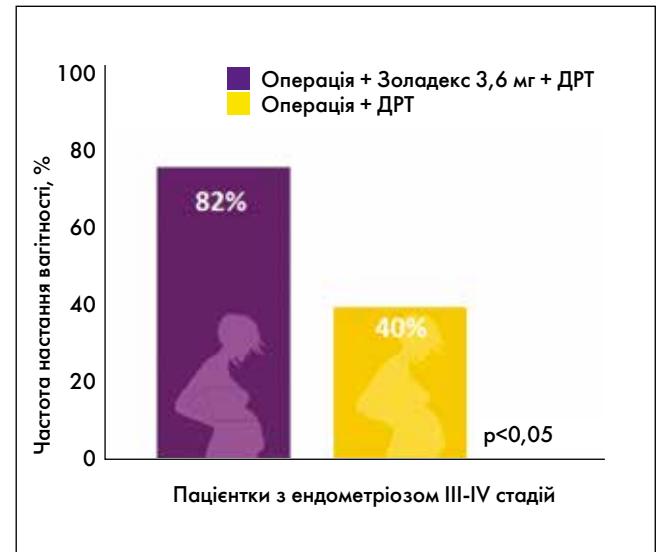


Рис. 3. Частота настання вагітності після ЕКЗ/ІКСІ у пацієнток із тяжкою формою ендометріозу з/без терапії Золадексом (Rickes et al., 2002)

стимулюючу дію ЛГРГ на функцію яєчників, блокуючи продукцію естрогенів та прогестерону, а отже, запобігає гіперестрогенії – одній із головних причин розвитку доброякісних гіперпластичних гінекологічних захворювань (Furr B.J.A., 1989) (рис. 2).

Крім того, медикаментозне лікування агоністом ЛГРГ (Золадекс) сприяє регресії запального мікрооточення черевної порожнини у жінок із ендометріозом, зменшенню розміру ендометріозного вогнища та полегшенню больового синдрому, що підтверджують дослідження. Так, наприклад, у дослідженні K. Nirgianakis et al. (2013), яке включало 85 жінок із тяжким ендометріозом (III і IV стадій за шкалою Американського товариства фертильності, rAFS), у групі лікування агоністом ЛГРГ (Золадекс) було отримано зниження специфічних маркерів ендометріозу в перитонеальній рідині: прозапального цитокіну інтерлейкіну 8, протеїну-А плазми, асоційованого з вагітністю, ендометріального білка глікоделіну і мідкіну (midkine) – фактору росту, що зв'язує гепарин – порівняно з групою відсутності лікування.

Ще в одному дослідженні вивчали ефективність терапії безпліддя за допомогою ультразвукового протоколу з агоністом ЛГРГ Золадекс 3,6 мг перед проведенням ЕКЗ або ІКСІ у пацієнток, які страждали на ендометріоз III-IV стадій (Rickes et al., 2002).

У дослідження було включено 110 жінок із ендометріозом II-IV стадій (відповідно до критеріїв rAFS), які були рандомізовані у дві групи. Пацієнткам I групи ($n=55$) проводилася терапія агоністом ЛГРГ Золадекс 3,6 мг протягом 6 міс після оперативного втручання з подальшим застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), 3 цикли; учасниці II групи ($n=55$) відразу ж після операції отримували 3 цикли ДРТ.

Показник вагітності був статистично достовірно вищим серед пацієнток, які після оперативного втручання отримували подальше лікування згідно з ультразвуковим протоколом за допомогою агоніста ЛГРГ Золадекс 3,6 мг, особливо в осіб з ендометріозом III-IV стадій, яким застосовували ДРТ (внутрішньоматкове запліднення або ЕКЗ/ІКСІ (82% проти 40%, $p<0,05$) (рис. 3).

Висновки

Прегравідарна підготовка агоністом ЛГРГ Золадексом сприяє:

- збільшенню частоти настання вагітностей у 4 рази (BP=4,12; 95% ДІ 0,66-8,52; $p<0,05$);
- зменшенню кількості спонтанних викиднів на 27%;
- збільшенню показника живонароджуваності в 1,6 раза (BP=1,61; 95% ДІ 1,20-8,43; $p<0,05$);
- зменшенню частоти розвитку ускладнень, пов'язаних зі спайковим процесом у малому тазі, у 2 рази.

Література

1. Бойчук А.В., Булаченко О.В. та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнток з ендометріозом // Репродуктивна ендокринологія: Науково-практичний медичний журнал. – № 4 (24). – 2015. <https://medprosvita.com.ua/wp-content/uploads/2015/09/Konsensus-endometrioz.pdf>
2. Курило О.Ю. Прегравідарна підготовка жінок із ендометріозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тернопіль: [б.в.], 2019. – 24 с.
3. Nirgianakis K. et al. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 170 (2013), P. 550-554.
4. Rickes et al. Fertility and Sterility. Vol. 78, No. 4, October 2002.
5. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Ovarian stimulation f BP IVF/ICSI. October 2019, ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>.

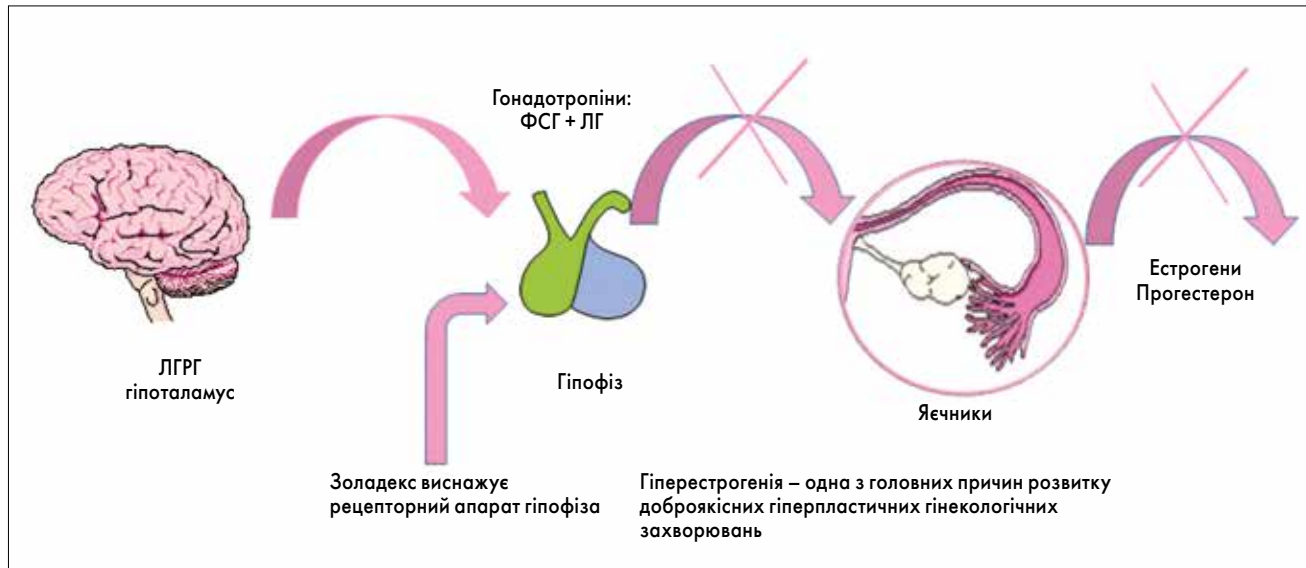


Рис. 2. Механізм дії препарату Золадекс (Furr B.J.A., 1989)

В.І. Медведь, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., професор, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»; **В.В. Котлік**, к. мед. н.; **П. Пієтт**, д. фарм. н., Бельгія; **В.Н. Локшин**, чл.-кор. НАН Республіки Казахстан, д. мед. н., професор; **С.І. Жук**, д. мед. н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Довгоочікувана вагітність: від презравідарної підготовки до успішного розродження

За матеріалами конференцій

Проблема безпліддя та невиношування вагітності не втрачає своєї актуальності. На сьогодні важливим завданням лікарів є збільшення вірогідності зачаття у природному циклі або з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) та покращення шансів на виношування здорової дитини. У статті наведено огляд доповідей провідних фахівців з акушерства та гінекології, що були представлені у рамках кількох нещодавніх онлайн-конференцій, присвячених контраверсійним питанням репродуктології та особливостям лікування безпліддя. Спеціалісти обговорили найсвіжіші дослідження й сучасні рекомендації, спрямовані на збільшення частоти живонародження, зменшення ризиків невиношування вагітності та передчасних пологів. У статті представлено переваги використання естрадіолу й прогестерону у циклах ДРТ та протоколах стимуляції овуляції.

Ключові слова: прогестерон, естрадіол, вагітність, звичне невиношування, викидень, стимуляція овуляції.

Особливості презравідарної підготовки у жінок з екстрагенітальною патологією

Коли йдеться про омріяну вагітність, пацієнти лікарів акушерів-гінекологів і репродуктологів готові на все. Однак не завжди лікар може розділити їхній ентузіазм, оскільки на шляху до батьківства часом виникають труднощі, впоратися з якими буває непросто. Керуючись принципами доказової медицини, спираючись на багаторічний досвід застосування певних протоколів, схем та препаратів, лікарі роблять неможливе.



Непростим викликом для лікаря є ведення вагітної з екстрагенітальною патологією (ЕГП). Цій проблемі присвятив свою доповідь член-кореспондент НАМН України, завідувач відділення внутрішньої патології вагітних ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України ім. акад. О.М. Лук'янової» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Володимир Ісаакович Медведь.

ЕГП — це головний чинник ризику несприятливого перебігу та наслідків вагітності. Головна мета прегравідарної підготовки у таких пацієнток — це усунення або корекція факторів, що впливають на результат вагітності, а саме:

- нормалізація функції щитоподібної залози (замісна терапія, препарати йоду тощо);
- нормалізація вуглеводного метаболізму (дієта, фізичні навантаження);
- санація сечовивідних шляхів і/або інших вогнищ хронічної інфекції (антибактеріальна терапія, фітотерапія тощо);
- лікування анемії або латентного залізодефіциту (усунення причини, феротерапія);
- усунення дефіциту мікроелементів, вітамінів;
- прийом фолієвої кислоти протягом 3 міс.

Планування зачаття також є дуже важливим етапом прегравідарної підготовки при ЕГП. Бажано, щоб інтергенетичний інтервал (період між попередніми пологами та наступною вагітністю) становив 24-60 міс; після раннього мимовільного або штучного абортів він може бути коротшим — від 6 міс, а після пізнього мимовільного абортів — від 12 міс.

Прегравідарна вакцинація проти дифтерії та правця рекомендована жінкам, які планують вагітність, якщо від їх останньої ревакцинації минуло більше 10 років. Вакцинацію проти гепатиту В, краснухи (вік <25 років) та кору (вік <35 років) рекомендовано проводити жінкам, які не були щеплені раніше.

Дотацію фолатів слід розпочинати всім жінкам за 3 міс до зачаття й продовжувати після настання вагітності. При поліморфізмі гена MTHFR рекомендовано призначати L-метилфолат.

Визначення рівнів феритину й сироваткового заліза дозволяє встановити наявність в організмі жінки залізодефіциту. Однак навіть без проведення аналізу крові може бути призначена терапія елементарним залізом жінкам у регіонах, де поширеність анемії становить >40% — по 30-60 мг протягом 3 міс поспіль на рік або, якщо поширеність анемії становить 20-40%, по 60 мг 1 раз на тиждень протягом 3 міс на рік.

Дотація йоду проводиться в ендемічних районах у дозі 150 мкг/добу за 3 міс до зачаття.

Додаткове введення вітаміну D призначається всім здоровим жінкам по 800 МО/добу, жінкам із групи ризику

(ІМТ >30) при рівні 25(ОН)D3 20-30 нг/мл — 4000 МО/добу протягом 7 тижнів, при рівні 25(ОН)D3 <20 нг/мл — 4000 МО/добу протягом 14 тижнів. Для забезпечення організму жінки поліненасиченими жирними кислотами рекомендовано вживання жирної риби 1 раз на тиждень.

Можливості зниження частоти невиношування вагітності. Безпечність та ефективність застосування терапії прогестероном

Невиношування — це основний фактор погіршення результатів вагітності після використання ДРТ. Багато етіологічних факторів невиношування досі залишаються невідомими, однак до числа найбільш частих причин відносять ендокринні та імунні порушення.

Зниженню частоти невиношування вагітності сприяють наступні фактори:

- відмова від перенесення кількох ембріонів при ДРТ;
- використання цервікального серкляжу;
- проведення терапії прогестероном;
- відмова від індукції пологів за немедичними показаннями;
- проведення скринінгу та лікування вагінальних інфекцій.

Група експертів Європейського товариства репродукції людини і ембріології (ESHRE) зі спеціальних питань ранньої вагітності (SIGEP), з урахуванням досліджень останніх 28 років, дійшла висновку, що жінки із кровотечами на ранніх термінах вагітності, особливо з утворенням ретрохоріальних і ретроплацентарних гематом, мають підвищений ризик ранніх передчасних пологів. За цими ж даними, пацієнтки, які втратили дві й більше вагітностей на будь-яких термінах, належать до групи ризику дуже ранніх передчасних пологів та інших тяжких ускладнень у II та III триместрах вагітності. Такі жінки є цільовою групою для пролонгованої терапії мікронізованим прогестероном (МП) із метою профілактики передчасних пологів (200 мг/добу вагінально починаючи з ранніх термінів вагітності).

Міжнародні рекомендації вказують на необхідність превентивної підготовки ендометрія прогестероном у разі звичного викидня. Прогестерон відіграє важливу роль в імплантації ембріона, при цьому позитивний вплив від його прийому може бути досягнутий, якщо застосовувати прогестерон з лютеїнової фази (з 14-го дня циклу, у якому вірогідне запліднення), а не після отримання позитивного тесту на вагітність. Ефективність застосування вагінального прогестерону з лютеїнової фази, що передувало зачаттю, у пацієнток зі звичним невиношуванням є доведеною: шанс на успішну вагітність у групі вагінального прогестерону (200-400 мг/добу) у 2 рази вищий (відношення шансів [ВШ]) 2,1; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,0-4,4) (Stephenson M.D., 2016).

Вагінальний шлях застосування прогестерону залишається основним в акушерстві завдяки його незаперечним перевагам:

- таргетна доставка прогестерону в матку;
- синхронна трансформація ендометрія у вікно імплантації.

Наявність кров'янистих виділень при загрозі переривання вагітності не впливає на ефективність лікування.

При загрозовому викидні оригінальний препарат МП Утрожестан® схвалений до застосування також і перорально. Саме цей спосіб прийому забезпечує швидке надходження прогестерону у плазму крові й зумовлює виражений анксиолітичний ефект.

Незалежне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження PRISM (n=4153)

з ефективності вагінального МП (Утрожестан®) у жінок із кровотечами зі статевих шляхів на ранніх термінах вагітності (тобто із загрозою викидня), перше й єдине дослідження прогестагенів з оцінкою показника живонародження у терміні >34 тижнів як первинної кінцевої точки, показало:

- у жінок при першій вагітності із кровотечею та загрозою викидня прогестерон не показав покращення результатів вагітності;
- у жінок із 1-2 викиднями в анамнезі при терапії МП шанси на народження здорової дитини збільшувалися на 4%;
- у жінок зі звичним викиднем (≥3 викидні) застосування препарату Утрожестан® збільшувало шанси на живонародження на 15%.

Дані результати вказують на те, що МП є ефективним засобом у лікуванні звичного викидня. Відсутність впливу прогестерону на результати першої вагітності пояснюється тим, що, як правило, при першому спонтанному викидні є надзвичайно високою (50-70%) питома вага генетичних факторів втрати вагітності, на які прогестерон ніяк не може впливати.

Ці дані підтверджує метааналіз (2020) двох великих досліджень PRISM+PROMISE, який показав підвищення шансів народження здорової дитини у групі застосування препарату Утрожестан®. Також доведено ефективність застосування МП у другій половині вагітності при істміко-цервікальній недостатності (настанови Міжнародної федерації акушерів-гінекологів — FIGO, 2015).

Настанови Товариства акушерів-гінекологів Канади (SOGC) 2020 року також містять рекомендації щодо застосування МП:

- призначення вагінального прогестерону для профілактики передчасних пологів рекомендовано вагітним одним плодом (200 мг) із попередніми спонтанними передчасними пологами або з укороченою шийкою матки;
- вагінальний прогестерон для профілактики передчасних пологів рекомендований жінкам із багатоплідною вагітністю (400 мг) із укороченою шийкою матки;
- терапію МП слід починати на терміні гестації 16-24 тиж;
- з урахуванням факторів ризику терапію МП можна продовжувати до терміну вагітності 34-36 тиж;
- не слід використовувати внутрішньом'язові ін'єкції 17α-гідроксіпрогестерону капроату, оскільки він відрізняється від натурального вагінального прогестерону й може підвищити ризик виникнення небажаних неонатальних наслідків.

Таким чином, препарат Утрожестан® рекомендований як для покращення результатів живонародження при звичному викидні, так і для профілактики спонтанних передчасних пологів у жінок з укороченою шийкою матки.

Підготовка до зачаття: фокус на ендометрії



У продовження теми головний лікар клініки репродуктивної медицини «Мати та дитина» (м. Київ), кандидат медичних наук Володимир Володимирович Котлік зауважив, що не лише прогестерон відіграє важливу роль у процесі зачаття, а й естрадіол, який відповідає за рецептивність ендометрія та відкриття вікна імплантації.

Продовження на стор. 16.

Довгоочікувана вагітність: від презавідарної підготовки до успішного розродження

Продовження. Початок на стор. 15.

Він зазначив, що фокус уваги репродуктологів зазвичай зміщується на лютеїнову фазу, однак проблеми із зачаттям можуть бути спричинені також дефектами проліферативної фази. Естрадіол є ключовим фактором індукції каскадних процесів ендометрія на молекулярному та генетичному рівнях, на рівні цитокінів, внутрішніх факторів клітинного обміну. Коли естрадіол зв'язується з рецепторами естрогену, це викликає швидку трансформацію гормональних сигналів у гормональні та структурні зміни. Відбувається ціла низка процесів, а саме:

- синтез білка вільними рибосомами та ендоплазматичним ретикуломом;
- накопичення проміжних волокон;
- збільшення кількості мітохондрій та лізосом;
- збільшення розміру ядер;
- ядра стають помітними, а хроматин — грубим;
- збільшення маси клітин та ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

У фазі проліферації (9-10-й день циклу в нормі) ендометрій сягає піку своєї висоти — 8-10 мм, що припадає на час, коли рівень естрадіолу все ще зростає. Це свідчить про те, що в нормі існує ендогенне гальмування індукованої естрогеном проліферації, яке досі вивчено недостатньо. У патологічних випадках ми спостерігаємо два типи порушень: перше, коли виникають зміни у процесах гальмування, що веде до неконтрольованої проліферації ендометрія — його гіперплазії; друге — за недостатнього впливу естрадіолу (гіпо- та аплазія ендометрія), коли проліферація гальмується на висоті ендометрія 4-5 мм. Через дефекти проліферативної фази ендометрій стає тонким й атрофічним, що призводить до порушення його рецептивності, внаслідок чого ембріотрансфер стає неможливим.

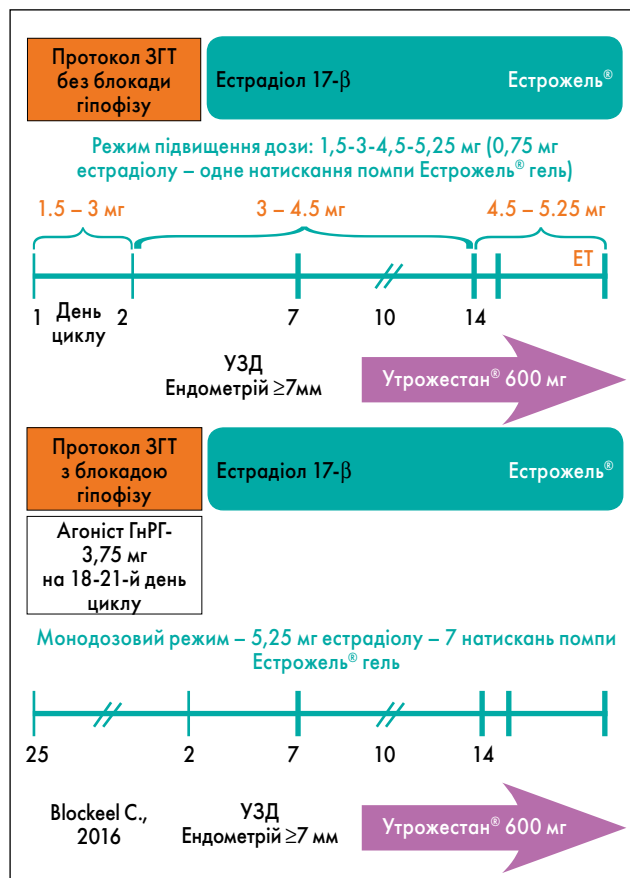
Як зазначив Т.С. Valdes (2017), «невдача імплантації ендометріального походження — це не патологія, а наша неспроможність синхронізувати ембріон, що розвивається, з рецептивним ендометрієм». Вікно імплантації та рецептивний ендометрій надзвичайно мінливі, і ці зміни неможливо точно відстежити навіть на молекулярно-генетичному рівні — методом ERA. Адже цей тест дає 100% інформацію про стан ендометрія у тому циклі, коли проводиться забір матеріалу, але мінливість структурних і функціональних змін від циклу до циклу, зумовлена альтернативним сплайсингом, є основною причиною недостовірності цих даних для наступних циклів.

Естрадіол та прогестерон — правильні акценти у програмуванні ендометрія

Сьогодні багато говорять про тактику ендометріального програмування, і головне питання — чи варто використовувати лише стандартну терапію, чи застосовувати ад'ювантну? Звернувшись до доказової медицини, ми побачимо, що ефективність препаратів для ад'ювантної терапії не доведена при сильно виражених побічних ефектах.

У рамках доказової медицини ми маємо всього два препарати, ідентичні ендогенному, — прогестерон та естрадіол, які запускають складний і глибокий процес проліферації, правильних секреторних змін, що ведуть до відкриття вікна імплантації.

У нашій практиці ми застосовуємо трансдермальний естрадіол Естрожель® у флаконі з помпою-дозатором у двох різних варіантах: у вигляді монодози 5,25 мг або поступового підвищення дози від мінімальної 1,5 мг до середньої — 4,5-5,25 мг. Трансдермальний шлях введення препарату Естрожель® є більш безпечним, оскільки не має первинного проходження крізь печінку, де він перетворюється на естрон, що викликає кардіоваскулярні порушення та тромбози. Утрожестан® використовується при досягненні висоти ендометрія 7-10 мм за його нормальної УЗД-картини. На 6-7-й день використання прогестерону можна планувати ембріотрансфер.



Практичні аспекти до застосування естрогенового праймінгу Естрожель®

Таким чином, індивідуальна мінливість сприйнятливості ендометрія визначає виключно персоналізований підхід до його моделювання та вибору циклу лікування. Експериментальні, емпіричні, ад'ювантні методи в діагностиці та терапії дисфункції ендометрія можуть застосовуватися після інформування пацієнта про їх недоведену ефективність. Застосування трансдермального естрадіолу (Естрожель®) є ефективним, безпечним та перевіреним інструментом для моделювання ендометрія, а застосування препарату Утрожестан® залишається золотим стандартом підтримки лютеїнової фази у програмах ДРТ.

Нові можливості стимуляції супероуляції у програмах екстракорпорального запліднення



Про важливість застосування прогестерону у циклах ДРТ розповів член-кореспондент Національної академії наук Республіки Казахстан, генеральний директор Міжнародного клінічного центру репродуктології PERSONA, доктор медичних наук, професор В'ячеслав Нотанович Локшин. Він зазначив, що цей препарат дозволяє не лише підготувати жінку до запліднення, а й може використо-

вуватися у протоколах стимуляції овуляції. Подолання безпліддя у жінок старшого репродуктивного віку можливе двома шляхами: застосуванням ДРТ на основі власних клітин жінки або шляхом донорства ооцитів. Однак донорство ооцитів пов'язане із ризиками як для реципієнта, так і для донора. Тому індивідуалізація програм індукції супероуляції — це дуже важливий перший крок до персоналізованої медицини.

Основні її принципи:

- відмова від загальноприйнятих протоколів стимуляції яєчників у програмах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ);
- рух від «блокбастерного» підходу до глибокої індивідуалізації вибору схем стимуляції яєчників;
- кожній пацієнтці — свій протокол;
- вибір стратегії при проведенні індукції супероуляції має ґрунтуватися на даних об'єктивних біомаркерів.

Головною метою індивідуальної програми індукції супероуляції є застосування більш сприятливих для пацієнтів методів діагностики та лікування, збільшення кількості зрілих ооцитів, ембріонів хорошої якості, можливість перенесення ембріонів у свіжому циклі, комфорт пацієнта під час проходження програми ЕКЗ, отримання результату за меншу кількість стимульованих циклів, зниження ризиків ускладнень та мінімізація інтенсивності терапії (наприклад, числа ін'єкцій, тривалості лікування), психологічного дискомфорту та вартості лікування.

Стимуляція донорства ооцитів може проводитися як за стандартними, так і за нестандартними протоколами.

Стандартні протоколи стимуляції включають:

- короткий протокол;
- протокол з антагоністами гонадотропін-релізінг-гормона (ГнРГ).

Нестандартні протоколи стимуляції включають:

- стимуляція з будь-якого дня циклу;
- протокол із кломіфену цитратом;
- протокол із гестагенами.

Препарати ГнРГ для блокування передчасного викиду лютеїнізуючого гормону (ЛГ) мають суттєві недоліки, а саме: погану керованість, ризики спонтанної овуляції, лютеїнізації фолікулів або зупинки їх росту, виникнення побічних ефектів. Застосування гестагенів у циклах стимуляції овуляції базується на тому, що прогестерон відіграє вирішальну роль у преовуляторному піку ЛГ: експерименти показали підвищення рівня прогестерону, що на кілька годин передє сплеску ЛГ у преовуляторному періоді (Hoff et al., 1983). Таким чином, прогестерон інгібує овуляцію і здатний блокувати викид ЛГ (Evans et al., 2002).

Прогестерон у стимуляції супероуляції: докази ефективності та показання

Перші надійні дані про застосування прогестерону для стимуляції овуляції у циклах ДРТ були отримані в Китаї. Дослідження X. Zhu та співавт. (2016) включало жінок із СПКЯ (n=123), яким одночасно вводили Утрожестан® і менопаузальний гонадотропін людини із 3-го дня циклу до дня тригера. У контрольній групі (n=77) був застосований короткий протокол. В обох групах були кріоконсервовані життєздатні ембріони для перенесення в наступних циклах. Було встановлено, що пероральне застосування препарату Утрожестан® є ефективним способом блокування передчасних викидів ЛГ у жінок із нормальною овуляцією, які піддаються лікуванню методом ЕКЗ/ІКСІ (інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда), у поєднанні із кріоконсервацією ембріонів.

Застосування протоколу стимуляції яєчників за допомогою прогестерону може бути першим вибором для стимуляції яєчників у циклах збереження фертильності, донорства ооцитів і передімплантаційного генетичного тестування. У так званих нетрадиційних протоколах стимуляції яєчників (лютеїнова й випадкова стимуляція, подвійна стимуляція яєчників), які завжди потребують кріоконсервації ооцитів або ембріонів, також може бути використаний прогестерон для пригнічення ендогенного викиду ЛГ (La Marca A. et al., 2016).

У 2017-2020 рр. МКЦР PERSONA було проведено ретроспективний аналіз 201 програми контрольованої стимуляції овуляції (КСО) донорів ооцитів, де їх було розподілено на дві групи: I група (основна) включала 113 донорів ооцитів КСО прогестероном, а II група (контрольна) — 88 донорів ооцитів КСО за іншими схемами.

Дослідження показало наступне:

- кількість отриманих свіжих зрілих та інтактних розморожених ооцитів в обох групах донорів не розрізнялася;
- відсоток запліднення і бластуляція в донорів зі стимуляцією МП не мали істотних відмінностей порівняно зі стандартними КСО;
- за кількістю еуплоїдних ембріонів у I та II групах не було достовірних відмінностей;
- вартість КСО при використанні МП була достовірно нижчою, ніж у протоколі з антагоністом ГнРГ.

Таким чином, протокол стимуляції із МП (Утрожестан®) може бути застосований для донорів ооцитів, для кріоконсервації всіх ембріонів, при генетичних дослідженнях ембріонів, при ризику синдрому гіперстимуляції яєчників, при скасуванні перенесення ембріонів із різних причин, у пацієнтів зі спонтанними овуляціями або із підтвердженою лютеїнізацією фолікулів у попередніх протоколах стимуляції.

Алгоритм лікування звичного невиношування та викидня: як призначати прогестерон



Науковий консультант Besins Healthcare (Бельгія), доктор фармацевції Пол Пьєтт наголосив, що колиш прогестерон викликав у лікарів багато запитань, але на сьогодні його ефективність у лікуванні звичного невиношування підтверджена масштабними дослідженнями. Приблизно кожна четверта вагітність закінчується викиднем, і кожна третя жінка, яка стикається із втратою дитини, має клінічну депресію. Повторна втрата вагітності є важким тягарем для подружжів і часто неприємним викликом для лікарів. Однією із причин загрози викидня може бути низький рівень прогестерону на ранніх термінах вагітності, адже у нормі він забезпечує секреторні зміни ендометрія, децидуалізацію, вазодилатацію, сприяє інвазії трофобластів, модулює імунну відповідь матері, пригнічує імуноплацентарні запальні реакції, покращує матково-плацентарний кровообіг та зменшує скорочувальну здатність матки.

Вагінальний МП призначається за таких показань:

- вагінальна кровотеча у I триместрі вагітності + один або більше попередніх викиднів (фактори ризику викидня та передчасних пологів) — по 400 мг двічі на день до щонайменше 16 завершених тижнів вагітності, після чого доза зменшується до 200 мг/день до 36 тижнів вагітності;
- профілактика звичного невиношування — по 200 мг 2 рази на добу з лютеїнової фази за 2-3 цикли до зачаття;
- укорочена шийка матки, виявлена на будь-якому терміні як одноплідної, так і багатоплідної вагітності — по 200 мг/день до 36 тижнів.

На сьогодні безпечність вагінального МП Утрожестан® підтверджена масштабними дослідженнями і має 1-й рівень доказовості (на основі досліджень PREDICT, FMF,

PROMISE, PRISM&OPPTIMUM). Вагінальна форма препарату вважається найбільш дієвою та безпечною.

Тактика ведення вагітних із кровотечами на ранніх термінах



Завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Світлана Іванівна Жук детально зупинилася на застосуванні прогестерону при кровотечах на ранніх термінах вагітності.

Серед головних причин кровотеч при встановленій матковій вагітності є наступні:

- загроза переривання вагітності на ранніх термінах (відшарування хоріону, гематоми);
- низьке розташування (передлежання) плаценти й кровотеча у I та II триместрах вагітності;
- вагітність при вадах розвитку матки (подвійна та дво-рога матка, внутрішньоматкова перетинка — кровотеча у I та II триместрах вагітності);
- позаоболонкові гематоми у II триместрі вагітності;
- крайове відшарування нормально розташованої плаценти.

У I триместрі вагітності найбільш поширеними причинами кровотеч є мимовільний викидень, шийкова вагітність, інфікований та септичний аборт, плацентарний поліп та міхурцевий занесок. Кожна четверта вагітність ускладнюється загрозою викидня. Загроза переривання вагітності часто супроводжується відшаруванням плідного яйця, низькою плацентацією з утворенням субхоріальних, субамніотичних та крайових гематом.

Субхоріальні гематоми найчастіше виникають на 7-8-му тижні вагітності, у 70% вагітних наявність гематом супроводжується кровотечею, у 30% — має безсимптомний перебіг. При цьому 80% усіх втрат вагітності стаються на ранніх термінах. Утворення ретрохоріальної гематом — найбільш несприятлива ознака абортів, що розпочався. Наявність ретрохоріальної гематом є фактором ризику перинатальної, дитячої та материнської смертності.

Ефективна профілактика викиднів як складова успішної пролонгації вагітності

Вагінальний прогестерон — це ефективний препарат для лікування жінок із вагінальними кровотечами на ранніх термінах вагітності з одним і більше викиднями в анамнезі. Наявність попередніх викиднів — один із двох прогностичних факторів ризику (поряд із віком матері), зазначений у рекомендаціях ESHRE 2017 року зі звичного невиношування вагітності, який може використовуватися для виявлення пацієнок високого ризику.

Дослідження PRISM показує достовірне збільшення (на 15%) частоти живонародження у пацієнок зі звичним невиношуванням (три і більше викиднів в анамнезі), які застосовували Утрожестан®, порівняно із плацебо: 72% проти 57% відповідно (BP 1,28; 95% ДІ 1,08-1,51; $p=0,004$), а також надає докази найвищого рівня відносно безпеки застосування МП на ранніх термінах вагітності (немає розбіжностей щодо вроджених аномалій між групами МП та плацебо).

Експертна рада акушерів-гінекологів Росії (38 експертів у складі групи) також надала свої рекомендації (2019) із застосування МП згідно з аналізом опублікованих результатів PRISM:

- за наявності загрози переривання вагітності (кров'яністі виділення зі статевих шляхів, болі внизу живота) застосовувати МП у дозі до 600 мг/добу;
- у пацієнок зі звичним викиднем оптимальним часом для початку терапії МП є прегравідарний етап;
- переважний шлях застосування МП — вагінальний (таргетний вплив на міометрій); рекомендована доза — до 600 мг/добу;
- для запобігання передчасним пологам у групах ризику (вкорочення шийки матки та/або передчасні пологи в анамнезі) рекомендована доза МП — 200 мг перед сном з 22-го по 34-й тиждень;
- при використанні МП для запобігання невиношуванню після ДРТ рекомендований шлях введення — вагінальний, доза — 600 мг/добу.

Таким чином, препарати естрадіолу та прогестерону є важливими й ефективними засобами у сучасних схемах лікування безпліддя та запобігання невиношуванню вагітності.

Підготувала **Анастасія Романова**



Besins Healthcare Надійний партнер ДРТ клінік*

**BESINS
HEALTHCARE**
Innovating for Well-being

УТРОЖЕСТАН®
Оригінальний мікронізований прогестерон

Одна капсула
— два шляхи
введення



Естрожель®
Біоідентичний 17-β естрадіол
у формі трансдермального гелю

80 Г ГЕЛЮ У ФЛАКОНІ
ОДНЕ НАТИСКАННЯ =
1,25 Г ГЕЛЮ = 0,75 МГ ЕСТРАДІОЛУ



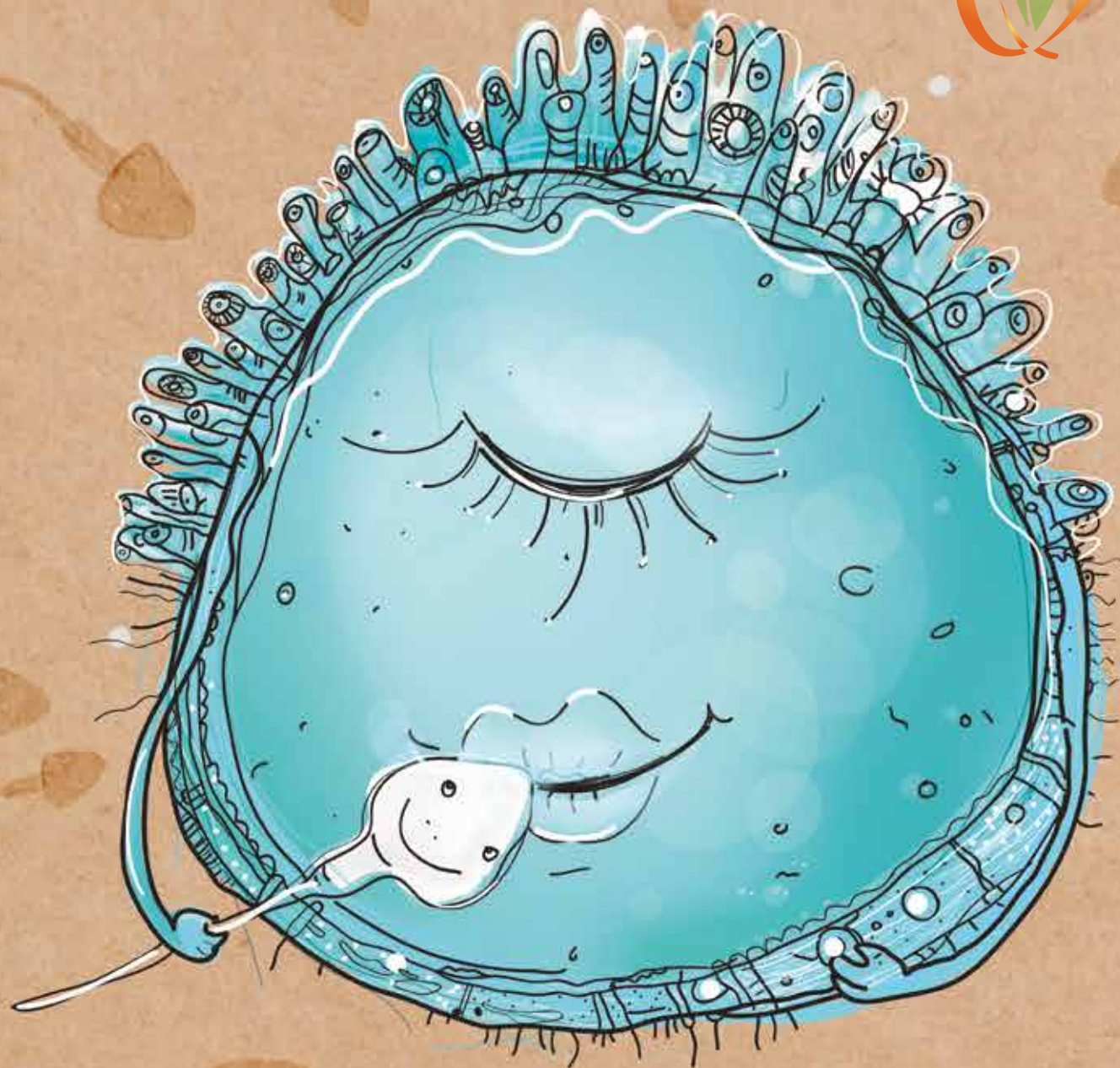
*Допомагаємо
диву
відбутися!*

Котлик В.В. Програмування ендометрію в циклах ДРТ: безвихідь чи перспектива? — доповідь на УАРМ 2019. Жіночий лікар №4 (84) липень-серпень 2019 р.

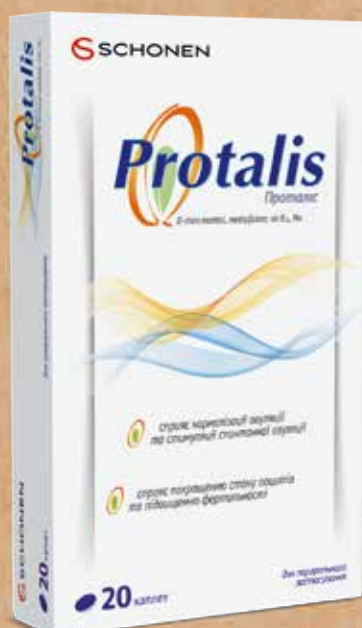
Vaisbuch E, et al. Reprod Biomed Online 2012; 25, 139–145
Vaisbuch E, et al. Reprod Biomed Online 2014; 28: 330–335
*18th World Congress of the Academy of Human Reproduction, Dublin 2019
www.ivf-worldwide.com

Реєстраційне посвідчення УТРОЖЕСТАН® UA/2651/01/01, № UA/2651/01/02 від 02.01.2019.

Реєстраційне посвідчення ЕСТРОЖЕЛЬ® UA/4120/01/01 від 16.03.2016.



А Я ТАКА ФЕРТИЛЬНА...



Сприяє:

- нормалізації овуляції при СПКЯ
- покращенню якості ооцитів в циклах ЕКЗ

Діюча речовина — D-chiro-inositol.

На правах реклами. Не є лікарським засобом. Звіт НЦ превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. ак. Л.І.Медведя МОЗ України №3/28-592-68562Е від 27.04.2020.

Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

З.М. Дубоссарская, д. мед. н., профессор, ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины»

Современные подходы к реабилитации репродуктивной функции у пациенток с гиперандрогенией

По материалам конференции



З.М. Дубоссарская

На недавней научно-практической онлайн-конференции «Акушерство, гинекология, репродуктология: от науки до клинической практики» заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» Зинаида Михайловна Дубоссарская представила доклад, посвященный вопросам диагностики и лечения бесплодия у пациенток с гиперандрогенией.

Ключевые слова: бесплодие, гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, овуляторная дисфункция.

Автор доклада констатировала, что бесплодие — это заболевание, которое распространено во всем мире. Его основной причиной являются инфекции маточных труб, заболевания, передающиеся половым путем: гонорея, хламидиоз и многие другие. Приблизительно одна из шести пар в экономически развитых странах обращается за медицинской помощью в связи с бесплодием.

В патофизиологии бесплодия выделяют такие женские факторы: трубный фактор (15,3%), овуляторная дисфункция (13,9%), снижение овариального резерва (26,1%), эндометриоз (10,3%), патология матки, в особенности нарушение рецептивного аппарата (5,1%); сочетание различных факторов встречается в 10,8% случаев. В 36,4% случаев причиной бесплодия выступает мужской фактор, в 18,1% — бесплодие имеет смешанную этиологию и, к сожалению, в 13,6% случаев — неизвестную.

Овуляторная дисфункция, как правило, вызывает менструальные нарушения, такие как аменорея или аномальные маточные кровотечения. Именно на эту патологию приходится до 40% диагностированных случаев бесплодия.

Существует несколько видов овуляторной дисфункции:

- гипогонадотропная дисфункция, которая развивается в результате патологии гипоталамо-гипофизарной системы;
- гипергонадотропная ановуляция, развивающаяся в результате недостаточной функции яичников;
- синдром поликистозных яичников (СПКЯ) как наиболее часто встречающийся вариант гиперандрогении.

В рекомендациях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) первостепенными лабораторными исследованиями при диагностике нарушения фертильности указаны следующие:

- анализ спермы для исключения мужского фактора бесплодия;
- определение уровня прогестерона в лютеиновую фазу (21–24-й день менструального цикла);
- уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) в моче;
- трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ);
- гистерограмма;
- контрастная гистеросальпингосонография.

Также при необходимости можно определить базальный уровень фолликулостимулирующего гормона, ЛГ в сыворотке, если есть нарушение цикла, уровни в сыворотке крови эстрадиола, свободного тестостерона, пролактина, назначить сонографию с инфузией физиологического раствора, трехмерную ультрасонографию, магнитно-резонансную томографию органов малого таза, лапароскопию, гистероскопию и кариотипирование.

Синдром поликистозных яичников — это самое частое эндокринное нарушение репродуктивного возраста, и общеизвестно, что с ним сталкивается от 5

до 14% популяции. На сегодняшний день ведется много споров касательно первичного звена в патогенезе СПКЯ. В частности, является ли причиной заболевания:

- дефект ферментных звеньев овариального и надпочечникового стероидогенеза;
- нарушение секреции и рецепции гонадотропин-рилизинг-гормона и ЛГ;
- дефект вторичных посредников действия инсулина, ведущий к инсулинорезистентности и гиперэстрогении.

Несмотря на то что об СПКЯ чаще говорят у женщин с патологической прибавкой веса, заболевание также встречается и у худых пациенток. У них, в отличие от женщин с избыточной массой тела, наблюдается недостаточное постпрандиальное повышение уровня грелина и нейрпептида Y. Это указывает на наличие у этих женщин феномена адаптации островкового аппарата поджелудочной железы к инсулинорезистентности.

Критерии диагностики СПКЯ общеизвестны, и для подтверждения диагноза достаточно наличия всего двух из трех следующих критериев:

- ановуляция: олиго-/ановуляция с олигоменореей — 50%, аменореей — 20% и нормальным ритмом менструаций — 30%;
- гиперандрогения: клиническая — гирсутизм, акне, алопеция, себорея, акантоз; лабораторная — повышение уровня тестостерона, дегидроэпиандростерона, андростендиона;
- поликистозные яичники (УЗИ придатков): количество фолликулов >10, диаметр фолликулов 6–10 мм, увеличение объема яичника (>10 см³).

Профессор З.М. Дубоссарская отметила, что на сегодняшний день применяется множество дополнительных исследований, которые позволяют уточнять критерии диагностики с целью правильного назначения последующего лечения.

СПКЯ может проявиться в любой период времени, от пубертата до менопаузы, но если причины заболевания и его начало подобны в разные возрастные периоды, то клинические проявления могут существенно различаться. Так, например, в период пубертата пациенток беспокоят акне, гирсутизм, нарушение менструального цикла, повышение массы тела, а с началом регулярной половой жизни — бесплодие. У женщин же после 40 лет на первое место выходят серьезные кардиометаболические риски, что очень важно учитывать, поскольку в Украине заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место в структуре общей смертности. Также при СПКЯ могут возникать дислипидемия, атеросклероз, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет 2-го типа и гестационный диабет у беременных, нарушение толерантности к глюкозе, обструктивное апноэ во сне, рак эндометрия и метаболический синдром.

Международная доказательная база для оценки и управления СПКЯ (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, 2018) — это рекомендации, которые были созданы при участии 37 организаций в 71 стране мира.

В этом руководстве акцент сделан на долгосрочных стратегиях управления СПКЯ и профилактике метаболических и других последствий. Правильный, здоровый образ жизни и применение инновационного, хорошо известного врачам комплекса Проталис — рекомендованы при СПКЯ.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) обеспечивают снижение уровня андрогенов, улучшение состояния кожи и волос, лечение акне и гирсутизма. Прием Проталиса как дополнение к вышеуказанной терапии способствует нормализации менструального цикла и метаболизма, а также уменьшению индекса массы тела. Поэтому здоровый образ жизни и Проталис — это разумная альтернатива при СПКЯ, особенно актуальная при наличии рисков для приема КОК или в случае отказа пациентки от терапии гормональными контрацептивами.

D-хиро-инозитол в составе Проталиса — это современная молекула, направленная на устранение инсулинорезистентности при СПКЯ. В организме D-хиро-инозитол позволяет уменьшить оксидативный стресс, который является одной из основных причин снижения качества гамет. Количество свободных форм кислорода увеличивается при стрессе, курении, ожирении, метаболической дисфункции, гипергликемии, негативном воздействии окружающей среды, инфекциях, что в конечном итоге ведет к ухудшению качества не только яйцеклеток, но и сперматозоидов.

Начало лечения женщин с СПКЯ без репродуктивных планов должно начинаться с коррекции нарушения менструального цикла, налаживания здорового образа жизни и питания, регулярной физической активности. Также очень важно обеспечить женщине психологический комфорт.

Благодаря компоненту D-хиро-инозитолу комплекс Проталис в комбинации с назначением патогенетической терапии рекомендован международными протоколами больным с СПКЯ. Особую ценность Проталис имеет в тех случаях, когда пациентке противопоказаны КОК, если наблюдаются побочные эффекты от их применения или женщина имеет высокие риски для приема КОК, например гиперлипидемию, гипертонию или высокий индекс массы тела. Проталис также выпускается для мужчин и для подготовки женщин к применению вспомогательных репродуктивных технологий.

Согласно новому исследованию, проведенному Медицинской школой Перельмана Пенсильванского университета (США), женщины с бесплодием в анамнезе имеют на 10% более высокий риск смерти и на 20% — именно от рака эндометрия. Эти новые факты еще раз подтверждают необходимость совершенствования и поиска новых подходов к лечению бесплодия, особенно при гиперандрогенных состояниях.

Таким образом, своевременная диагностика, щадящее и в то же время эффективное патофизиологическое лечение СПКЯ позволяют уменьшить проявления этого заболевания и повысить фертильность у женщин с овуляторной дисфункцией.



Екстрагенітальна патологія та вагітність: ПРАКТИКУМ

Ю.П. Нерознак¹, С.В. Сало², к. мед. н., завідувач відділення екстреної ендovasкулярної хірургії з рентгеноопераційною, Ю.В. Давидова¹, д. мед. н., завідувач відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології, ¹ ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ² ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»

Діагностика та лікування гострого коронарного синдрому під час вагітності

Відомо, що дисекція коронарних артерій та атеросклеротична хвороба є найбільш частою причиною гострого коронарного синдрому (ГКС) серед населення у цілому. Розвиток ГКС у вагітних зумовлений широким спектром різноманітних причин, що має важливе значення для встановлення етіології та подальшого усунення цього патологічного стану.

У статті описано фактори ризику, інструменти діагностики, а також терапевтичні методи, доступні клініцистам при веденні вагітних із ГКС.

Ключові слова: вагітність, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, спонтанна дисекція коронарних артерій, перкутанне коронарне втручання.

Останніми роками збільшилася частка жінок пізнього репродуктивного віку, зокрема осіб, які у цьому віці застосовують допоміжні репродуктивні технології. У зв'язку із цим виявлено тенденцію до зростання частоти ішемічної хвороби серця та гострого інфаркту міокарда (ІМ) під час вагітності й у післяпологовому періоді, що, у свою чергу, підвищує ризики материнських та перинатальних ускладнень і є актуальною проблемою сучасної кардіології та кардіохірургії.

Мета роботи — розробка алгоритму діагностики та лікування атеросклеротичного й інших видів ушкоджень коронарних артерій у жінок під час вагітності та у післяпологовому періоді.

Матеріал та методи

Проведено аналіз випадків розвитку ГКС (ІМ) під час вагітності та пологів за даними наукових медичних платформ PubMed, Cochrane library, ResearchGate. Досліджено також клінічні випадки ГКС у вагітних в умовах акушерських клінік ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» та ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України».

На сьогодні існує проблема вибору методів обстеження й лікування цієї категорії пацієнток, адже від тактики лікаря залежить безпека матері й плода. Відповідно до європейських клінічних настанов 2011 р. в Україні на базі двох академічних інститутів у 2013 р. сформовано мультидисциплінарну команду для надання міжсекторальної допомоги вагітним із патологією серцево-судинної системи. Така стратегія базується на засадах доказової медицини й величезному практичному досвіді вітчизняних кардіохірургів [14]. Національна Pregnancy heart team проводить систематичну консультативну, діагностичну й лікувальну роботу з вагітними та породіллями, які мають кардіальну патологію, а також проводить наукову й освітню роботу з колегами [2, 14].

Результати

Серцево-судинні захворювання ускладнюють приблизно від 0,4 до 4% усіх вагітностей [1]. За результатами ретроспективного аналізу виявлено, що ГКС у вагітних виникає у 3-4 рази частіше, ніж у невагітних жінок однієї вікової групи. Поширеність ГКС під час вагітності оцінюється як 1 випадок на 10 тис. вагітностей, а смертність від нього варіюється в діапазоні

5,1-37%. Ризик ІМ підвищується з віком: показник захворюваності становить 8,8 на 100 тис. пологів у жінок віком від 30 до 34 років, 19,0 — віком 35-39 років, 30,2 — у 40 років [2].

Фактори ризику розвитку ішемічної хвороби серця під час вагітності подібні до традиційних, що спостерігаються у загальній популяції. Спонтанна дисекція коронарних артерій (СДКА) є найбільш частою (43%) причиною ГКС, далі слідує атеросклероз (27%); тромб без ангіографічних доказів атеросклеротичного захворювання діагностується у 17% пацієнток; не вдається виявити причину за допомогою ангіографії у 11% випадків [7]. При цьому СДКА рідко зустрічається серед населення в цілому: показник щорічної захворюваності — 0,26 на 100 тис. осіб або близько 800 випадків на рік у США (захворюваність серед жінок і чоловіків становить 0,33 і 0,18 на 100 тис. осіб відповідно) [8]. Таким чином, СДКА та атеросклероз є найбільш частими причинами виникнення ГКС у вагітних [15].

Відповідно до даних огляду D. Wright et al. [16], у пацієнток молодого віку відносно часто виявляються відомі фактори ризику гострого ІМ: куріння (45%), гіперліпідемія (24%), ІМ в анамнезі (22%), артеріальна гіпертензія (15%), цукровий діабет (11%). За даними H.E. Ladner et al., до незалежних факторів ризику розвитку гострого ІМ, пов'язаного з вагітністю, відносять хронічну гіпертензію, цукровий діабет, пізній репродуктивний вік матері, прееклампсію та еклампсію [17]. За даними A.H. James et al., тромбофілія, післяпологові інфекції є додатковими предикторами ризику гострого ІМ [17].

Необхідно зазначити, що фактори ризику атеросклеротичної хвороби коронарних артерій відрізняються від таких при СДКА. Із клінічної точки зору важливо усвідомлювати дану відмінність, оскільки часто неможливо розрізнити причини ГКС у вагітних тільки на підставі клінічних проявів. Однак можна зробити розумне припущення, звернувши увагу на основні фактори ризику. Аналіз великої вибірки з американської бази стаціонарних пацієнтів (National Inpatient Sample) виявив 859 випадків ІМ: рівень захворюваності 6,2 (95% довірчий інтервал 3,0-9,4) на 100 тис. пологів [6]. У 73% випадків ІМ стався до пологів, а в 27% — після пологів. Встановленими факторами ризику були вік (33 проти 27 років) та расова приналежність — ризик був вищим серед пацієнток негроїдної раси порівняно із представницями

латиноамериканської та європеїдної рас (11,4 проти 4,2 проти 7,6 на 100 тис. пологів відповідно). Незалежні предиктори ІМ включали артеріальну гіпертензію (відношення шансів [ВШ] = 21,7), тромбофілію (ВШ = 25,6), цукровий діабет (ВШ = 3,6), куріння (ВШ = 8,4), переливання крові (ВШ = 5,1) і післяпологову інфекцію (ВШ = 3,2) [6].

Фактори ризику СДКА під час вагітності відрізняються від факторів ризику всіх причин ІМ під час вагітності й включають у себе, за даними G.L. Higgins et al.: куріння в анамнезі (23%), обтяжений сімейний анамнез (16%), артеріальну гіпертензію (9%), порушення ліпідного обміну (7%). Тільки 9% пацієнток мали більше одного фактора ризику, натомість як 61% осіб повідомили про відсутність відомих факторів ризику [9].

Прееклампсія, пов'язана із дисфункцією ендотелію, була визначена як фактор ризику ІМ та смертності від серцево-судинних захворювань у подальшому житті. У пацієнток, які помирають від еклампсії, спостерігається збільшення некрозу смуги скорочення міокарда порівняно з контролем, припускаючи, що коронарний спазм артерій також може бути частим явищем при цьому стані [6].

Ряд змін у системі згортання крові, зокрема зменшення вмісту тканинного активатора плазміногена й зниження функціонального рівня S-білка, може підвищити ризик артеріального тромбозу під час вагітності [15].

У більшості (75%) пацієнток діагностується ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI), у решти — ІМ без елевації сегмента ST (NSTEMI) [7]. Переважна кількість випадків ІМ фіксується у III триместрі вагітності (STEMI 25%, NSTEMI 32%) або у післяпологовому періоді (STEMI 45%, NSTEMI 55%) [7]. Найбільш часто уражається передня стінка лівого шлуночка — у 69-78% осіб, нижня — у 27%, бічна — у 4% [6, 7]. Висока частота ураження передньої стінки лівого шлуночка спостерігається в ряді досліджень, присвячених опису випадків ІМ у вагітних, незалежно від його причини в кожному з них (атеросклеротична хвороба або СДКА) [6, 7].

Неінвазивні методи дослідження

ЕКГ та визначення рівня тропонінів у крові слід обов'язково виконати у жінки, яка скаргиється на біль за грудиною. Зміна рівня тропонінів має перевагу над іншими серцевими маркерами. Рівень тропонінів не збільшується внаслідок скорочення матки або руйнування



Ю.П. Нерознак



С.В. Сало



Ю.В. Давидова

клітин під час пологів, що призводить до значного підвищення міоглобіну, креатинінінази й креатинінінази МВ [2].

Європейське товариство кардіологів (ESC) не рекомендує проводити стрес-ЕхоКГ із добутином. Ядерний стрес-тест протипоказаний [3]. У КТ-ангіографії коронарних артерій є кілька обмежень, таких як необхідність зменшення частоти серцевих скорочень для точної інтерпретації ЕКГ і відсутність доступу до більш дрібних артеріальних гілок, які можуть бути задіяні у СДКА. У рекомендаціях ESC йдеться, що інвазивне втручання націлене в першу чергу на пацієнтів, які демонструють ознаки високого ризику; у всіх інших ситуаціях показане консервативне лікування. Отже, за відсутності ознак високого ризику демонстрація ішемії за допомогою стрес-тестування або визначення анатомії коронарних артерій за допомогою КТ-коронарної ангіографії не впливає на ефективність лікування.

Інвазивна коронарна ангіографія залишається стандартною діагностичною процедурою для остаточної оцінки причини ІМ. Частота ятрогенної коронарної дисекції збільшується під час вагітності. Так, за результатами дослідження D. Wright et al., катетеріндукована дисекція ускладнювала 2-4% вагітностей [16].

Опромінення під час вагітності

Вплив радіації на плід залежить від дози опромінення й терміну вагітності [3]. При дозах опромінення вагітної жінки 50 мГр ризик уроджених вад розвитку, розумової відсталості,

затримки внутрішньоутробного розвитку або переривання вагітності відсутній, проте дози >100 мГр безумовно є шкідливими [10].

Фармакотерапія

Терапія у вагітної з ІМ не відрізняється від лікування ГКС відповідно до рекомендацій із використання аспірину (ацетилсаліцилової кислоти), β-адреноблокаторів й антикоагулянтів [3]. Існує дуже мало даних щодо застосування більшості тромболітиків. Необхідно використовувати рекомендовані під час вагітності та годування грудьми антикоагулянти, якщо вони дійсно показані.

Що стосується антиагрегантів, то використання низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (на відміну від повної дози аспірину) є безпечним під час вагітності. Інформації щодо безпечності застосування інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів дуже мало. Клопідогрель слід призначати лише тоді, коли це суворо необхідно для лікування [3]. Дані про використання тикагрелору під час вагітності відсутні, але дослідження на тваринах показало його фетотоксичність.

Антикоагулянтном вибору є нефракціонований гепарин для внутрішньовенного введення, оскільки він зв'язується з білками крові й не проникає через плаценту, що мінімізує ризик кровотечі у плода [3]. Враховуючи особливості фармакокінетики низькомолекулярних гепаринів (НМГ) під час вагітності, при лікуванні вагітних із гострим ІМ рекомендується моніторинг рівня фактора Ха.

Хоча бівалірудин традиційно асоціюється з найнижчим ризиком кровотечі, його застосування під час вагітності є недостатньо вивченим [3]. Використання інгібіторів рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІa (категорія В, про небажані явища під час вагітності поки не повідомлялося) асоційоване з більш високим ризиком кровотечі, що особливо актуально у вагітних. Тому слід проявляти велику обережність при використанні цих агентів і враховувати за потреби проведення складного перкутанного коронарного втручання (ПКВ).

Реваскуляризація

У дослідженні [7] 45% пацієнток, яким було проведено коронарографію із приводу ІМ під час вагітності, отримали лікування за допомогою ПКВ. При цьому приблизно 6% процедур ПКВ були ускладнені ятрогенним розшаруванням. У середньому при виконанні ПКВ опромінення плода становить 3 мГр [10]. Плід має бути захищений, і за можливості слід використовувати радіальний доступ. ПКВ має певні переваги над тромболізисом [11].

Безпечність встановлення стента з медикаментозним покриттям (DES), клопідогрелю й нових антиагрегантних препаратів під час вагітності не доведена, тому краще використовувати стенти без покриття (BMS), поки не будуть отримані додаткові дані. Переваги DES за відсутності традиційних факторів ризику рестенозу у більш молодих пацієнтів невідомі.

Реваскуляризація за допомогою ПКВ неоптимальна в умовах СДКА [7]. Частота успіху ПКВ становить близько 65-70%, частота ускладненого ПКВ, що потребує встановлення декількох додаткових стентів, – близько 4%, частота рестенозу – близько 15%, а частота екстреної допомоги аортокоронарного шунтування сягає 11% [9, 12, 13]. У ряді досліджень зафіксовано високий рівень ятрогенної дисекції. Відповідно

до результатів одного з досліджень, 11 із 87 процедур були ускладнені такими дисекціями в загальній популяції [9]. Важливо розуміти причини неоптимальних результатів ПКВ у цієї групи пацієнтів. Зокрема, важко визначити істинний просвіт, технічно складно провести проводку артерії без ризику розширення розриву інтими. Крім того, існує ризик заниження розміру стента, що призводить до його неправильного розташування й пов'язаних із цим проблем, таких як тромбоз стента [11-13]. Крім того, може знадобитися кілька стентів, що перекривають один одиний, щоб покрити всю довжину розриву інтими [11-13].

Тромболізис

Кілька досліджень показали, що тромболітики не проникають у достатній кількості через плацентарний бар'єр, щоб викликати фібринолітичний ефект у плода [11]. Однак їх застосування асоційоване з рядом несприятливих материнських ризиків і може спричинити поширення розшарування коронарної артерії. Слід проявляти обережність, призначаючи тромболітики у вагітних із гострим ІМ, оскільки більшість цих випадків пов'язані із СДКА.

Пологи при ГКС

Материнська смертність при нещодавньому ІМ становить 14% під час вагінальних пологів і 23% при кесаревому розтині [1]. Вагінальні пологи супроводжуються меншою крововтратою й нижчим ризиком інфікування, натомість як кесарів розтин підвищує ризик венозного тромбозу та тромбоемболії [3]. Кесарів розтин під регіонарною анестезією показаний за наявності тяжкого серцевого захворювання, включаючи аневризму аорти ≥45 мм, гіпертензію легеневої артерії та розшарування аорти, задля уникнення тривалого гемодинамічного навантаження, пов'язаного з вагінальними пологами.

Якщо вирішено проводити пологи через природні родові шляхи, слід уникати індукції за допомогою фармакологічних засобів, таких як мізопростол і динопростон, особливо при СДКА, оскільки вони можуть збільшити ризик коронарного спазму [3]. Можна безпечно продовжувати прийом β-блокаторів, які не впливають на скоротливу діяльність матки.

Модифікований алгоритм ведення ГКС під час вагітності представлений на рисунку.

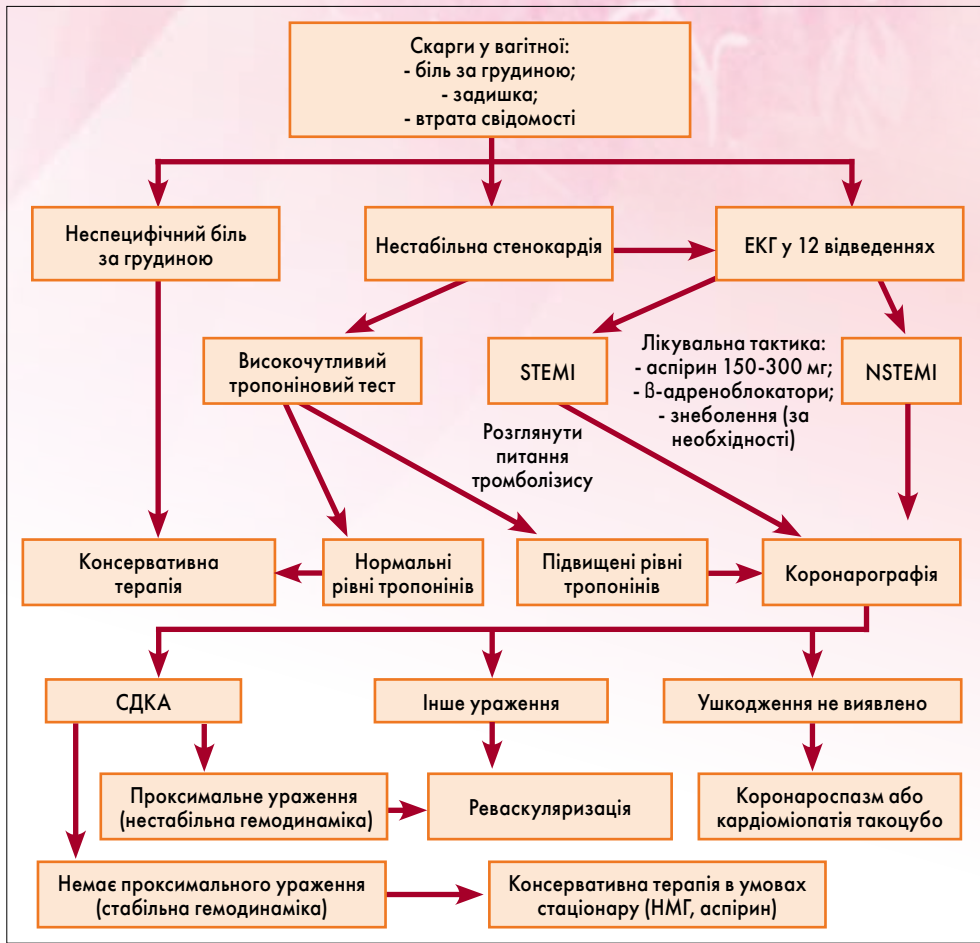


Рис. Алгоритм ведення ГКС під час вагітності

Клінічний випадок

У жінки на ранньому терміні вагітності (3-4 тижні) вперше виникли симптоми ГКС (біль за грудиною з іррадіацією у шию, ліву руку). Підтверджено гострий ІМ за допомогою позитивного тропонінового тесту, ЕКГ у 12 відведеннях, ЕхоКГ та коронарографії. З анамнезу: жінка перенесла тяжку прееклампсію під час попередньої вагітності, упродовж 6 років безперервно приймала комбіновані оральні контрацептиви, має вроджену тромбофілію високого тромбогенного ризику (носієство патологічної гомозиготи за фактором V Лейден і 20210A гена

протромбіну). За даними ЕхоКГ: фракція викиду 38%, акінез міжшлуночкової перетинки, гіпокінез передньої стінки, діастолічна дисфункція лівого шлуночка І ступеня, порушення ритму серця. Пацієнтці встановлено 4 DES-стенти з медикаментозним покриттям у ліву коронарну артерію. Пацієнтка отримувала терапію: β-адреноблокатори, тикагрелор, аспірин, тіазидні діуретики. За наполегливим бажанням жінки й з урахуванням її стану виконано переривання вагітності на терміні 7-8 тижнів.

Висновки

Встановлено, що старший вік вагітної разом із такими факторами ризику, як гіпертензивні розлади (пreeклампсія), вроджена тромбофілія високого ризику та застосування комбінованих оральних контрацептивів протягом тривалого часу, підвищують ризики виникнення серцево-судинної патології атеросклеротичного походження, а саме ішемічної хвороби серця та коронарної недостатності. Наявність тромбофілії високого ризику в разі поєднання з патологією магістральних судин та гіпертензивними розладами під час вагітності суттєво підвищує ризик виникнення тромбозу й потребує вчасного призначення антикоагулянтної терапії. ЕКГ та визначення рівня тропонінів у крові слід обов'язково виконувати у жінки, яка скаржиться на біль за грудиною. Рекомендована первинна коронарна ангіопластика як краща реперфузійна терапія при STEMI під час вагітності. Слід розглядати консервативну терапію у вагітних із NSTEMI, причиною якого є СДКА. Враховуючи вищезазначене, важливо розробити алгоритм діагностики та лікування ГКС у жінок під час вагітності та у післяпологовому періоді, щоб мінімізувати акушерські й перинатальні ускладнення.

Література

1. Kealey A.J. Coronary artery disease and myocardial infarction in pregnancy: A review of epidemiology, diagnosis, and medical and surgical management. Can J Cardiol 2010;26(6): e185-e189.
2. Siromakha S.O., Arvanytakvy S.S., Rudenko S.A., Lazorishenets V.V. (2019). Coronary insufficiency during pregnancy. Epidemiology, methods of diagnosis and treatment. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(79): 32-39. doi 10.15574/PP.2019.79.32
3. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), V. Regitz-Zagrosek, C. Blomstrom Lundqvist, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy Eur Heart J, 32 (24) (2011 Dec). — P. 147-3197.
4. European Heart Journal; 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation (2020) 00, 1-79.
5. European Heart Journal; 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation (2018) 39, 119-177.
6. James A.H., Jamison M.G., Biswas M.S. et al. (2006). Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population based study. Circulation. 113 (12): 1564-1571.
7. Elkayam U., Jalnapurkar S., Barakkat M.N. et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011 Circulation, 129 (2014). — P. 1695-1702.
8. Tweet M.S., Hayes S.N., Pitta S.R. et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection Circulation, 126 (2012).
9. Higgins 3rd G.L., Borofsky J.S., Irish C.B., Cochran T.S., Strout T.D. Spontaneous peripartum coronary artery; dissection presentation and outcome J Am Board Fam Med, 26 (2013). — P. 82-89.
10. Brent R.L. The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks Semin Oncol, 16 (1989). — P. 347-368.
11. Leonhardt G., Gaul C., Nietsch H.H., Buerke M., Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. J Thromb Thrombolysis, 21 (2006). — P. 271-276.
12. Alfonso F., Paulo M., Lennie V. et al. Long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a «conservative» therapeutic strategy JACC Cardiovasc Interv, 5 (10) (2012). — P. 1062-1070.
13. Yiannis S., Chatzizisis Y.S., Gianmoglou G.D., George D. Is left coronary system more susceptible to atherosclerosis than right? A pathophysiological insight Int J Cardiol, 116 (2007). — P. 7-13.
14. Siromakha S.O. (2017). Multydystyplinarna dopomoha vahitnym ta porodiliam z kardialnoi patolohiieiu v Ukraini. Vrachebnoe delo. 3-4 (1142): 152-157 [Сіромаха С.О. (2017). Мультидисциплінарна допомога вагітним та породіллям з кардіальною патологією в Україні. Врачебное дело. 3-4 (1142): 152-157].
15. Edupuganti M.M., Ganga V. Acute myocardial infarction in pregnancy: Current diagnosis and management approaches; Indian Heart Journal; 71 (2019) 367-374.
16. Wright D., Kenny-Scherber C., Montgomery A., Salehian O. Acute coronary syndrome in pregnancy. Clin Med Cardiol. 2009; 3: 125-131.
17. Ladner H.E., Danielsen B., Gilbert W.M. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. Obstet Gynecol. 2005 Mar; 105(3): 480-4.

Вплив дефіциту селену на несприятливий перебіг вагітності: існуючі проблеми та невирішені питання

Нещодавні дослідження змінили уявлення про роль та функції селену в організмі людини. Даний огляд має на меті узагальнити сучасні знання щодо дефіциту та надлишку селену в період вагітності, а також коротко описати існуючі проблеми та контраверсійні погляди щодо призначення селену вагітним жінкам із його дефіцитом та супутньою патологією щитоподібної залози. **Ключові слова:** селен, вагітність, трофобласт, викидень, передчасні пологи, преєклампсія, аутоімунітет щитоподібної залози.

Селен (Selenium, Se) є важливим мікроелементом, що входить до складу функціональних білків у вигляді селеноцистеїну й утворює ядро різних ферментів, які відіграють основну роль у механізмах антиоксидантного захисту, в окисно-відновній регуляції та метаболізмі гормонів щитоподібної залози. Коливання рівня селену у плазмі крові зумовлені харчовими звичками, географічними та етнічними відмінностями, а також генетичними поліморфізмами.

Як повідомлялося британськими дослідниками, концентрація селену в організмі жінок репродуктивного віку у Великій Британії є нижчою від норми. Крім того, його рівень невинно зменшується під час вагітності, що призводить до зниження активності антиоксидантних ферментів у плазмі крові та плаценті. Оскільки низький рівень селену в сироватці крові був виявлений у жінок із преєклампсією, то гіпотетично можна сказати, що низька концентрація селену в матері у ранньому гестаційному періоді є маркером передчасних пологів. Більше того, задокументовано тенденцію зниження маркерів аутоімунних процесів щитоподібної залози та частоти материнського гіпотиреозу в післяпологовому періоді після введення селену під час вагітності.

Важливим є те, що низький рівень селену у вагітних впливає на ріст плода й збільшує ризик народження дитини з малою для гестаційного віку вагою через зменшення антиоксидантного захисту плаценти, тоді як низький рівень селену у III триместрі свідчить про підвищену потребу плаценти, що є проблемою, яка потребує подальшого дослідження. Очевидно, потрібні подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження для кращого визначення ефективності та безпеки призначення селену під час вагітності з високим ризиком ускладнень, а також для вимірювання рівня селену або селенопротеїну Р – найбільш надійного показника рівня цього мікроелемента, особливо в регіонах із його нестачею в населення.

Селен у формі 21-ї протеїногенної амінокислоти – селеноцистеїну (selenocysteine, SeCys) входить до складу специфічних білків – селенопротеїнів, найважливішими з яких є [1, 2]:

- дейодинази (deiodinases, DIOs);
- глутатіонпероксидази (glutathione peroxidases, GPXs);
- тіоредоксинредуктази (thioredoxin reductases, TRXRs);
- SeCys-інсерційний білок 2 (SeCys insertion binding protein 2, SECISBP2);
- транспортний білок для селену (Se transport protein, SELENOP).

Дейодинази, регулюючи перетворення тироксину (T4) на трийодтиронін (T3) та зворотний трийодтиронін (rT3), контролюють обмін гормонів щитоподібної залози [3].

Одночасно з тим селен-залежні GPXs та TRXRs сприяють захисту щитоподібної залози за допомогою модуляції окисно-відновних процесів, зображених на рис. 1 [4].

Дефіцит селену асоціюється з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози, сепсисом, атеросклерозом, серцево-судинними захворюваннями, злоякісними новоутвореннями, когнітивним спадом, збільшенням смертності серед літніх людей та хворих, які знаходились на гемодіалізі [5, 6]. Важливо, що

низький рівень селену асоціюється із несприятливими наслідками вагітності, такими як [7–10]:

- викидні;
- дефекти нервової трубки;
- передчасні пологи;
- низька вага при народженні;
- преєклампсія;
- непереносимість глюкози;
- гестаційний діабет;
- грижа діафрагми.

Також слід зазначити, що дефіцит селену був пов'язаний із несприятливими наслідками у вагітних жінок із вірусом імунодефіциту людини та у їхніх дітей [11]. Нарешті, жінки з дефіцитом селену порівняно із жінками з нормальною його концентрацією мають приблизно у вісім разів вищий ризик розвитку передчасних пологів та народження дітей із недостатньою вагою [12].

Взаємозв'язок між рівнями селену, заліза, цинку й міді та перебігом I триместру вагітності нещодавно вивчався у польській проспективній когорті з 563 жінок [14]. Значалося, що підвищення рівня селену до 1 мг/л призводило до зменшення ризику гестаційної гіпертензії при багатоваріантній логістичній регресії на 6% ($p=0,004$), ризику затримки внутрішньоутробного розвитку – на 11% ($p=0,013$) і ризику передчасних пологів – на 7% ($p=0,061$). Таким чином, селен відіграє багатоваріантну роль під час вагітності.

Біохімія та біодоступність метаболізму селену

Хоча селен надходить із харчовими продуктами (злаки, хліб, горіхи, риба, птиця та м'ясо), його концентрація у плазмі може відрізнятися залежно від місця проживання та складу ґрунту в даній місцевості [15]. Селен надходить в організм у вигляді неорганічних селенідів або селенатів, основним джерелом яких є ґрунт, і відновлюється до селеніту, який метаболізується до селеніду (H_2Se) через селенодіглутатіон та глутатіон селеноперсульфід. Схема утворення селеніду з неорганічного селеніту та органічного селенометионіну за допомогою цистеїнінсинтази, а також подальші перетворення H_2Se до утворення селеноцистеїну (SeCys) та його вставки в біоактивні селенопротеїни представлена на рис. 2.

Цікаво, що SeCys ефективно метилується деякими рослинами, як-от: капуста (Brassica oleracea capitata), гірчиця салатна (Brassica juncea) та рамп (Allium tricoccum), що накопичують високі концентрації селену у формі селенометионіну (SeMet).

Важливо зазначити, що неорганічні й органічні форми спершу перетворюються на неорганічний H_2Se перед синтезом SeCys, що остаточно сприяє утворенню селенопротеїнів (рис. 2).

Після всмоктування SeMet із кишкового тракту амінокислота може бути включена у структуру білків замість метіоніну шляхом ацилювання метіонін-трансляційної рибонуклеїнової кислоти (Met-tPHK) [16]. SeMet поглинається й утримується ефективніше, ніж неорганічні форми. У разі недостатнього споживання органічний селен у формі SeMet є кращим порівняно з неорганічним, оскільки зв'язується з білками й утримується в організмі більш ефективно [22].

Вплив селену на плід та дитину

Найбільш важливим для пролонгування здорової вагітності є забезпечення нормально функціонуючого метаболізму, що забезпечується за рахунок збалансованого харчування, включаючи достатню кількість макро- та мікроелементів. Літературні дані свідчать про те, що субоптимальний рівень селену під час вагітності є поширеним явищем [24], а недостатнє споживання мікроелементів у період вагітності може стати причиною порушення росту та розвитку плода й призвести до несприятливого перебігу вагітності [25].

Польське популяційне дослідження, що включало 539 пар матерів і дітей, визначало кількісно рівень селену в кожному триместрі вагітності, у пологах, а також у пуповинній крові та його вплив на психомоторний розвиток дітей, що оцінювався у віці 1 і 2 роки. Рівень селену у плазмі крові знижувався протягом усієї вагітності – з $48,3 \pm 10,6$ мг/л у I триместрі до $38,4 \pm 11,8$ мг/л під час пологів. При цьому спостерігався статистично значущий позитивний зв'язок між рівнями селену у I триместрі вагітності та руховим розвитком дітей у віці 1 року, а також мовним розвитком у віці 2 років [29].

Інше дослідження хорватських науковців, що включало 205 пар матерів і дітей, було спрямоване на оцінку взаємозв'язку рівнів селену в материнській та пуповинній крові зі структурою мозочка в неонатальному періоді та розвитком нервової системи дитини у віці 18 міс [30]. Середні рівні селену в материнській та пуповинній крові становили $92,6$ та $97,0$ нг/г відповідно. Хоча спостерігалася помірна негативна кореляція ($r=-0,372$; $p=0,008$) між рівнем селену та довжиною мозочка, у групі дітей жіночої статі рівень селену в пуповинній крові позитивно корелював із шириною мозочка, виміряною за допомогою УЗД черепа. Крім того, існувала слабка, але позитивна кореляція ($r=0,176$; $p=0,029$) між рівнем селену в материнській крові та когнітивними здібностями дітей. Дане дослідження встановило кореляцію між внутрішньоутробним споживанням селену та довжиною й шириною мозочка. Дослідники припускають використання мозочка як потенційного біомаркера для виявлення несприятливих порушень внаслідок нестачі мікроелементів, особливо таких, як селен.

На відміну від цього в комбінованому дослідженні, проведеному в Бостоні та Нью-Йорку (1068 пар матерів і дітей), де вагітні жінки споживали рибні продукти в кількості 1,7 порції на тиждень і середній рівень селену становив $205,6$ нг/мл, не було отримано жодних доказів асоціації споживання риби, ртуті та селену жінками у період вагітності з вербальними або невербальними здібностями, зоровою моторною функцією, зоровою пам'яттю дітей у віці 7,7 року [31]. Дані результати були отримані за допомогою багатоваріантного лінійного регресійного аналізу з урахуванням особливостей матерів і дітей, включаючи оточуюче середовище та інтелектуальні здібності матерів.

Однак слід зазначити, що у вищезгаданому дослідженні пренатальні рівні селену були набагато вищими, ніж ті, про які повідомляли європейські дослідження й які, крім того, значно різнилися – починаючи від дуже низьких рівнів селену у Польщі до гранично низьких рівнів в Іспанії та нормальних у Хорватії. Втім збільшення концентрації селену супроводжувалося покращенням когнітивних та рухових показників у потомства. Отримані результати потрібно також оцінити з точки зору гендерної різниці та географічних особливостей регіону дослідження, з урахуванням початкового рівня селену під час вагітності.

Перетворення гормонів щитоподібної залози:

- дейодиназа 1 (DIO1)
- дейодиназа 2 (DIO2)
- дейодиназа 3 (DIO3)

Антиоксидантність:

- глутатіонпероксидаза 1 (GPX1)
- глутатіонпероксидаза 2 (GPX2)
- глутатіонпероксидаза 3 (GPX3)
- глутатіонпероксидаза 4 (GPX4)
- глутатіонпероксидаза 5 (GPX5)

Окисно-відновне регулювання:

- тіоредоксинредуктаза 1 (TRXR1)
- тіоредоксинредуктаза 2 (TRXR2)
- тіоредоксинредуктаза 3 (TRXR3)

Зберігання селену:

- селенопротеїн (SEPP)

Біосинтез селенопротеїну:

- селенофосфатсинтетаза 2

Сперматогенез:

- селенопротеїн V

Утворення білків:

- селенопротеїн I5

- селенопротеїн M

Біосинтез ліпідів:

- селенопротеїн L

Зв'язування кальцію:

- селенопротеїн N

- селенопротеїн T

Білковий комплекс:

- селенопротеїн K

- селенопротеїн S

Зв'язок:

- селенопротеїн H

- селенопротеїн W

- селенопротеїн O

Рис. 1. Селенопротеїни та їхні властивості

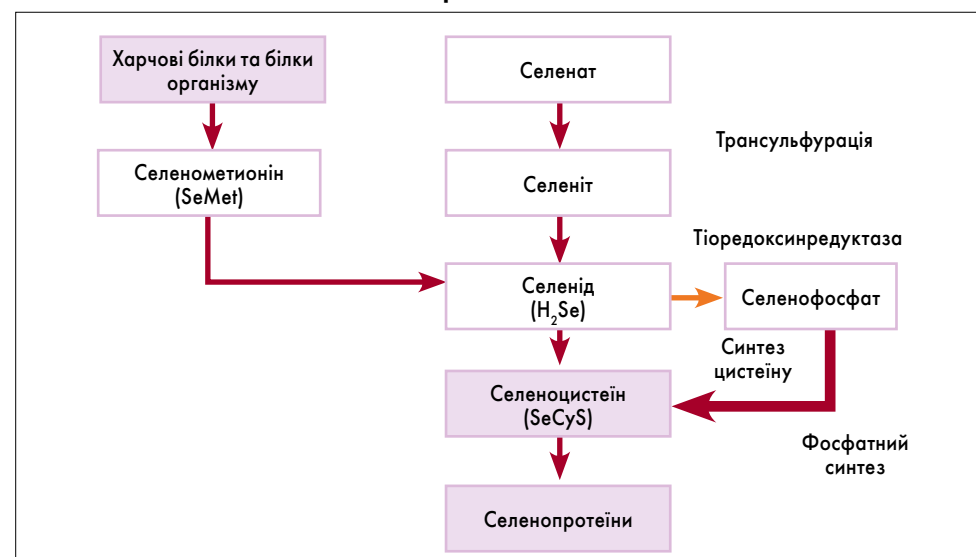


Рис. 2. Основні етапи метаболізму неорганічного та органічного селену

Вплив селену на розвиток трофобласта

Трофобласт — сукупність клітин, що утворюють зовнішній шар бластоцисти, сприяють імплантації, розвитку плаценти, обміну кисню та метаболітів між ембріоном і материнським організмом, забезпечуючи нормальний розвиток плода [32]. Нормально функціонуючий трофобласт є обов'язковою умовою для сприятливого перебігу вагітності. Слід зазначити, що трофобласт починає проникнення в ендометрій (ендоглангулярний трофобласт) вже під час імплантації, забезпечуючи живлення ембріона перед перфузією плаценти материнською кров'ю [33]. Згодом відбувається проникнення ендоденотрофобласта в маточні вени, що дозволяє протягом усього періоду вагітності виводити рідини, які надходять із плаценти, назад у материнський кровообіг. У цей момент ендоденотрофобласт проникає у спіральні артерії, забезпечуючи таким чином гемотрофічне харчування плода з II триместру вагітності [34]. З огляду на вищезазначене можна пояснити зміни, що мають місце при патологічному перебігу гестаційного процесу — починаючи від трубної вагітності й закінчуючи спонтанним абортom. Нормальний рівень селену відіграє фундаментальну роль у цьому природному процесі.

Дослідження 2017 року показало пригнічення міграційної та інвазивної здатності трофобласта з одночасним зниженням рівнів деяких селенопротеїнів, включаючи DIO2, GPX1 і селенопротеїн K (SELENOK), та підвищення рівня малондіальдегіду, індексу оксидативного стресу (OC) у разі зниження SECISBP2 [35]. Цей ефект, опосередкований інактивацією фосфоїнозитид-3-кінази активності та сигнальних шляхів позаклітинної сигнал-регульованої кінази, дає уявлення про складні механізми розвитку викидня та прееклампсії в умовах дефіциту селену.

Трофобласт у процесі з'єднання з материнськими кровоносними судинами прискорює утворення ворсинки, одночасно розширюючи їхню поверхню, що веде до посилення міжворсинчастої перфузії. Таким чином, рівень OC підвищується, викликаючи експресію білка теплового шоку (hsp60 і hsp70), що, у свою чергу, призводить до затримки розвитку плода [36]. OC, що визначає дисбаланс між утворенням вільнорадикальних форм кисню та антиоксидантним захистом, розглядається як ключовий фактор патогенезу несприятливого перебігу вагітності [37]. Антиоксидантна реакція на OC, що відбувається через регуляцію експресії генів супероксиддисмутази та гемоксигенази-1, посилює мітохондріальну активність (рис. 3) [38].

Селен, будучи кофактором GPX, який захищає клітини організму від ушкодження вільними радикалами, має важливе значення для зменшення запалення та підтримання цілісності клітинної системи, натомість як дефіцит цього мікроелемента сприяє розвитку запальних реакцій.

Вплив селену на розвиток викидня

Дефіцит селену часто спостерігався на фоні несприятливого перебігу вагітності, включаючи викидень, прееклампсію та передчасні пологи [41]. Зокрема, коли збільшення рівня OC внаслідок надмірної продукції вільнорадикальних форм кисню, який виникає під час нормального розвитку плаценти, поєднується зі зменшенням антиоксидантних мікроелементів у плаценті та материнській крові, підвищується ризик несприятливого перебігу вагітності [41].

Уельськими науковцями 2001 року було проведено новаторське дослідження за участю 40 жінок із нерезидивуючим викиднем у I триместрі, яким вимірювали рівень селену, альбуміну та загальну концентрацію протеїну [42]. Результати порівнювали із даними 40 невагітних жінок з урахуванням віку, а також із 40 вагітними, які відвідували клініку для взяття на облік у I триместрі вагітності. Відзначалося статистично значуще зниження ($p < 0,0001$) сироваткового селену у жінок із викиднем в анамнезі, що чітко вказує на біологічний зв'язок зниження рівня селену із розвитком викидня [42]. Автори також висунули гіпотезу про руйнування

та фрагментацію основ дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) у результаті низької антиоксидантної здатності, зумовленої дефіцитом селену та супутнім високим рівнем вільнорадикальних форм кисню.

У дослідженні, проведеному у Польщі 2001 року, концентрацію селену вимірювали у цільній крові та плазмі жінок, що мали викидень в анамнезі. Хоча рівні селену у цих жінок суттєво не відрізнялися від рівнів у жінок із життєздатною вагітністю у той самий період, вони були значно нижчими порівняно з контрольною групою здорових невагітних жінок такого ж віку [43].

У нещодавньому дослідженні, проведеному в Індонезії, у 46 пацієнток із спонтанними викиднями рівень селену в сироватці крові був значно нижчим, ніж у жінок із нормальною вагітністю.

Незважаючи на недостатність великих рандомізованих контрольованих досліджень, призначення селену у I триместрі вагітності, особливо у тих жінок, які проживають в ендемічних районах із низьким рівнем селену і/або мають високий ризик викидня, слід розглядати в індивідуальному порядку.

Вплив селену на розвиток прееклампсії

Гіпертонічні патології часто супроводжують вагітність, особливо наприкінці II та III триместрів, і дефіцит селену має суттєвий вплив на розвиток цих патологічних станів [46].

Прееклампсія — мультисистемний розлад, що має руйнівний вплив на організм матері та плода й є основною причиною летальності серед вагітних та приблизно 15% передчасних пологів [47]. OC виступає як головний патогенетичний фактор прееклампсії й виникає внаслідок зменшення антиоксидантних захисних шляхів, особливо за участю GPXs, що потенційно пов'язано зі зниженням рівня селену [48]. Знижений рівень GPXs може спричинити підвищене утворення токсичних пероксидів ліпідів і сприяє дисфункції ендотелію та розвитку прееклампсії.

Проте 2014 року було проведено подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 230 першовагітних жінок, які отримували селен у дозі 60 мг/добу у вигляді дріжджів або вживали плацебо на терміні вагітності 12-14 тижнів й до пологів [8]. Метою дослідження було вивчити вплив невисоких доз споживання селену вагітними з низьким його рівнем на запобігання розвитку прееклампсії. Концентрацію селену у цільній крові вимірювали на початковому етапі та через 35 тижнів, тоді як концентрацію SELENOP у плазмі крові визначали лише на 35-му тижні. Значно вищі концентрації селену в цільній крові та SELENOP у плазмі спостерігались у групі, яка отримувала селен на 35-му тижні, порівняно із групою плацебо, де обидва параметри постійно суттєво знижувалися. Слід зазначити, що розчинний у сироватці крові рецептор-1 фактора росту ендотеліального судинного фактора (sFlt1), антиангіогенний фактор, пов'язаний із ризиком розвитку прееклампсії, був знижений у групі, яка отримувала селен до 35-го тижня, порівняно із групою плацебо [8]. Таким чином, добавка селену може потенційно знизити ризик розвитку гестозу у вагітних із низьким рівнем цього мікроелемента.

У дослідженні 2018 року рівні й активність кількох ключових антиоксидантів та окисників/прооксидантів вивчали у саудівських пацієнток із рецидивуючою прееклампсією. Рівні ферментативних антиоксидантів (GPX, GSR, SOD, CAT) та неферментативних антиоксидантних мікроелементів (селен, цинк, марганець) були значно знижені, натомість як значне підвищення OC-маркерів спостерігалось у плазмі пацієнток із рецидивуючою прееклампсією порівняно зі здоровими вагітними [50]. Результати дослідження вказують на зміни OC у плацентарній тканині жінок із прееклампсією порівняно зі здоровими вагітними/невагітними особами й можуть означати, що введення селену та цинку може зрівноважити вплив OC.

Для дослідження потенційних асоціацій між поліморфізмом промотору G-105A

запального медіатора селенопротеїну S (SELENOS1) та прееклампсією проведено великий норвезький когортний генетичний аналіз. За його результатами повідомлялося, що жінки із прееклампсією в 1,34 раза частіше мали генотип GA або AA і в 1,22 раза частіше — алель генотипу A. Отже, алель A поліморфізму SELENOS1-105G>A було визначено як суттєвий фактор ризику розвитку прееклампсії [51].

Селен також негативно корелював із міддю у жінок із проведеним у II триместрі абортom, оскільки плід мав дефект нервової трубки [54]. Зниження рівня селену та міді може збільшити OC, що призводить до підвищення ризику розвитку прееклампсії. Тому можна стверджувати, що індукція та наслідки OC зумовлені не просто єдиним механізмом, а взаємодією між мікроелементами та вітамінами, а також етнічними та генетичними факторами.

В іншому дослідженні було продемонстровано, що рівні селену в найнижчому квартилі (<58 мг/л), визначені кількісно через 10-14 тижнів у 121 вагітній жінки з гіпертонічною хворобою, можуть розглядатися як фактор високого ризику ($p=0,002$) розвитку гіпертонії, спричиненої вагітністю, порівняно з найвищим квартилем (>67 мг/л) [55]. Ризик був розрахований за допомогою багатовимірного логістичного регресійного аналізу, а також з урахуванням таких факторів, як високий індекс маси тіла та куріння.

Вплив селену на передчасні пологи

Передчасні пологи, що трапляються у 5-13% вагітностей і є основною причиною перинатальної захворюваності та смертності, були пов'язані з дефіцитом селену.

Проведено голландське дослідження за участю 1197 першовагітних жінок, за якими спостерігали проспективно від терміну 12 тижнів вагітності до пологів із вимірюванням рівня селену [56]. Загалом, у 60 жінок (5,3%) мали місце передчасні пологи, у 21 — передчасний розрив плодових оболонок,

тоді як у 13 — прееклампсія. Концентрація селену у сироватці крові на терміні 12 тижнів вагітності була значно нижчою серед жінок із передчасними пологами порівняно з тими, які народили у строк. Жінки були згруповані за квартилями концентрацій селену у сироватці крові на 12-му тижні вагітності. Вагітні з найнижчим квартилем селену у сироватці мали подвійний ризик передчасних пологів порівняно з тими, рівень селену в яких знаходився у верхніх трьох квартилях. Однак низькі рівні селену наприкінці I триместру, хоча й були пов'язані з передчасними пологами, не залежали від виникнення прееклампсії [56]. Останні результати досліджень вказують на етіологічний взаємозв'язок між низькими концентраціями селену та несприятливим перебігом вагітності, особливо протягом I триместру — зокрема, високим ризиком як передчасних пологів, так і прееклампсії.

Метою проспективного когортного дослідження за участю 750 жінок із одноплідною вагітністю, за якими спостерігали протягом 10-14-го тижнів, було дослідити, чи може рівень селену у сироватці материнської крові на ранніх термінах вагітності вказувати на ризики народження малого для гестаційного терміну плода [59]. Концентрація селену була нижчою в матерів у групі малого для гестаційного терміну плода порівняно із групою, де вага немовлят відповідала гестаційному віку (59,60 мг/л проти 62,54 мг/л, $p=0,020$). Разом із тим жінки у найнижчому квартилі селену (<56,60 мг/л) мали приблизно втричі більший ризик пологів із малим для гестаційного терміну плодом порівняно із жінками у вищих квартилях (відношення шансів [ВШ] 3,02; $p=0,019$). Отже, хоч результати дослідження потребують підтвердження, вони вказують на те, що рівні селену в сироватці материнської крові на ранніх термінах вагітності можуть бути маркером ризику народження малого для гестаційного терміну плода.

Продовження на стор. 24.

ЙоСен®

ЙОД І СЕЛЕН

ДЛЯ ВАГІТНИХ ТА МАТЕРІВ, ЩО ГОДУЮТЬ ГРУДДЮ

I

200 мкг

Se

30 мкг

- Підтримка нормального розумового та фізичного розвитку плоду*
- Зниження ризику післяпологових порушень роботи ЩЗ*
- Зниження ризику АІТ і післяпологових порушень роботи ЩЗ*
- Зниження ризику прееклампсії вагітних*

Інформація для спеціалістів. Добавка дієтична
*А. Ю. Лиманська, Ю. В. Давидова. Поєднаний дефіцит йоду і селену та його вплив на перебіг вагітності / Перинатологія і педіатрія. - 2016. - № 2
Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА КІІВ» (Україна)
Ознайомитися з інструкцією можна на сайті www.omnifarma.com.ua

OMNIFARMA

L.H. Duntas, клініка «Evgenidio», відділ ендокринології, метаболізму та діабету, відділ щитоподібної залози, Афіський національний університет

Вплив дефіциту селену на несприятливий перебіг вагітності: існуючі проблеми та невирішені питання

Продовження. Початок на стор. 22.

Таблиця. Спостереження та подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження, що показують вплив селену на плід, преєклампсію та аутоімунітет щитоподібної залози під час вагітності				
Автор	Кількість учасників	Дизайн дослідження	Результат	Посилання
Вплив селену на плід				
Polanska K., 2017	539 пар «мати – дитина»	Спостереження	Протягом I триместру рівень селену асоціювався з мовними та моторними навичками дитини ($\beta=0,18$, $p=0,03$ та $\beta=0,25$, $p=0,005$ відповідно) у віці 1 року	[24]
Amoros R., 2018	650 пар «мати – дитина»	Спостереження	Перевернуті U-подібні співвідношення між концентраціями селену та показниками психічного й психомоторного розвитку становили: β (95% довірчий інтервал [ДИ]) = $-0,13$ ($-0,29$, $0,03$) та β (95% ДИ) = $-0,08$ ($-0,24$, $0,07$) відповідно	[28]
Вплив селену на розвиток преєклампсії				
Rayman M.P., 2014	230 вагітних жінок	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження Se 60 мкг/день та плацебо на терміні від 12-14 тижнів до пологів	Рецептор-1 розчинного судинного ендотеліального фактора росту (sFlt-1) знизився як маркер ризику преєклампсії	[8]
Вплив селену на аутоімунітет під час вагітності				
Mao J.J., 2016	230 вагітних жінок	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження Se 200 мкг/день або плацебо до пологів	У групі ThyAB+ (позитивні антитіла до щитоподібної залози) рівень ТТГ зменшився ($p=0,050$) порівняно із плацебо. У групі ThyAB- (негативні антитіла до щитоподібної залози) рівень ТТГ збільшився, а рівень вільного T4 – значно зменшився під час гестації ($p<0,001$)	[67]
Negro R., 2007	2143 еутиреодні вагітні жінки	Проспективне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження	Післяпологовий та перманентний гіпотиреоз були нижчими у жінок, які отримували SeMet 200 мкг/день (28,6% проти 48,6%, $p<0,01$ та 11,7% проти 20,3%, $p<0,01$ відповідно)	[64]
Mantovani G., 2019	45 вагітних жінок (дослідження SERENA)	Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження	Сприятливий ефект лікування SeMet на титр ThyAB (антитіла до щитоподібної залози) порівняно із плацебо (TgAb 151,03 $\pm$ 182,9, $p<0,001$; TPOAb 441,28 $\pm$ 512,18, $p<0,001$) та післяпологовий TgAb 19,86 (11,59-52,60), $p<0,01$; TPOAb 255,00 (79,00-292,00), $p<0,01$	[65]

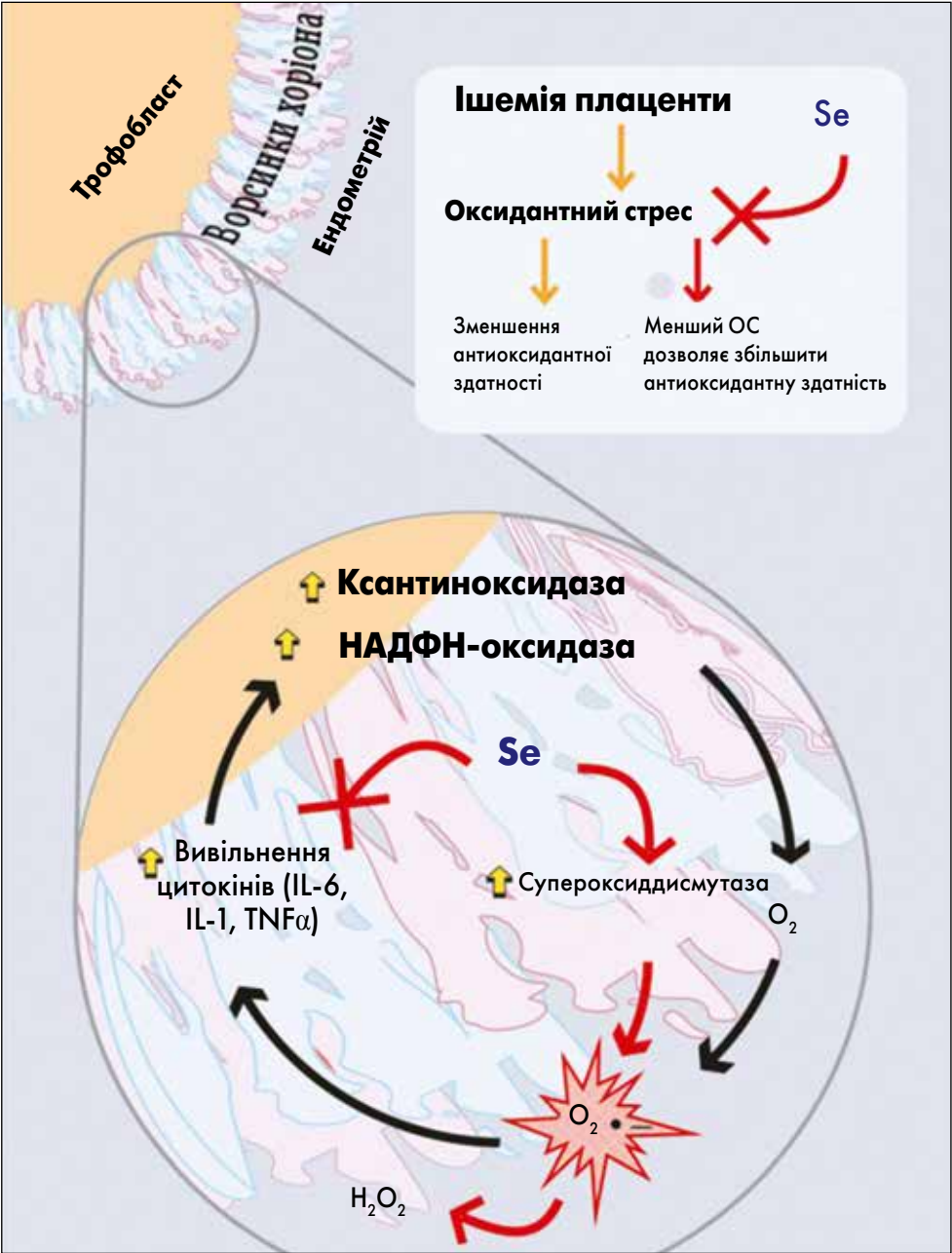


Рис. 3. Антиоксидантна реакція на ОС

Вплив селену на аутоімунітет щитоподібної залози під час вагітності

Три стадії синтезу гормонів щитоподібної залози, тобто окиснення йодиду, йодування залишків тирозину в молекулі тиреоглобуліну (thyroglobulin, Tg) та окисне зв'язування йодованих залишків тирозину з утворенням Tg-зв'язаного гормону щитоподібної залози, каталізуються ферментом тиреоїдної пероксидази (thyroid peroxidase, TPO), що знаходиться в апікальній мембрані тироциту, утворюючи пероксид водню (H_2O_2) як субстрат [61, 62]. H_2O_2 продукується у високих концентраціях нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатом (NADPH), залежним від флавопротеїдів, тиреоїдної подвійної оксидази (dual oxidases, DUOX) 1 і 2, та забезпечує еквіваленти окисників для активності TPO [63]. Щитоподібна залоза постійно зазнає змінних концентрацій радикальних форм кисню, похідних H_2O_2 , які, швидше за все, виникають як побічні продукти вищезазначених процесів. H_2O_2 може легко диспергуватися в цитоплазмі та ядрі, що призводить до аномального окиснення, йодування білків і ліпідів, одночасно викликаючи апоптоз та ушкодження ДНК [63].

У цьому контексті, згідно з даними італійського дослідження, призначення селену під час вагітності у пацієток із аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) призводить до значного зниження антитіл до пероксидази щитоподібної залози (thyroid peroxidase antibodies, TPOAb) і запобігає виникненню післяпологового гіпотиреозу [64]. Однак не було помічено більш вираженого ефекту після додавання селену порівняно із групою плацебо у відновленні концентрації TPOAb або переважанні останніх під час вагітності. У жінок із позитивним показником TPOAb на початковому етапі було відзначено тенденцію до зниження рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (Т4), тоді як на 35-му тижні їх концентрації були нижчими, ніж у групі плацебо ($p=0,050$ та $p=0,029$ відповідно).

Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження SERENA, організоване Групою молодих італійських ендокринологів (Young Italian Endocrinologists Group, EnGioI) Італійського товариства ендокринологів, мало на меті оцінити вплив додавання селену на АІТ під час вагітності та після пологів [65]. У пацієток, які отримували SeMet у дозі 83 мкг/добу, спостерігалось значне зниження титру TPOAb (TPOAb 255,00 МО/мл (79,00-292,00); $p<0,01$) та тиреоглобулінових антитіл (TgAb) (після пологів: TgAb 20 МО/мл (11,59-52,60), $p<0,01$), тоді як у групі плацебо повідомлялося про відновлення титру антитіл. Дані результати підтвердили дослідження R. Negro [64], продемонструвавши безпечність та ефективність додавання селену в дозі 83 мкг/день під час вагітності та у післяпологовому періоді при зменшенні титрів аутоантитіл, тоді як жодного впливу на гормони щитоподібної залози виявлено не було. Розгорнуті результати дослідження представлені у таблиці.

Отже, значний дефіцит селену, який розвивався незалежно від ступеня тяжкості АІТ у значної частини вагітних жінок (28,6% при АІТ проти 35,5% у здорового населення) може розглядатися як додатковий фактор ризику розвитку ускладнень під час вагітності.

Вторинний аналіз селену у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні «Інтервенція вагітності» (PRegnancy INtervention, SPRINT) за участю 230 жінок з одноплідною вагітністю на 12-му тижні гестації представляє особливий інтерес [67]. Жінок рандомізували до низького рівня селену (60 мкг/день) або плацебо до пологів. Статистично значущих змін титрів TPOAb або TgAb не було виявлено, тоді як рівень ТТГ підвищувався, а Т4 – знижувався у жінок із негативними антитілами до щитоподібної залози впродовж гестації ($p<0,001$). У жінок із позитивним TPOAb і/або TgAb рівень ТТГ знижувався й був нижчим, ніж у групі плацебо ($p=0,050$). Результати дозволяють припустити, що введення малих доз селену жінкам із низьким та середнім ступенем дефіциту йоду не впливає на показники АІТ, але, як правило, покращує функцію щитоподібної залози у таких жінок.

Таким чином, дефіцит селену під час вагітності був пов'язаний із низькою несприятливих наслідків для плода й матері та збільшенням біомаркерів ОС. Попри надійні докази того, що додавання селену зменшує прояви ускладнень вагітності й ризик розвитку ускладнень АІТ та запобігає гіпотиреозу в післяпологовому періоді, відсутність натепер чітких граничних рівнів для прийому селену зумовлює відмову від його призначення при отологічних станах через ризик передозування [68].

Висновки

Даний огляд заснований на низці досліджень, які наголошують на важливості підтримання належного рівня селену під час вагітності. Це особливо стосується вагітностей групи ризику, оскільки численні докази вказують на те, що дефіцит селену може спричинити викидень, преєклампсію, відставання внутрішньоутробного росту плода та передчасні пологи. Крім того, неадекватний рівень селену може прискорити плацентарний ОС і негативно впливати на життєздатність трофобласта під впливом гіпоксії. Вагітні жінки з АІТ у поєднанні з низькою концентрацією селену мають підвищений ризик несприятливого перебігу вагітності та післяпологового гіпотиреозу, тому потребують постійного контролю АІТ.

Таким чином, для досягнення оптимального результату вагітності лікар має індивідуально підходити до призначення селену відповідно до норм збалансованого харчування, включаючи необхідний рівень мікроелементів, особливо коли це стосується вагітностей із високим ризиком.

Підготувала Вероніка Яремчук

За матеріалами Duntas L.H. Selenium and at-risk pregnancy: challenges and controversies. Thyroid Res. 2020;13:16.

О.В. Грищенко, д. мед. н., завідувач кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти

Інноваційні підходи в лікуванні анемії: переваги та недоліки різних форм заліза

За матеріалами конференції

Під час проведення 11 грудня фахової школи «Жіноче здоров'я від А до Я у рамках професійного розвитку лікарів акушерів-гінекологів» з-поміж інших актуальних питань розглядалася проблема залізодефіциту. У доповіді «Інноваційні підходи в лікуванні анемії» завідувач кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук Ольга Валентинівна Грищенко висвітлила особливості застосування сучасних формул заліза та їхні відмінності.
Ключові слова: лікування анемії, залізодефіцитна анемія, форми заліза, хелат бісгліцинату заліза.



На сьогодні дефіцит заліза є найбільш поширеним наслідком розладів харчування у світі. Два мільярди людей – близько 30% дорослого населення та 43% дітей віком 6-9 міс – страждають на залізодефіцитну анемію. Навіть латентний дефіцит заліза знижує інтелектуальний розвиток у дітей раннього віку, тоді як явна залізодефіцитна анемія (ЗДА) пов'язана з підвищеним ризиком серйозної захворюваності, порушенням моторного та психічного розвитку дітей, зниженням працездатності дорослих, із несприятливим перебігом вагітності та порушеннями імунітету. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, вищезазначені фактори вказують на те, що за економічними наслідками ЗДА є одним із найдорожчих захворювань у світі.

У людському організмі залізо виконує свої надважливі функції: воно є основним компонентом переносників кисню – гемоглобіну та міоглобіну, відіграє істотну роль у забезпеченні клітин енергією, як складова деяких ферментів сприяє здійсненню основних метаболічних процесів, є необхідним чинником нормальної роботи мозку та імунної системи.

Оскільки людина отримує залізо із продуктів харчування, важливо розуміти, які з них найкраще задовольнятимуть потреби організму. Залізо, що міститься у продуктах харчування, є двох видів:

- гемове (входить до складу гему – м'ясо, свійська птиця, риба);
- негемове (овочі, фрукти, злаки).

Збалансований раціон забезпечує надходження приблизно 10-20 мг заліза на добу, проте всмоктується із них лише 10%, тобто 1-2 мг. Гемове залізо засвоюється значно краще (17-22%), ніж негемове (1-7%). Примітним є той факт, що засвоєння заліза із грудного молока відбувається завдяки цілому комплексу спеціальних природних механізмів і сягає 38-49%.

До речовин, що сприяють всмоктуванню заліза, належать аскорбінова, яблучна, лимонна кислоти, амінокислоти, мікроелементи-синергісти, шлунковий сік та соляна кислота. Натомість існує чимало таких, що перешкоджають засвоєнню заліза: етилендіамінтетраацетатна кислота, таніни, карбонати, оксалати, фосфати, циклічні антибіотики, солі кальцію, міді, антацидні препарати.

Ключову роль у підтриманні нормального рівня заліза відіграє феритин – сполука, яку утворюють залізо та білок апоферитин, що зв'язує іони елемента, нейтралізує його токсичні властивості, підвищує розчинність та сприяє засвоєнню в організмі. Недостатній рівень феритину часто призводить до розвитку ЗДА з усіма негативними наслідками. Проте у теперішній час пандемії дослідження виявили, що надмірно високий рівень феритину може асоціюватися із тяжким протіканням COVID-19, пов'язаним із ускладненнями.

Доповідач зауважила, що лікарю дуже важливо вміти диференціювати різні патогенетичні варіанти анемії (ЗДА, сидероахрестична, B_{12} - та фолієводефіцитна, гемолітична, пов'язана з кістково-мозковою недостатністю, зі зменшенням маси циркулюючих еритроцитів, з поєднаними механізмами тощо), а також підібрати в кожному окремому випадку оптимальний варіант лікування.

Головними вимогами до препаратів заліза для внутрішнього застосування мають бути:

- висока терапевтична ефективність;

- наявність різних лікарських форм;
- відсутність взаємодії з їжею або ліками;
- широкий діапазон безпеки з мінімальним ризиком випадкового передозування;
- переносимість із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

І саме механізм всмоктування Fe (II) і Fe (III) часто відіграє ключову роль при виборі препарату. Чому так відбувається? Препарати Fe (II) зазвичай мають хорошу біодоступність (від 10 до 15%), натомість як біодоступність препаратів Fe (III) у 3-4 рази нижча. Оскільки тривалентне залізо має надзвичайно погану розчинність у лужних середовищах, перш ніж воно адсорбується у дванадцятипалій кишці, Fe (III) має перетворитися в організмі на Fe (II).

Дослідження кількох груп ризику з анемії, включаючи дітей, вагітних жінок і літніх людей, продемонстрували, що ефективність комплексу тривалентного заліза поступається солям Fe (II).

Автор доповіді наголосила, що не слід забувати про небажані побічні ефекти препаратів заліза, як-от:

- погана переносимість через прояви токсичності для ШКТ – більш ніж у третини пацієнтів із ЗДА спостерігається абсолютна непереносимість препаратів заліза неорганічного походження;
- нудота, блювання, закрепи;
- низький комплаєнс (>30-35% дітей та вагітних жінок, які почали лікування, невдовзі припиняють його);

- виражений металевий присмак;
- фарбування емалі зубів і ясен, іноді стійке;
- можливе передозування внаслідок пасивного, неконтрольованого самим організмом всмоктування речовин із низькою молекулярною масою;
- взаємодія з їжею, яка впливає на всмоктування сольових препаратів заліза.

Тож чітке дотримання курсу лікування є важливим моментом зі сторони пацієнта.

Проблема дефіциту заліза та виникнення ЗДА часто супроводжує вагітність. Це відбувається через недостатнє надходження заліза із продуктами харчування в поєднанні з підвищеною потребою в ньому, що викликана ростом плода.

У 2018 році в Києві провідні експерти міжнародного круглого столу затвердили рекомендації щодо саплементації залізом дієтичного раціону всіх вагітних. Засіб, що проявив високу ефективність при лікуванні ЗДА у вагітних із групи високого ризику та добру переносимість, містив формулу нового покоління – хелат бісгліцинату заліза (iron bisglycinate chelate, FeBC). «Хелатний» означає, що іони заліза зв'язуються із двома молекулами амінокислоти гліцину. Завдяки цим двом молекулам залізо не подразнює слизову оболонку й не викликає нудоти, яка і так є однією з найчастіших скарг у вагітних. Відсутність побічної дії покращує комплаєнс та, відповідно, результати лікування.

Хімічна структура FeBC дозволяє проходити залізу через травну систему без руйнування, а амінокислота, з якою воно зв'язується, допомагає більш ефективному його поглинанню. Дві молекули гліцину міцно зв'язують Fe (II) і захищають його від гідролізу. Завдяки цьому FeBC транзитом проходить через шлунок й у незмінному вигляді потрапляє у клітини кишечника, через які легко всмоктується. І тільки після цього за участю цитоплазматичних ферментів клітин кишечника відбувається вивільнення заліза й надходження його у кров.

Висока біодоступність бісгліцинату заліза також пояснюється зв'язуванням із рецепторами двох типів. Перший тип рецепторів – DMT-1 – призначений для солей заліза, ці рецептори знаходяться у дванадцятипалій кишці. Другий тип – PEPT-1 – призначений для зв'язування

пептидів. Ці рецептори розташовані по всій верхній тонкій кишці. Завдяки наявності у складі амінокислоти гліцину хелат бісгліцинат заліза зв'язується і з цим типом рецепторів.

У 1999 році Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) присвоїло FeBC статус GRAS (Generally Recognized as safe) – сполуки, що вважається безпечною.

На українському ринку представлені залізо-вмісні комплекси компанії «Юніверс Фарм» – Феррочель® та Феррочель® Форте, що містять органічну (хелатну) форму FeBC, так зване «м'яке залізо». Воно є своєрідним прототипом гемоглобіну людини, тому легко проходить через клітинні мембрани й викликається у метаболічні процеси. Головною перевагою FeBC є краща переносимість. Даний засіб не викликає нудоти, що особливо важливо для вагітних жінок, які часто страждають від токсикозу. Призначення продукту, який завідомо буде мати менше побічних ефектів і краще переноситиметься вагітними, є гарантією вищої прихильності до терапії та кращого відновлення рівня заліза. Додаткові переваги FeBC – відсутність присмаку металу та забарвлення емалі зубів.

Стабільність комплексу, зумовлена молекулами гліцину, запобігає взаємодії не лише з компонентами їжі, а й з іншими лікарськими засобами. У своєму складі Феррочель® містить активний фолат 4-го покоління (необхідний для нормального дозрівання мегалобластів й утворення нормобластів), вітамін С (сприяє кращому всмоктуванню, стимулює процеси кровотворення) та вітамін B_{12} (бере участь у синтезі пуринів та піримідинів, нуклеїнових кислот, необхідних для еритропоєзу). Це є додатковою перевагою при застосуванні продукту на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності.

Стан латентного залізодефіциту піддається корекції за допомогою комплексу Феррочель®, натомість як рівень гемоглобіну (Hb) <110 г/л є показанням для застосування Феррочель® Форте.

У вагітних жінок терапією першої лінії при неускладненій ЗДА є пероральні форми заліза у низьких та середніх дозах. Крім того, 40-85% вагітних страждають від раніше наявних захворювань ШКТ, включаючи гастроєзофагеальний рефлюкс, виразкову хворобу, закрепи, печію тощо. За такої ситуації важлива корекція рівня заліза в організмі низькодозованими засобами.

Рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження (2017) за участю 187 вагітних жінок, в якому порівнювали ефективність і переносимість FeBC (27 мг) та сульфату заліза (100 мг), які призначалися при ЗДА під час вагітності, виявило підвищення рівня Hb до 89,2% у групі жінок, які приймали FeBC, проти 71,3% у групі сульфату заліза. Крім того, в останній спостерігалася більша частота побічних ефектів. При застосуванні вагітними жінками у II триместрі FeBC нудота зустрічалася рідше у 2,5 рази порівняно з іншою групою. Попередні дослідження також підтвердили кращу переносимість заліза, зв'язаного з амінокислотами, порівняно із традиційними солями заліза.

Отже, хелатні форми бісгліцинату заліза (Феррочель®, Феррочель® Форте) слід призначати:

- при проведенні прегравідарної підготовки (у разі доведеного залізодефіциту);
- жінкам, які погано переносять традиційні препарати заліза;
- жінкам з анемічними станами, що викликані соматичною патологією;
- жінкам, які страждають на часті анормальні маткові кровотечі;
- жінкам із тяжкими інфекційними захворюваннями, що призвели до розвитку анемічного стану.

Незважаючи на широкий вибір залізовмісних комплексів для лікування ЗДА супутні побічні ефекти істотно впливають на комплаєнс анти-анемічної терапії. Саме тому бісгліцинат заліза зарекомендував себе як ефективний засіб, що має більш сприятливий профіль безпеки.

Підготувала **Наталія Довбенко**



SMART*-ПОПОВНЕННЯ ЗАПАСІВ ЗАЛІЗА**

Феррочель®
UNIVERSE

Склад на 1 капсулу ФЕРРОЧЕЛЬ®

Бісгліцинат Fe - 75 мг
еквівалентно вмісту 15 мг чистого Fe

глюкозамінова сіль (6S)-5-МТГФ
еквівалентно 50 мкг фолієвої кислоти
Вітамін С - 60 мг
Вітамін B_{12} - 1 мкг

Феррочель® ФОРТЕ
UNIVERSE

Склад на 1 капсулу ФЕРРОЧЕЛЬ® ФОРТЕ

Бісгліцинат Fe - 150 мг
еквівалентно вмісту 30 мг чистого Fe

глюкозамінова сіль (6S)-5-МТГФ
еквівалентно 50 мкг фолієвої кислоти
Вітамін С - 60 мг
Вітамін B_{12} - 1 мкг

Рекомендації щодо вживання: до раціону харчування як додаткове джерело мінералу Fe (залізо) та вітамінів С, B_{12} та фолієвої кислоти* (у вигляді активної форми фолату) при різних залізодефіцитних станах:

- підвищена потреба в залізі (вагітність, лактація, період активного росту);
- при значних і тривалих крововтратах у жінок та у дівчат-підлітків під час менструального циклу;
- латентний дефіцит заліза в організмі, пов'язаний із надмірними хронічними втратами заліза: кровотечі (включаючи маткові), постійне донорство крові;
- сидеропенія і залізодефіцитна анемія різної етіології;
- хронічна постгеморагічна анемія;

* <https://www.researchgate.net/publication/325449133>, Efficacy of ferrous bis-glycinate versus ferrous glycine sulfate in the treatment of iron deficiency anemia with pregnancy: a randomized double-blind clinical trial DO - 10.1080/14767058.2018.1482871 - The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians

** Зображення упаковки є схематичним і може відрізнятися від наявних в продажу.

*** Smart-смайт

Додатки дієтичні. Не є лікарськими засобами. Для отримання більш детальної інформації про дієтичні добавки дивіться інструкцію щодо застосування. Перед прийомом продуктів проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати у недоступному для дітей місці. Феррочель®: ТУ У 10.8 - 3662878 - 017 : 2019. Висновок ДСЕС МОЗ України № 12.2 - 18 - 2/19772 від 05.09.2019 р. Феррочель® форте: ТУ У 10.8 - 3662878 - 017 : 2019. Висновок ДСЕС МОЗ України № 12.2 - 18 - 2/19772 від 05.09.2019 р. Виробник: ТОВ «Юніверс Фарм», Україна, 61001, м. Харків, провулок Пушкінський, буд. 7. На замовлення: ТОВ «Юніверс Фарм», Україна, 61001, м. Київ, вул. Нибережко-Лугова, буд. 29, тел. +38 (044) 224-51-82. Адреса потужностей виробництва: Харківська обл., Харківський район, с. Вільнянка, вул. Студентська 13 «А». Тарифікація даних згідно з тарифами Вашого оператора.

ОБЕРЕЖНО! КАНДИДОЗ НА СВОБОДІ

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

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



Але надія є!

**На допомогу всім постраждалим жінкам поспішає
Екобіол — комплекс, що сприяє знищенню осередку
кандидозу у кишечнику.**

Вульвовагінальний кандидоз: існуючі стандарти та сучасні рекомендації

Вульвовагінальний кандидоз (ВВК) – інфекційне запальне захворювання слизової оболонки статевих органів жінки, спричинене грибами роду *Candida*. За частотою поширення ВВК посідає друге місце серед інфекційних захворювань жіночих статевих органів після бактеріального вагінозу і є однією з найчастіших причин звернень до лікаря. Нормативи надання медичної допомоги при цій нозології представлені у відповідному розділі Наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» № 417 від 15.07.2011. Сучасні терапевтичні схеми лікування відповідно до існуючих доказових даних та з огляду на зростаючу стійкість до антикандидозних препаратів висвітлені у гайдлайні Британської асоціації з питань сексуального здоров'я та ВІЛ.

Ключові слова: вульвіт, вульвовагініт, азоли, *C. albicans*, non-*C. albicans*.

НОРМАТИВИ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЖІНОЧОМУ НАСЕЛЕННЮ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ» В УМОВАХ АМБУЛАТОРНО-ПОЛІКЛІНІЧНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ ВІДПОВІДНО ДО НАКАЗУ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ № 417 ВІД 15.07.2011



На ВВК страждають, як правило, жінки репродуктивного віку, рідше він спостерігається в пубертаті, пери- та постменопаузі. Нормативи надання медичної допомоги хворим на ВВК, а саме кодування згідно МКХ-10, перелік необхідних діагностично-лікувальних заходів, критерії ефективності та інше визначено Наказом МОЗ України «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» № 417 від 15.07.2011, розділ «Запальні процеси жіночих статевих органів та захворювання, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ)», підрозділи «Інше запалення піхви та вульви» та «Кандидоз».

ІНШЕ ЗАПАЛЕННЯ ПІХВИ ТА ВУЛЬВИ						
Нозологічна форма	Шифр МКХ-10	Діагностичні заходи	Лікувальні заходи	Показання до госпіталізації	Критерії ефективності	Тривалість диспансерного нагляду та критерії зняття з обліку
Гострий вагініт. Вагініт без додаткових вказівок (БДВ). Вульвовагініт - БДВ - гострий.	№ 76.0	1. Відповідно до рубрик Г та І. 2. Аналіз калу на яйця гельмінтів.	1. Загальне та місцеве етіотропне лікування. 2. Нормалізація біоценозу піхви.	Порушення працездатності у зв'язку з вираженим набряком вульви та больовим синдромом.	1. Відсутність клінічних проявів. 2. Відсутність патологічних змін при бактеріологічному дослідженні. 3. Нормалізація біоценозу піхви.	1. 6 місяців. 2. Відсутність патологічних змін при бактеріологічному дослідженні протягом трьох менструальних циклів. 3. Відсутність рецидиву протягом трьох місяців. 4. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості.
Підгострий та хронічний вагініт. Вульвовагініт - хронічний - підгострий.	№ 76.1	1. Відповідно до рубрик Г та І. 2. Аналіз калу на гельмінти.				1. 6 місяців. 2. Відсутність патологічних змін при бактеріологічному дослідженні протягом трьох менструальних циклів. 3. Відсутність рецидиву протягом трьох місяців. 4. Нез'явлення на огляд протягом 6 місяців за умови попередньої поінформованості.
Гострий вульвіт. Вульвіт БДВ.	№ 76.2					
Підгострий та хронічний вульвіт.	№ 76.3					
КАНДИДОЗ						
Кандидоз вульви і вагіни. Кандидозний вульвовагініт. Моніліазний вульвовагініт. Вагінальна пліснявка.	В 37.3	1. Відповідно до рубрик Г та І.	1. Протикандидозна терапія відповідно до існуючих схем (місцева та загальна). 2. Відновлення біоценозу піхви та кишечника.	Системний кандидоз	1. Відсутність клінічних проявів. 2. Нормалізація біоценозу піхви.	1. Один рік. 2. Мікробіологічний контроль вилікованості протягом трьох менструальних циклів. 3. Нез'явлення на огляд протягом 1 року за умови попередньої поінформованості.

ЗАГАЛЬНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ З ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (РУБРИКА Г)

- 1. Анамнез.
- 2. Загальне фізикальне обстеження.
- 3. Клінічне обстеження молочних залоз.
- 4. Огляд шийки матки і піхви у дзеркалах.
- 5. Кольпоскопія.
- 6. Бімануальне гінекологічне обстеження.
- 7. УЗД органів малого таза.
- 8. Онкоцитологічне дослідження мазків із шийки матки.
- 9. Дослідження крові на сифіліс; ВІЛ (за інформованої згоди).

СТАНДАРТНЕ ОБСТЕЖЕННЯ НА ІПСШ (рубрика І)

- 1. Визначення рН вмісту піхви.
- 2. Проба з 10% розчином КОН («амінотест»).
- 3. Бактеріоскопічне дослідження мазків з уретри, цервікального каналу, прямої кишки на трихомонади, гонококи, кандиди.
- 4. Визначення антигенів HSV, хламідій, папіломавірусу у зішкрябному матеріалі з цервікального каналу або уретри методом ПЛР.

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК З ВУЛЬВОВАГІНАЛЬНИМ КАНДИДОЗОМ ВІДПОВІДНО ДО РЕКОМЕНДАЦІЙ БРИТАНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ З ПИТАНЬ СЕКСУАЛЬНОГО ЗДОРОВ'Я ТА ВІЛ 2019



Діагностика

ВВК – це клінічний діагноз, що ґрунтується на наявності типових клінічних проявів із лабораторним підтвердженням *Candida spp.* у мазку з піхви.

Для підтвердження діагнозу гострого ВВК у жінок із типовими клінічними симптомами, що звернулися до спеціалізованих відділень надання допомоги хворим з інфекціями, що передаються статевим шляхом, необхідно провести рутинну мікроскопію (рівень доказовості та сила рекомендацій 1В) (схема).

Діагноз рецидивуючого ВВК встановлюють за наявності чотирьох або більше симптомних епізодів захворювання протягом 12 міс; принаймні два з цих епізодів мають бути підтверджені мікроскопічним або культуральним методом, при цьому за результатами одного з аналізів має ідентифікуватися позитивна культура *Candida spp.* із помірним або вираженим ростом (1С).

Мікроскопічний метод

Необхідно брати високий мазок із піхви для мікроскопії зафарбованого за Грамом препарату та/або фазово-контрастної мікроскопії вологого препарату.

Наявність бластоспор, псевдофілів і нейтрофілів свідчить про інфекцію, спричинену штамми *Candida*. Наявність лише бластоспор і нейтрофілів може вказувати на інфекцію, спричинену *C. glabrata*. Наявність нейтрофілів у мазках із піхви є ознакою запального процесу, тобто наявності інфекційної патології, причиною якої може бути не лише *Candida*. Відсутність нейтрофілів за наявності *Candida* може свідчити на користь носійства.

Гострий ВВК

Перший або одиночний ізольований епізод ВВК.

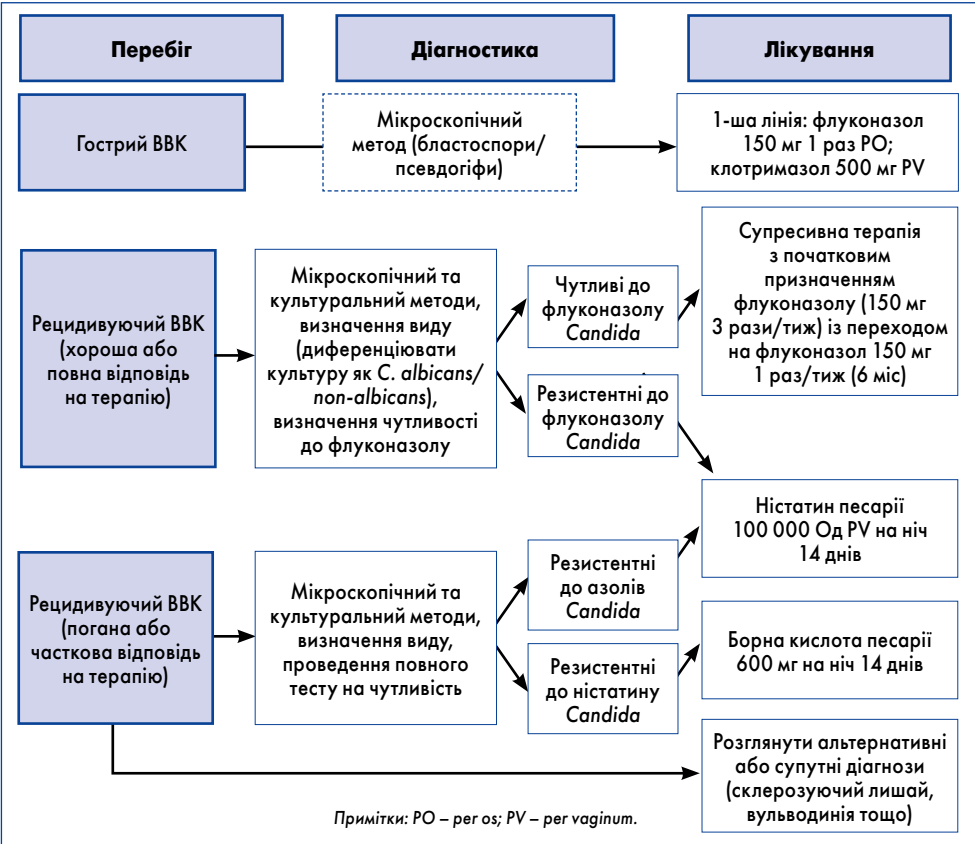
У пацієнток зазвичай присутні клінічні ознаки та симптоми гострого вульвовагініту, а *Candida spp.* можна виявити за допомогою мікроскопічного та/або культурального методів дослідження.

Рецидивуючий ВВК

Щонайменше чотири епізоди за 12 міс. Принаймні два з них мають бути підтверджені мікроскопічним або культуральним методом, один із них повинен мати позитивну культуру з помірним або вираженим ростом *Candida spp.*

Пацієнток із рецидивуючим ВВК поділяють на дві групи залежно від реакції на терапію, що має значення для подальшої діагностики та лікування:

- хороша або повна відповідь на терапію, безсимптомний перебіг між епізодами або
- погана або часткова відповідь на терапію зі збереженням симптомів між курсами лікування.



Примітки: РО – per os; РВ – per vaginum.

Схема діагностики та лікування ВВК

Продовження на стор. 28.

Вульвовагінальний кандидоз: існуючі стандарти та сучасні рекомендації

Продовження. Початок на стор. 27.

Таблиця. Схеми лікування ВВК			
	Рекомендована схема		Альтернативна схема
Гострий ВВК	Невагітні жінки	Флуконазол 150 мг 1 раз РО (1В) Якщо пероральна терапія протипоказана: клотримазол 500 мг 1 раз PV (1В)	Клотримазол вагінальний крем (10%) 5 г 1 раз** (1В) Клотримазол 1 вагінальна таблетка (песарій) 200 мг PV перед сном 3 дні** (1С) Еконазол 1 вагінальна таблетка (песарій) 150 мг PV 1 раз або 150 мг PV** перед сном 3 дні** (1В) Фентиконазол 1 капсула 600 мг PV 1 раз або 200 мг PV перед сном 3 дні** (1В) Ітраконазол 200 мг РО 2 рази на день (1 день)* (1В) Міконазол 1 вагінальна таблетка (песарій) 1200 мг PV 1 раз або 400 мг PV перед сном 3 дні** (1В) Міконазол вагінальний крем (2%) 5 г PV перед сном 7 діб** (1В)
	Вагітні	Клотримазол 1 вагінальна табл. (песарій) 500 мг PV перед сном до 7 днів поспіль (1С)	Клотримазол вагінальний крем (10%) 5 г перед сном до 7 діб** (1С) Клотримазол 1 вагінальна таблетка (песарій) 200 мг або 100 мг PV перед сном 7 днів** (1С) Еконазол 1 вагінальна таблетка (песарій) 150 мг PV перед сном 7 діб** (1С) Міконазол 1 вагінальна таблетка (песарій) 1200 мг або 400 мг PV перед сном 7 днів** (1С) Міконазол вагінальний крем (2%) 5 г PV перед сном 7 днів** (1С)
	C. non-albicans та резистентні до азолів види Candida	Ністатинові вагінальні таблетки (песарії) 100 000 Од PV перед сном протягом 14 днів (1В)	Борна кислота супозиторії вагінальні 600 мг перед сном протягом 14 діб* (1В) Амфотерицин В супозиторії вагінальні 50 мг перед сном протягом 14 днів (2С) Флуцитозин крем 5 г або 1 вагінальна таблетка (песарій) 1 г з амфотерицином або ністатином PV перед сном протягом 14 діб (2С)
Рецидивуючий ВВК	Невагітні жінки	Початкова терапія: флуконазол 150 мг РО кожні 72 год x 3 дози* (1А) Підтримуюча терапія: флуконазол 150 мг РО 1 раз на тиждень протягом 6 міс* (1А)	Початкова терапія: місцева терапія імідазолом може бути продовжена до 10-14 днів відповідно до клінічної відповіді (2С). Підтримуюча терапія протягом 6 міс: клотримазол 1 вагінальна таблетка (песарій) 500 мг PV 1 раз на тиждень (1В) або ітраконазол 50-100 мг РО щодня* (2С)
	Вагітні	Індукція: місцева терапія імідазолом може бути продовжена до 10-14 днів відповідно до клінічної відповіді (2С) Підтримуюча терапія: клотримазол песарій 500 мг PV щотижня (1С)	
	C. non-albicans та резистентні до азолів види Candida	Ністатинові вагінальні таблетки (песарії) 100 000 Од PV перед сном протягом 14 днів на місяць протягом 6 міс (2С)	Можна розглядати альтернативні схеми в режимі 14 днів на місяць протягом 6 міс (2Д)
Тяжка форма ВВК		Флуконазол 150 мг РО в 1-й та 4-й день (1В)	Клотримазол 1 вагінальна таблетка (песарій) 500 мг PV в 1-й та 4-й день (1В) Міконазолу нітрат 1 вагінальна капсула 1200 мг в 1-й та 4-й день (1В)
Годування грудьми	Рекомендовані зазначені вище схеми лікування гострого та рецидивуючого ВВК у невагітних жінок із використанням місцевих імідазолів.		
Примітки: РО – per os; PV – per vaginum. *Пероральної терапії слід уникати під час вагітності, за підозри на вагітність та при грудному вигодовуванні (1В). **Креми та вагінальні таблетки (песарії) можуть пошкоджувати латексні вироби (презервативи та контрацептивні діафрагми).			

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУЮЧОГО ВВК

Відповідно до Наказу МОЗ України «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» № 417 від 15.07.2011 лікувальні заходи у хворих на ВВК передбачають окрім протикандидозної терапії (місцевої та загальної) відновлення біоценозу піхви та кишечника.

Результатами досліджень доведено, що при рецидивуючому ВВК постійним резервуаром грибів і джерелом реінфекції піхви є кишечник (Губергриц Н.Б., 2005). При цьому штами грибів, що висіваються з піхви, майже завжди ідентичні інтестинальним. Причина цього, з одного боку, висока адаптація грибів роду *Candida* до умов вагінального біотопу, з іншого – стан організму хазяїна, що створює умови для адаптації грибів.

Однією з особливостей хронічних форм кандидозу є часте поєднання кандидозної інфекції з бактеріальною умовно-патогенною флорою, яка має високу ферментативну та лізуючу активність, що створює сприятливі умови для інвазії грибів в епітелій кишечника. Присутність такого резервуару ослаблює імунну функцію кишечника, порушуючи нормальний синтез IgA перовими бляшками, внаслідок чого знижується концентрація секреторного IgA на слизовій оболонці піхви, що призводить до недостатньої реалізації механізмів локального захисту й до рецидивів вагінітів, зокрема кандидозу.

Для усунення рецидивів ВВК разом із традиційною терапією, спрямованою на ліквідацію кандид у піхві, необхідно усунути резервуар кандидозної інфекції в кишечнику та відновити цілісність слизової оболонки кишечника. Одним із комплексів, що має такі властивості, є Екобіол.



Ефективність лікування хронічного ВВК при додатковому застосуванні до протикандидозної терапії комплексу Екобіол (Суханова А.А., Савченко С.Є., Коломійченко Т.В., 2016)

Пацієнтки 18-45 років із рецидивуючим ВВК (n=76)	Основна група (n=38)	Група порівняння (n=38)
	- Флуконазол РО 50 мг 1 р. на добу протягом 7 днів, а також по 50 мг 1 р. на добу за 3 дні до менструації впродовж 6 наступних МЦ - Кетоконазол PV 1 р. на ніч протягом 10 днів	
	+ Екобіол	–
Клінічне одужання та елімінація <i>C. albicans</i>	97,3%	92,1%
Рецидив захворювання		
Через 1 міс	2,6%	7,9%
Через 6 міс	7,9%	21,1%
Безсимптомне кандидоносійство через 6 міс	7,9%	23,6%

Примітки: РО – per os, PV – per vaginam, МЦ – менструальний цикл.

У дослідженні встановлено підвищення ефективності лікування хронічного ВВК при додатковому застосуванні до комплексної терапії імунобіотика Екобіол, про що свідчить зменшення у 2,7 раза частоти рецидивів захворювання (з 21,1 до 7,9%) та у 3 рази – безсимптомного кандидоносійства. Лікування було ефективним (відсутність рецидивів і безсимптомного кандидоносійства) у 86,8% жінок, які додатково до антимікозної терапії отримували Екобіол, проти 63,2% жінок, які лікувалися лише протигрибковими препаратами. Екобіол може бути рекомендований для використання у комплексній протирецидивній терапії хронічного ВВК.

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Чи необхідно призначати антибіотики хворим у критичному стані із COVID-19

Позалікарняна пневмонія (ПЛП), особливо серед людей похилого віку, є основною причиною смерті. Нинішня пандемія COVID-19 зробила акцент на кількох поширених схемах лікування госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною хворобою, включаючи емпіричну антибіотикотерапію при підозрі на бактеріальну суперінфекцію. Однак нове дослідження вчених із Північно-Західного університету Feinberg School of Medicine (США) показує, що це може сприяти надмірно високій частоті використання антибіотиків.

Наявні емпіричні рекомендації. Дослідження за результатами аутопсій показали, що вірусна пневмонія часто викликає смерть частково через вторинну бактеріальну пневмонію. Водночас немає біомаркерів, здатних точно ідентифікувати бактеріальну суперінфекцію у пацієнтів із тяжкою формою ПЛП. Значна кількість більш ранніх досліджень розтинів включають у себе в основному пацієнтів із бактеріальною ПЛП, і більшість із цих пацієнтів мали тяжкі й/або пізні форми захворювання. Це призвело до еволюції керівних принципів, як, наприклад, Американського торакального товариства/Американського товариства фахівців з інфекційних хвороб щодо ведення пацієнтів із ПЛП, які рекомендували застосовувати емпіричну антибіотикотерапію навіть тоді, коли у пацієнта діагностовано вірусну пневмонію. Незважаючи на слабкі докази цієї рекомендації, багато експертних груп повідомили, що пацієнти з тяжкою формою пневмонії COVID-19 отримують емпіричні антибіотики. Наразі антибіотики призначають більш як дев'яти з десяти пацієнтів із коронавірусною пневмонією.

Недостовірні результати при спробі виявлення бактерій шляхом посіву біологічного матеріалу у пацієнтів із тяжкою вірусною пневмонією ускладнили оцінку значення антибіотикотерапії. Тепер молекулярна діагностика полегшила виявлення респіраторних патогенів, що дає підстави не призначати антибіотики пацієнтам, які лікуються від тяжкої ПЛП, навіть тим, хто знаходиться на штучній вентиляції легень (ШВЛ).

Бронхоальвеолярний лаваж пропонує кращі результати. Для отримання кращих результатів зразки для такого тестування слід збирати шляхом бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ), а не мазка з носоглотки або ендотрахеальної аспірації. Проте слід зазначити, що ця процедура не є безпечною у пацієнтів із COVID-19. Це означає, що фактична поширеність бактеріальної суперінфекції у пацієнтів із пневмонією COVID-19, а також розвитку у цих хворих пневмонії, асоційованої із ШВЛ, залишається невідомою.

Дослідники використовували БАЛ у пацієнтів, які були інтубовані через дихальну недостатність у результаті пневмонії COVID-19. У випробуванні взяли участь 196 пацієнтів, які лікувалися під час першої хвилі COVID-19, з 1 березня по 30 червня 2020 року. Деякі з цих пацієнтів (28%) були з іншої лікарні і, швидше за все, отримували екстракорпоральну мембранну оксигенацію, мали вищу смертність і перебували на ШВЛ протягом коротшого періоду. Близько 75% пацієнтів мали зразок БАЛ, взятий протягом 48 год після інтубації. Близько 28% хворих цієї групи залишалися в лікарні більше 48 год, а близько одного з п'яти – мали бактеріальну суперінфекцію. Це викликало підозру щодо розвитку внутрішньолікарняної пневмонії.

У 80% випадків збудниками виявлялися стрептококи й чутливі до метициліну *S. aureus*. У трьох пацієнтів виявили бактерії, стійкі до стандартних антибіотиків ПЛП, у двох із них виявили мультирезистентні штами *S. aureus*. Тобто вони потребували лікування карбапенемом для грамнегативних бактерій або ванкомицином для *S. aureus*.

Не було клінічного параметра, здатного диференціювати пацієнтів із бактеріальною суперінфекцією або без неї. Однак у пацієнтів із пневмонією SARS-CoV-2 склад БАЛ суттєво відрізнявся від такого у пацієнтів з іншими респіраторними патогенами. Тим не менш у пацієнтів із суперінфекцією SARS-CoV-2 не спостерігалось характерної дискримінаційної моделі.

Решта хворих отримували стандартне лікування цефтриаксоном/азитроміцином у комбінації чи одним із цих препаратів або більше, ніж ці два препарати.

Частота пневмонії, асоційованої із ШВЛ. У групі 162 пацієнти були інтубовані протягом більше 48 год, і 246 повторних зразків БАЛ взяли в них після цього періоду, таким чином виключивши лише десятку частину цих пацієнтів із множинного відбору проб БАЛ. Більшість останніх витрачали менше часу на вентиляцію, із медіаною у 5 днів, порівняно з рештою, які мали медіанну тривалість 14 днів. У 72 із цих пацієнтів встановлено діагноз пневмонії, асоційованої із ШВЛ, що становить понад 44% учасників групи. Найбільш ранній інцидент стався приблизно через 11 днів після інтубації.

Результати. Загалом, близько п'ятої частини пацієнтів померли у лікарні. Наявність початкової бактеріальної суперінфекції була пов'язана з довгою вентиляцією, необхідністю трахеостомії та хронічної дихальної допомоги.

Які наслідки? Результати того, що лише п'ята частина пацієнтів із пневмонією SARS-CoV-2 мали бактеріальну суперінфекцію, свідчать про те, що нинішні емпіричні рекомендації щодо антибіотиків призведуть до надмірного використання їх у цій групі пацієнтів. Використання більш чутливого й точного аналізу БАЛ дозволило використовувати антибіотик більш точно, що важливо, оскільки більшість пневмоній, асоційованих із ШВЛ, не були пов'язані з бактеріальною інфекцією.

Це також дає відповідь на питання, чому раннє введення антибіотиків не значно знижує смертність при пневмонії COVID-19. Дослідники коментують свою практику припинення прийому антибіотиків після негативного результату БАЛ наступним чином: «Будь-яка клінічна користь більшої діагностичної точності БАЛ залежить від клінічної впевненості в результатах, достатніх для того, щоб не ініціювати, звужувати або припиняти емпіричну антибіотикотерапію; ігнорування результатів (продовження емпіричного лікування антибіотиками) не призведе до користі». Подальше використання цих результатів може запобігти значному надмірному використанню антибіотиків у таких пацієнтів.

Джерело: news-medical.net

Які симптоми з боку шлунково-кишкового тракту можливі у хворих на COVID-19?

У пацієнтів із COVID-19 неодноразово повідомлялося про низку симптомів із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які включають діарею, нудоту/блювання, біль у животі, порушення функції печінки. З метою оцінювання поширеності гастроінтестинальних і печінкових розладів, а також створення рекомендацій щодо ведення таких пацієнтів було проведено систематичний огляд літератури для виявлення опублікованих та неопублікованих результатів досліджень на OVID Medline та серверах препринтів (medRxiv, LitCovid та SSRN) до 5 квітня 2020 р.; основні веб-сайти журналів у США відстежувались щодо публікацій до 19 квітня 2020 р. Дані про поширеність діареї, нудоти, блювання та болю у животі, а також відхилень функціональних показників печінки були об'єднані за допомогою моделі фіксованого ефекту. Достовірність доказів оцінювали з використанням системи GRADE.

Дослідники провели метааналіз 47 досліджень, які охопили 10 890 пацієнтів. Загалом було отримано такі результати: на діарею скаржилися 7,7% (95% довірчий інтервал [ДИ] 7,2-8,2) хворих на COVID-19, нудоту/блювання – 7,8% (95% ДІ 7,1-8,5), біль у животі – 2,7% (95% ДІ 2,0-3,4). Більшість досліджень стосувалися госпіталізованих пацієнтів. У багатьох хворих були відмічені порушення з боку печінки, які проявлялися підвищенням рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) у 15,0% (95% ДІ 13,6-16,5) осіб та аланінамінотрансферази (АЛТ) у 15,0% (95% ДІ 13,6-16,4).

Слід зазначити, що при порівнянні даних досліджень, проведених у Китаї та інших країнах, діарея, нудота/блювання, розлади печінки частіше виявлялися у пацієнтів за межами Китаю. Зокрема, поширеність діареї в інших країнах досягала 18,3% (95% ДІ 16,6-20,1). Про ізольовані симптоми з боку ШКТ повідомлялося рідко.

Отже, гастроінтестинальні симптоми виявляють у менш ніж 10% пацієнтів із COVID-19. Для кращого розуміння зв'язку між COVID-19 та симптомами з боку ШКТ потрібні подальші дослідження. На основі отриманих даних комітети Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) надають рекомендації та практичні вказівки щодо ведення пацієнтів із COVID-19.

Джепело: S. Sultan, O. Altayar et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020 Jul; 159(1): 320-334. e27. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.001.

Дослідження: інфекція COVID-19 під час вагітності не підвищує ризик мертвородження або неонатальної смерті

Згідно з результатами нового дослідження, інфекція COVID-19 під час вагітності не пов'язана з мертвородженням або ранньою неонатальною смертю. Однак жінки з підозрою або підтвердженням COVID-19 частіше мали передчасні пологи. У дослідженні, очолюваному вченими з Королівського коледжу Лондона і опублікованому в журналі *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, використовувалися дані з Великобританії і США.

Команда дослідників розглянула дані 4004 вагітних жінок, у яких була підозра або підтверджений COVID-19. Із цих жінок 1606 були з Великобританії, інформацію взято з реєстру під назвою PAN-COVID; 2398 були зі США – реєстр SONPM Американської академії педіатрії.

Всі учасниці народили в період із січня по серпень 2020 року.

Дослідження показало, що жодна дитина не померла від COVID-19. Також не було збільшення ризику мертвородження або низької ваги при народженні.

Однак дані як Великобританії, так і США свідчать про більш високий ризик дострокових пологів (визначається як народження до 37 тижнів вагітності).

За даними Великобританії, 12% жінок із підозрою або підтвердженням COVID-19 мали дострокові пологи – це на 60% вище, ніж середній показник по країні (7,5%). За даними США, 15,7% жінок мали дострокові пологи, що на 57% вище, ніж у середньому по США, де цей показник становить 10%.

Дослідники вважають, що частина цієї асоціації може бути пов'язана з рішенням лікарів про дострокове народження дитини через занепокоєння щодо впливу інфекції COVID-19 на матір та дитину. Частота спонтанних передчасних пологів була нижчою, ніж очікувалося.

Професор Крістоф Ліз, провідний автор дослідження, зазначив: «Висновок про те, що інфекція COVID-19 не збільшує ризик мертвородження або смерті дитини, є обнадійливим. Однак підозра або підтверджений діагноз COVID-19 був пов'язаний із більш високим ризиком дострокових пологів, і не зовсім зрозуміло чому».

Доктор Ед Маллінс, співавтор роботи, додав: «Це дослідження переконує у необхідності пріоритетизації вакцинації для жінок, які вагітні або планують завагітніти, і втілення наявних заходів, які захищають жінок під час вагітності від інфекції».

Частка дітей, народжених матерями з підтвердженням COVID-19, у яких згодом виявили SARS-CoV-2 (що викликає COVID-19), становить 2% у Великобританії і 1,8% у США.

Більшість жінок у дослідженні не мали коморбідної патології, наприклад діабету або респіраторних захворювань.

У Великобританії 8 учасниць дослідження померли, а з американської когорти померло 4 жінки.

Вчені акцентували, що хоча ці показники смертності вищі, ніж очікувалося, для жінок, які народжують, вони схожі з очікуваними показниками летальності серед дорослих із підтвердженою інфекцією COVID-19. Це говорить про те, що жінки під час вагітності не мають більш високого ризику смерті від COVID-19, ніж невагітні.

Джепело: Study: COVID-19 infection in pregnancy does not increase risk of stillbirth or neonatal death (news-medical.net)

Жіноча передміхурова залоза — не міф, а реальність

Упродовж понад 300 років провідні вчені світу намагались довести реальність існування в жіночому організмі чоловічого рудиментарного незалежного анатомічного утворення, а саме — жіночої передміхурової залози (ЖПЗ). На підставі поєднання результатів досліджень 2002 року Федеративний міжнародний комітет з анатомічної термінології (FICAT) офіційно перейменував парауретральні залози на ЖПЗ, включивши термін «жіноча передміхурова залоза» до переліку анатомічних структур.

Продовження. Початок у № 4, 2020 р.

Про розробку та верифікацію невестигальної концепції щодо ЖПЗ, доказовість особливостей анатомічної структури та функціональної активності цього органа протягом життя зі схильністю до формування спектра патологічних змін нам розповіли керівник відділу відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор В'ячеслав Миколайович Григоренко та головний науковий співробітник відділу, доктор медичних наук, професор Оксана Василівна Ромащенко.

? Прихований клінічний інтерес до жіночої простати протягом тривалого часу, вірогідно, був зумовлений тим, що жіночий орган має набагато менші розміри за чоловічу простату. Яким чином вченим вдалося нівелювати це уявлення?

— Протягом тривалого часу розміри ЖПЗ залишалися невідомими, хоча вони є базисними даними для будь-якого людського органа. Така зневажлива неточність зумовлювала сприйняття цього жіночого органа як вестигального порівняно з аналогічним чоловічим органом, розміри та вага якого були вже добре відомі. Було доведено, що у визначенні чоловічої простати індивідуальні структурні компоненти (залози, протоки, гладкі м'язи) не мають чіткого розділення, а простатична частина уретри враховується при визначенні ваги цього анатомічного утворення. Отже, вага чоловічої простати являє суму мас всіх складових простати, включаючи простатичну частину уретри. Її розмір (у сантиметрах) визначається довжиною (уздовж осі уретри), шириною (поперечний діаметр) і висотою (від основи простати до її верхівки) цього органа й нагадує за формою каштан.

Аналогічним чином М. Зав'ячич визначив вагу жіночої простати, яка становила загальну суму всіх складових органа в сукупності із жіночою утровою. Розмір жіночої простати (вимірювався у сантиметрах) визначався довжиною, шириною та висотою від верху до основи. Параметри ваги та розміри незміненої жіночої простати (15 випадків розтину) порівнювали з аналогічними параметрами чоловічої простати (20 випадків розтину). У ході дослідження було встановлено, що маса нормальної простати жінки репродуктивного віку в середньому становить 5,2 г, а чоловіка — відповідно 23,7 г. Середній розмір жіночої простати дорівнює 3,3×1,9×1,0 см (довжина × ширина × висота), а чоловічої — 3,4×4,5×2,9 см.

F. Wimpissinger et al. (2009) при проведенні магнітно-резонансного дослідження ЖПЗ у семи жінок встановили, що об'єм простати обстежених варіював від 2 до 4 см³.

Використання вдосконаленої методики візуалізації при ультразвукографічному дослідженні жіночої простати у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України» у 97 сексуально активних жінок репродуктивного віку показало, що середній об'єм досліджуваного органа коливався від 4,75±0,5 до 7,26±1,3 см³.

Отже, простата у жінок репродуктивного віку становить від 1/5 до 1/4 середньої ваги, зіставної за віком із чоловічою простатою, що нівелює поширене в минулому «розміте твердження» стосовно того, що жіночий орган є набагато меншим за чоловічу простату.

? Які функції виконує жіноча простата?

— Незважаючи на менші розміри ЖПЗ є порівнянною з чоловічою, їй властиві дві важливі функції: екзокринна (вироблення простатспецифічного антигена [PSA], простатичної кислоти фосфатази [PAP], фруктози, E-600 чутливої естерази та глюкозо-6-фосфатази)

і нейроендокринна (продукція серотоніну, хромограніну А, нейронспецифічної енолази та ін.).

Вчені неодноразово вказували на визначення PSA у тканинах жіночої простати та на високий вміст лужної фосфатази як у жіночому еякуляті, так й у вмісті піхви.

Екзокринна функція фізіологічної простати у жінок репродуктивного віку забезпечується наявністю секреторних і базальних клітин у стромі органа із характерним ультраструктурним виглядом. Високі циліндричні секреторні клітини переважають у стромі ЖПЗ подібно до того, як у чоловічій простаті. В апікальній цитоплазмі налічується велика кількість секреторних елементів (секреторні вакуолі та гранули), шорсткий ендоплазматичний ретикулум, розвинені комплекси Гольджі та численні мітохондрії. Ці органели характеризують активну секреторну конфігурацію ЖПЗ.

Експериментальні гістохімічні дослідження на тваринах із використанням методів Гомори (Gomori's) та Серано (Serano's) показали, що у самок у передміхуровій залозі, переважно у секреторних клітинах, було виявлено PAP. Гістохімічна демонстрація чутливості до E-600 чутливої естерази та глюкозо-6-фосфатази з додатковими ферментами підтвердила секреторну активність жіночих простатичних клітин. Саме ці ферменти, що задіяні у протеосинтезі, беруть участь у виробленні жіночої простатичної рідини. Відповідно до спектра встановлених ферментів забезпечення ЖПЗ і чоловічої простати є зіставним.

На даний час PSA є найбільш застосовним маркером для ідентифікації нормальної та патологічно зміненої тканини простати у жінок. Імуногістохімічно PSA експресується високоспеціалізованим апікально-поверхневим шаром секреторних клітин ЖПЗ, а також уроепітеліальними клітинами інших ділянок уrogenітального тракту.

Однак остаточно не з'ясовано функціональну роль жіночого секрету в реалізації репродуктивної функції, оскільки у простатичній рідині у жінок відсутні сперматозоїди. У дослідженнях М. Зав'ячича продемонстровано, що жіночий еякулят постійно невеликими порціями секретується через протоки в уретру, а далі — у піхву і є важливим джерелом енергії для сперматозоїдів. Цукор як складова вмісту піхви у поєднанні із чоловічими репродуктивними клітинами сприяє більш ретельному відбору сперми найвищої якості для запліднення жіночих гамет.

М. Зав'ячич у результаті проведених досліджень (1999) акцентував увагу на вагомості нейроендокринної функції органа, оскільки залозиста частина цієї анатомічної структури збагачена нейроендокринними клітинами, що продукують серотонін, хромогранін А, нейрон-специфічну енолазу.

Невестигальна концепція функціонування ЖПЗ побудована на доказах гомогенності із чоловічою залозою, що може бути підтверджено результатами досліджень стосовно експресії клітинами ЖПЗ PSA та PAP. У клінічній практиці ці маркери є інформативними при виявленні захворювань ЖПЗ, а саме карциноми.

В одній із своїх останніх праць М. Зав'ячич (2001) виділив суттєву роль ЖПЗ у сексуальній функції жінки, зазначивши, що дану залозу слід сприймати також як ерогенну зону першого порядку, задіяну у феномені жіночої еякуляції.

? Розкажіть, будь ласка, про значення жіночої простати у сексологічному аспекті...

— На думку австрійського сексолога Карла Штіфтера, жіноча еякуляція, яка була вперше описана



В.М. Григоренко



О.В. Ромащенко

у стародавніх індійських трактатах як «любовний напій», насправді є більш поширеною у жінок, ніж прийнято вважати. Проведення перинеального ультразвукографічного та уретроскопічного досліджень у жінок під час оргазму за наявності яскравої еякуляції дало можливість встановити структури, що відповідають (парауретральній) жіночій простаті. Як показали результати дослідження, рідина, що виділяється у жінок під час оргазму, зіставна за вмістом із чоловічою простатичною плазмою.

Більшість науковців дотримуються точки зору, що жіноча простата проектується в ділянку зони G (плями Графенберга), стимуляція якої супроводжується феноменом жіночої еякуляції.

G.L. Gravina та E.A. Jannini et al. (2008) у Journal of Sexual Medicine переконливо засвідчили, що уретровагінальний простір (із функціональною фасцією Гальбана та ЖПЗ) слід сприймати як анатомічну структуру, складовою якої є сполучнотканинні волокна, тяжі з великою кількістю кровоносних судин, залоз, м'язових волокон і нервових закінчень.

Проте, з іншого боку, «уретровагінальний простір» із наукової точки зору сприймається як некоректний термін, оскільки передня стінка піхви відділена від задньої стінки уретри уретровагінальною перегородкою. На думку L. Testut, A. Latarjet (1972), V. Purro (2011), фасція Гальбана у вигляді шару щільної сполучної тканини, що розташована в міхурово-піхвовій перегородці, із невеликою ймовірністю є місцем формування вагінального оргазму.

Levin (2011), G.L. Gravina та E.A. Jannini et al. (2008) при цьому зазначали, що пенісно-піхвова взаємодія стимулює клітор під час фрикцій, зачіпаючи навколо розташовані зв'язки через передню стінку піхви. На думку V. Purro (2011, 2013), гіпотеза, що представлена вищезазначеними авторами, не має анатомічних доказів.

У своїх дослідженнях V. Purro вказував, що точка G знаходиться на передній стінці у трикутнику Pawlik's, зона якого відповідає проекції трикутника Л'єто у сечовому міхурі. Слизова трикутника Pawlik's на передній стінці піхви є гладкою, без складок (зона найменшого спротиву), відповідно вона може легко вип'ячуватись у піхву жінки у вигляді цистоцеле.

A. Ostezenski (2012) при аутопсії 83-річної жінки виділив фрагменти передньої стінки піхви із підтвердженням наявності зони G. Останню було ідентифіковано у вигляді вмістилища зі стінками, що нагадують фіброзні тяжі. Вони добре візуалізувалися із чітко пізнаваною структурою.

Водночас O. Buisson (2010) повідомив, що точку G було популяризовано сексологом Beverly Whipple (1980) на честь пам'яті гінеколога Ернста Графенберга, а сексуальне збудження при коїтальному проникненні, на думку вченого, спричинено наближенням пеніса до внутрішньої частини клітора та дистальної частини передньої стінки піхви.

У дослідженнях V. Purro було доведено, що жіноча уретра розташована у проекції передньої стінки піхви,

а передбачувана точка G — орієнтовно у проекції тазової частини уретри. Отже, на думку автора, малоімовірно, що пеніс може контактувати безпосередньо з венозним сплетінням Kobelt або ж із проходами клітора при вагінальній пенетрації.

Z. Pastor (2010) відзначив, що наявність особливої анатомічної структури, відомої як точка G, не підтверджується у повному обсязі в наукових джерелах. G. Magnin (2010) та T.M. Hines (2001) більш категорично заявили, що не існує біологічного або ж анатомічного підґрунтя для впевненого твердження щодо існування точки G.

І все ж таки 1950 р. Ернст Графенберг описав на передній стінці піхви ерогенну зону першого порядку, уперше визнану F. Addiego et al. (1981) як точка G, на знак поваги та пам'яті до дослідника цієї зони.

G.L. Gravina та E.A. Jannini et al. (2008) при ультразвукографічному дослідженні отримали зображення точки G, проте саме зображення представлено не було, що спричинило критичні зауваження опонентів.

Результати дослідження, проведені у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України» щодо вивчення функціональної активності передміхурової залози та виявлення анатомо-функціональних характеристик зони G, були неодноразово представлені на європейських і міжнародних конгресах із сексуальної медицини й позитивно оцінені. Це дозволило переконатися, що за умови вдосконалення методу ультразвукографічного дослідження із залученням доплерографії ЖПЗ стало можливим візуалізувати зону G у 85% обстежених жінок із визначенням особливостей кровотоку її судин як у спокої, так і під час сексуального збудження.

У працях San Diego Sexual Medicine (2012) було продемонстровано, що складовими зони G є перигландулярні та парауретральні тканини. Вона достовірно знаходиться у проекції уретри й є чутливим ерогенним органом жінки. До того ж дослідження C. Battaglia et al. (2010) продемонстрували, що під час статевому акту

у жінок виділяється близько 30–50 мл еякуляту у вигляді прозорої водянистої рідини. У пацієнок із менш об'ємним уретровагінальним простором (можна припустити менший об'єм жіночої простати) еякуляція була більш швидкою і супроводжувалася виділенням меншого за ємкістю вмісту. Було доведено, що жіноча простата — функціонально активний орган, задіяний у процесах любрикації при сексуальному збудженні як супровід адекватної сексуальної відповіді.

Отже, зона G залишається предметом неоднозначних дискусій і потребує додаткового ретельного вивчення на науковому підґрунті.

Хоча вперше (1920) на підставі аналізу клінічних та експериментальних досліджень було введено термін «жіноча еякуляція», в урологічній практиці дотепер досить часто цей феномен помилково сприймають за нетримання сечі при стресі. Використання за таких умов терапії із залученням вправ Кегеля та навіть хірургічного лікування є безпідставним.

У дослідженнях J.D. Perry і B. Whipple (1981) було продемонстровано, що у жінок із яскравою еякуляцією виявлено більш активні м'язи тазового дна, на відміну від осіб зі стресорним нетриманням сечі. До того ж у жінок, які відзначають жіночу еякуляцію, не було встановлено ознак гіперактивності детрузора. Відповідно до представлених доказів, жіноче сім'явилиття слід розглядати як природну реакцію жінки на сексуальний стимул, а не як рідкісне явище, що властиве жінкам у поодиноких випадках.

Отже, вищезгадані численні дослідження підтверджують важливу фізіологічну роль жіночої передміхурової залози?

— Представлені дані свідчать про те, що жіноча простата — активний гормонально залежний, функціонуючий протягом усього життя орган, подібний за морфо-функціональними характеристиками до чоловічої простати. Порушення функціональної активності жіночої залози відзначається на різних етапах життя й часто не враховується, маскуючись

під інші клінічні стани, в основному під уретральний синдром.

Дедалі частіше зустрічаються повідомлення стосовно гіперплазії та раку ЖПЗ. На особливу увагу заслуговують дані відносно формування лейоміом парауретральних залоз, особливостей клінічного перебігу захворювання та підходів щодо вибору методів адекватної терапії.

Таким чином, клінічне й експериментальне обґрунтування гомологічного збігу жіночої та чоловічої простатичної тканини стало переконливим свідченням коректності використання терміну «жіноча простата», а отже, переважанням невестигіальної концепції в усвідомленні функціональної активності цього органа в жіночому організмі.

У 2001 р. на підставі проведених досліджень FICAT погодився включити термін «жіноча простата» в наступне видання гістологічної термінології, заборонивши використання термінів «парауретральні залози» та «парауретральні проходи Скіна» для позначення простати у жінок.

На підставі морфологічних, гістохімічних, гінекологічних, урологічних, ендокринологічних, сексологічних, судово-медичних, хронобіологічних, променевих, клінічних та експериментальних досліджень було доведено, що параметри жіночої простати наближені до параметрів простати чоловіка, і це було взято за основу при введенні у жовтні 2008 р. до переліку гістологічної термінології терміну «жіноча простата».

Дослідження морфо-функціональних характеристик жіночої простати та розробка заходів своєчасної профілактики, діагностики й лікування спектра патологій цієї активної функціональної анатомічної структури у жіночому організмі є перспективними й активно продовжуються у провідних клініках світу.

Бесіду вела **Марина Малей**



Галицький Експозит 2021

ЛВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

12-14 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул. Коперника, 17)

26 МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги

В рамках виставки:

- V спеціалізована експозиція «EAS/ITALIA»

ОСНОВНІ ЗАХОДИ ФОРУМУ:

- 12 травня: Науково-практична конференція «Неврологічна патологія - нові тенденції в діагностиці та лікуванні з позиції міждисциплінарного підходу»
- 12 травня: Науково-практична конференція «Актуальні аспекти діяльності лабораторій в умовах реформування медичної галузі»
- 12 травня: Майстер-клас з надання домедичної допомоги потерпілим «Важна допомога СРБ/ВЛЗ та використання зовнішнього автоматичного дефібрилятора AED»
- 13 травня: Річкова школа «Репродуктивне здоров'я від А до Я»
- 13 травня: Науково-практична конференція «Реабілітація патологій опорно-рухового апарату»
- 14 травня: Майстер-клас «Формування практичних складових комплексу нерореабілітаційних послуг»

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ: A.S., PHILIPS, boslob

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Інформаційні партнери: Україна, медична бізнес, CITMED, Health-ua.com

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: Гал-ЕКСПО АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2949112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

ВсЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

IV МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС «РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я: МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД В БЕЗПЕРЕРВНОМУ ПРОФЕСІЙНОМУ РОЗВИТКУ ЛІКАРІВ»

16–17 квітня 2021 року
КИЇВ, УКРАЇНА

4th ICRH CME 2021
multidisciplinary approach to

РЕЕСТРАЦІЯ НА САЙТІ www.icrh.com.ua

Всеукраїнська Асоціація безперервної професійної освіти лікарів і фармацевтів запрошує до участі в Конгресі, який відбудеться 16-17 квітня 2021 року, лікарів акушерів-гінекологів, гінекологів-онкологів, неонатологів, ендокринологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини

Провідні міжнародні спеціалісти з Німеччини, Австрії, Малайї, Італії, Великої Британії, Ізраїлю, Росії

Майстер-класи та дискусії від світових експертів

Симуляційні тренінги

Клінічний консиліум

Симпозіуми

Дискусії експертів

Під час онлайн-трансляції будуть запроваджені онлайн-опитування для учасників, «дзвінок у студію» з можливістю адресувати питання будь-якому експерту-доповідачу

Сертифікати Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Захід подано на акредитацію до Європейської Акредитаційної Ради з безперервної медичної освіти (UEMS-EACCME)

Доказова медицина, вільна від комерції!

ГАЛУЗІ МЕДИЦИНИ

- Гінекологія
- Неонатологія
- Ендокринологія
- Сімейна медицина
- Вакцинація
- Онкогінекологія



Новости Кокрановской базы по теме «Акушерство и гинекология»

Внутриматочные прогестаген-релизинговые системы при тяжелых менструальных кровотечениях

Rodriguez M.B. et al., 12 June 2020

Актуальность

Тяжелые или обильные менструальные кровотечения являются распространенной проблемой у женщин репродуктивного возраста. Для лечения менструальных кровотечений существует широкий спектр медицинских процедур различной эффективности. К ним относятся препараты для перорального применения, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антифибринолитические препараты, пероральные контрацептивы, препараты, содержащие прогестагены, а также внутриматочные прогестаген-релизинг-системы. Хирургическое лечение, например гистерэктомия либо абляция эндометрия, также широко используется, в частности когда лечение лекарственными средствами неэффективно.

Цель

Целью этого обзора было оценить эффективность, приемлемость и безопасность левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) для лечения тяжелых менструальных кровотечений.

Результаты и выводы

В обзор были включены 25 рандомизированных клинических исследования (РКИ) с участием 2511 женщин с тяжелыми менструальными кровотечениями.

Во всех исследованиях оценивали действие ЛНГ-ВМС (высвобождающей 20 мкг левоноргестрела в день) и пришли к выводу, что ЛНГ-ВМС может быть более эффективным средством для лечения обильных менструальных кровотечений и улучшения качества жизни, чем другие виды лечения.

У авторов нет определенности касательно того, есть ли разница между ЛНГ-ВМС и методами удаления эндометрия в сокращении тяжелых менструальных кровотечений и улучшении качества жизни. Женщины, использующие ЛНГ-ВМС, с большей вероятностью могут сталкиваться с неблагоприятными событиями, но этот факт не заставляет их прекращать лечение.

У авторов нет определенности касательно того, являются ли ЛНГ-ВМС столь же эффективными, как и гистерэктомия, для сокращения объема менструальной кровопотери, но удовлетворение от лечения и улучшение качества жизни могут быть аналогичными. Хотя часть женщин, пробовавших ЛНГ-ВМС, в конечном итоге перенесли гистерэктомию в связи с обильным менструальным кровотечением, общие расходы на ЛНГ-ВМС, судя по всему, были ниже, чем на абляцию эндометрия или гистерэктомию.

Многие из исследований в этом обзоре были небольшими (<100 участников), а у некоторых был высокий риск смещения. Рейтинги общей определенности доказательств для каждого сравнения варьировали от очень низких до средних. Ограничения доказательств включали неадекватное представление методов исследования и непоследовательность. В одном крупном исследовании сравнили применение ЛНГ-ВМС с гистерэктомией в течение 10-летнего периода, а в ряде других исследований оценку проводили через два года после начала лечения, поэтому авторы располагают некоторой информацией о долгосрочном эффекте лечения.

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002126.pub4/full/ru?highlightAbstract=gynecology%7Cgynaecology%7Cgynaecolog%7Cgynecolog>

Метформин в сравнении с комбинированными оральными контрацептивами для лечения гирсутизма, акне и нарушений менструального цикла при синдроме поликистозных яичников

Fraison E. et al., 13 August 2020

Актуальность

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — распространенная гормональная и метаболическая проблема,

затрагивающая примерно одну из 10 женщин фертильного возраста и часто приводящая к аменорее, гирсутизму, акне и поликистозу яичников. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) давно были признаны эффективным методом лечения СПКЯ у женщин, не планирующих беременность. В последнее время распространяется практика применения метформина как, возможно, более эффективного и безопасного при долгосрочном лечении, чем применение КОК у женщин с СПКЯ. Следовательно, важно напрямую сравнить преимущества и риски этих двух методов лечения у женщин с СПКЯ.

Цель

Целью обзора было дать ответ на вопрос, является ли метформин более эффективным и безопасным по сравнению с КОК для улучшения клинических, гормональных и метаболических характеристик у женщин с СПКЯ.

Результаты и выводы

Авторы обнаружили 44 РКИ, в которых сравнивали эффективность применения метформина и КОК у женщин с СПКЯ, из которых 39 РКИ были проведены среди взрослых женщин (n=2027) и 5 РКИ — среди девочек-подростков (n=206).

Результаты показали, что у взрослых женщин, при сравнении метформина и КОК в отношении их благоприятного влияния на избыточный рост волос на лице и теле, метформин оказался, предположительно, менее эффективным у женщин с СПКЯ, с индексом массы тела (ИМТ) от 25 до 30 кг/м², а эффект у женщин с ИМТ <25 кг/м² или >30 кг/м² остался неопределенным. Что касается тяжелых неблагоприятных событий (требующих прекращения приема препарата), то метформин может привести к более высокой частоте случаев возникновения неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (к примеру, тошнота, рвота, диарея), но к меньшей частоте случаев проявления иных неблагоприятных событий. Полученные данные показывают, что после приема КОК частота развития тяжелых неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта составила 0,3%, тогда как после приема метформина такая вероятность составила бы от 1 до 4,5%. Данные также позволяют предполагать, что если частота развития других тяжелых неблагоприятных явлений после приема КОК составляет 12%, то после приема метформина варьировала бы от 1 до 6%.

Монотерапия метформином или КОК может быть менее эффективной в отношении избыточного роста волос на лице и теле по сравнению с комбинацией КОК и метформина. Что касается тяжелых неблагоприятных явлений, то у авторов нет определенности в том, существует ли разница во влиянии метформина в отдельности или метформина, комбинированного с КОК, на развитие серьезных неблагоприятных событий со стороны желудочно-кишечного тракта или иных неблагоприятных явлений. Если частота тяжелых неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта после приема метформина в комбинации с КОК составляет 7%, то соответствующая частота событий после приема метформина в отдельности будет от 2 до 17%, и если частота возникновения иных тяжелых неблагоприятных явлений после приема метформина в комбинации с КОК составляет 6%, то соответствующая вероятность после приема метформина в отдельности будет от 0,7 до 15%.

Сравнивая КОК в отдельности и комбинации метформина с КОК вероятность возникновения тяжелых неблагоприятных явлений, частота возникновения неблагоприятных событий со стороны желудочно-кишечного тракта может быть меньшей при использовании КОК, но у авторов нет определенности в том, существует ли разница в отношении иных неблагоприятных явлений. Если после приема метформина в комбинации с КОК частота возникновения тяжелых неблагоприятных

явлений со стороны желудочно-кишечного тракта составляет 10%, то соответствующая вероятность после приема КОК в отдельности будет от 1 до 7%. Если после приема метформина в комбинации с КОК частота возникновения тяжелых неблагоприятных явлений составляет 4%, то соответствующая вероятность после приема КОК в отдельности будет от 2 до 18%.

У авторов нет определенности касательно того, существует ли разница между каким-либо из трех сравнений, представленных в этом обзоре, в отношении гирсутизма и неблагоприятных явлений (как тяжелых, требующих прекращения приема препарата, так и незначительных) у девочек подростков по причине отсутствия доказательств либо очень низкого качества доказательств, основанных на одном испытании.

Доказательства были очень низкого или низкого качества. Основными их недостатками были плохая отчетность о методах исследования и отсутствие как точности, так и последовательности (согласованности) в результатах.

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005552.pub3/full/ru?highlightAbstract=gynecology%7Cgynaecology%7Cgynaecolog%7Cgynecolog>

Вмешательства, доступные во время пандемий, при сильном менструальном кровотечении

Rodriguez M.B. et al., 23 July 2020

Актуальность

Тяжелое менструальное кровотечение — распространенное патологическое состояние в гинекологии. Лечение, которое может быть продолжено во время пандемий, включает в себя:

- НПВП, например мефенамовая кислота или напроксен: они действуют за счет снижения уровня простагландинов, что уменьшает кровотечение из эндометрия;
- антифибринолитики, например транексамовая кислота: эти лекарственные средства помогают уменьшить кровотечение, ингибируя ферменты, растворяющие микротромбы в эндометрии;
- КОК: работают за счет истончения эндометрия;
- прогестагены, например норэтистерон: также работают за счет истончения эндометрия.

Цель

Целью обзора было оценить, какова эффективность и безопасность лечения, обычно доступного во время пандемий, при сильном менструальном кровотечении.

Результаты и выводы

Авторы изучили четыре Кокрановских обзора (44 РКИ, 3196 женщин) и выявили 11 различных сравнений, включая НПВП в сравнении с плацебо, антифибринолитики в сравнении с плацебо и КОК в сравнении с плацебо. Во всех обзорах сообщали о наличии менструального кровотечения, качестве жизни, удовлетворенности пациенток лечением, побочных эффектах и серьезных неблагоприятных событиях. Авторы оценили качество всех обзоров как высокое.

Антифибринолитики и КОК, вероятно, эффективны в снижении обильных менструальных кровотечений в сравнении с плацебо. Из 1000 женщин с сильным менструальным кровотечением 109 сообщили бы об улучшении при приеме плацебо и 363 (от 200 до 662) — при приеме антифибринолитиков. Из 1000 женщин с сильным менструальным кровотечением 29 считали бы свое менструальное кровотечение нормальным при приеме плацебо и 401 (от 118 до 771) — при приеме КОК. НПВП могут быть эффективны в уменьшении сильного менструального кровотечения по сравнению с плацебо. Из 1000 женщин с сильным менструальным кровотечением 200 сообщили бы об улучшении при приеме плацебо и 766 (от 578 до 887) — при приеме НПВП. Антифибринолитики могут быть более эффективными в уменьшении тяжелых менструальных кровотечений по сравнению с НПВП и короткими циклами

прогестагена, но авторы не могут сделать выводы об эффективности антифибринолитиков по сравнению с длинными циклами прогестагенов.

Результаты по вторичным исходам были плохо представлены, в том числе по качеству жизни и удовлетворенности женщин лечением. В этих исследованиях участвовало недостаточно женщин для выявления серьезных неблагоприятных событий. Существуют хорошо известные доказательства того, что, несмотря на то что риск тромбозомболических событий у населения в целом очень низок, при использовании КОК он возрастает.

Определенность доказательств в каждом сравнении варьировала от очень низкой до средней. Существовали значительные ограничения в первичных исследованиях, несогласованность результатов первичных исследований и неточность результатов обзоров.

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013651.pub2/full/ru?highlightAbstract=gynecology%7Cgynaecology%7Cgynaecolog%7Cgynecolog>

Стратегии оптимизации дородового применения кортикостероидов у женщин с ожидаемыми преждевременными родами

Rohwer A.C. et al., 26 May 2020

Актуальность

При возникновении преждевременных родов существует большой риск, что у младенца возникнут проблемы с дыханием или другие осложнения. Существует также риск смерти новорожденного, особенно если он родится в учреждении, в котором нет соответствующих условий для оказания помощи новорожденным. Матерям с признаками преждевременных родов или с планируемыми преждевременными родами, как правило, вводят стероиды, которые могут помочь созреть легким младенца и предотвратить серьезные проблемы с дыханием после рождения.

В странах с высоким уровнем дохода назначение стероидов матерям с риском преждевременных родов является стандартной медицинской процедурой. Поскольку это не всегда имеет место в странах с низким уровнем дохода, в которых преждевременные роды наблюдаются чаще, то во всем мире предпринимаются усилия для увеличения использования стероидов в этих условиях. Однако, поскольку в этих условиях, как правило, отсутствует другая вспомогательная помощь новорожденным и нет точной оценки срока беременности, необходимо оценить пользу и вред более широкого применения стероидов по сравнению с обычным подходом оказания помощи.

Цель

Целью обзора было оценить пользу и вред более широкого применения стероидов по сравнению с обычным подходом в оказании помощи.

Результаты

Авторы провели поиск доказательств в сентябре 2019 года и нашли три исследования, которые соответствовали критериям включения. Во всех трех исследованиях оценивали вмешательства, направленные на более активное использование стероидов у матерей с риском преждевременных родов. Два исследования были проведены в больницах в странах с высоким уровнем дохода. Третье исследование было проведено в условиях ограниченных ресурсов в шести странах с низким и средним уровнем дохода. Два исследования показали, что вмешательства привели к увеличению использования стероидов, в то время как одно исследование не выявило различий в их использовании. Одно крупное исследование, проведенное в условиях ограниченных ресурсов, показало, что среди женщин, родивших недоношенных детей, стероиды получали больше женщин в группе вмешательства (45%) по сравнению с контрольной группой (10%) (доказательства низкой определенности). Однако в группе женщин, не родивших преждевременно, стероиды также получало больше женщин в группе вмешательства (10%) по сравнению с группой контроля (1%), хотя и не нуждающихся в них (доказательства низкой определенности).

Только в одном крупном исследовании, проведенном в условиях ограниченных ресурсов, оценивали значимые исходы. Исследование показало, что перинатальная смерть, мертворождение и неонатальная смерть, вероятно, чаще встречаются среди всех младенцев

(а не только преждевременно рожденных), когда применение стероидов активно стимулируется, по сравнению с обычной помощью (доказательства умеренной определенности). Кроме того, было обнаружено, что инфекции у матерей могут встречаться чаще при использовании стратегий, направленных на увеличение использования стероидов. Однако различия в риске смерти матерей между группами, возможно, незначительны или вообще отсутствуют (доказательства низкой определенности).

Выводы

В условиях ограниченных ресурсов стратегия активного стимулирования использования стероидов у матерей с риском преждевременных родов может нанести вред младенцам и их матерям на популяционном уровне. Необходимо тщательно взвесить пользу и потенциальные риски при рассмотрении вопроса о расширении показаний для этого вмешательства в условиях ограниченных ресурсов. Нужны дополнительные исследования эффективности подходов к расширению использования стероидов у матерей с риском преждевременных родов в странах с ограниченными ресурсами.

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013633/full/ru?highlightAbstract=gynecology%7Cgynaecology%7Cgynaecolog%7Cgynecolog>

Тактика предотвращения послеродового мастита

A Crepinsek M. et al., 29 September 2020

Актуальность

Мастит — распространенное осложнение грудного вскармливания, которое значительно ухудшает качество жизни кормящих матерей и может помешать некоторым из них кормить своих детей грудью столько, сколько они хотели бы. Развитию мастита способствуют несколько факторов, в частности закупоренные молочные протоки, слишком наполненная молоком грудь, треснувшие соски и неспособность ребенка правильно захватить грудь. Мастит может возникать в одной или обеих молочных железах и характеризуется рядом симптомов, включая боль в груди, покраснение и отек, а также гриппоподобные симптомы. Симптомы могут длиться от двух-трех дней до двух недель или более.

Важно исследовать различные тактики предотвращения мастита, чтобы максимально улучшить исходы и увеличить продолжительность грудного вскармливания. Грудное вскармливание имеет большое значение для здоровья как младенцев, так и их матерей, и органы здравоохранения и Всемирная организация здравоохранения рекомендуют кормить младенцев исключительно грудным молоком до достижения ими 6-месячного возраста. Важно обеспечить, чтобы матери, а также врачи и акушерки, которые ухаживают за ними, знали о лучших мерах по профилактике мастита, чтобы помочь женщинам успешно кормить грудью столько, сколько они хотят.

Цель

Оценить эффективность вмешательств, используемых для предотвращения развития воспаления ткани молочной железы у кормящих женщин.

Результаты

Авторы провели поиск доказательств и нашли 10 РКИ с участием 3034 кормящих женщин. В большинстве исследований сообщалось о количестве женщин, у которых диагностировали мастит, но почти не было информации о неблагоприятных эффектах, боли в груди, продолжительности грудного вскармливания, повреждении сосков, абсцессе груди или рецидиве мастита.

В трех исследованиях (1038 женщин) сравнивали пробиотики с плацебо. Результаты самого крупного из них (639 женщин) в настоящее время недоступны из-за контрактного соглашения между поставщиком пробиотиков и исследователями. Пробиотики могут снизить риск развития мастита по сравнению с плацебо (доказательства низкой определенности). Не ясно, уменьшают ли пробиотики риск боли в груди или повреждения сосков, так как определенность доказательств очень низкая.

Риск развития мастита может быть схожим при применении антибиотиков, обычной помощи/уходе или плацебо (доказательства низкой определенности). Риск возникновения мастита может быть схожим при применении

антибиотиков и мази фузидиевой кислоты, антибиотиков и мази мупироцина, мази фузидиевой кислоты и рекомендаций по грудному вскармливанию, мази мупироцина и рекомендаций по грудному вскармливанию, фузидиевой кислоты и мупироцина, одного сеанса обучения специалистом в области грудного вскармливания и обычной помощи/ухода, злаков, индуцирующих антисекреторные факторы, и обычных злаков. Но авторы не уверены в этих результатах, поскольку они получены в результате испытаний с небольшим числом участников и качество доказательств низкое.

Точечный массаж, вероятно, снижает риск возникновения мастита и боли в груди по сравнению с обычной помощью/уходом (доказательства умеренной определенности). Массаж груди и низкочастотная импульсная терапия могут снизить риск развития мастита по сравнению с обычной помощью/уходом (доказательства низкой определенности).

Выводы

Точечный массаж, вероятно, помогает предотвратить мастит и боль в груди, пробиотики могут быть эффективнее, чем плацебо и массаж груди, а низкочастотная импульсная терапия может быть эффективнее, чем обычная помощь/уход. Однако, в целом, авторы не могут быть уверены в том, какие методы лечения наиболее эффективны для предотвращения мастита, поскольку определенность доказательств низкая из-за риска смещения, небольшого числа женщин, участвующих в исследовании, и больших различий в методах лечения, которые затрудняют проведение значимых сравнений. Авторы также не уверены в истинной эффективности пробиотиков, поскольку известно по меньшей мере об одном исследовании пробиотиков, результаты которого не являются общедоступными.

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007239.pub4/full/ru?highlightAbstract=pregnanc%7Cpregnancy>

Лапароскопическое лечение болевого синдрома и бесплодия, связанных с эндометриозом

Bafort C. et al., 23 October 2020

Актуальность

Эндометриоз — это патологическое состояние, которое характеризуется наличием эндометрия не в полости матки, а, например, на яичниках, фаллопиевых трубах и других органах таза. Эндометриоз может быть причиной болевого синдрома, бесплодия и других нарушений, которые могут снизить качество жизни женщины. Доступны различные методы лечения эндометриоза, одним из которых является лапароскопическая хирургия, выполняемая для удаления видимых участков эндометриоза.

Цель

Авторы этого Кокрановского обзора оценили доказательства использования лапароскопической хирургии для лечения боли и проблем с фертильностью у женщин с эндометриозом. Лапароскопические хирургические методы включают абляцию и иссечение.

Результаты и выводы

Авторы включили в обзор 4 РКИ (с участием 1563 женщин). Они проводились в Австралии, Канаде, Египте, Франции, Италии, Иране и Великобритании. Большинство сравнивали лапароскопическую абляцию или иссечение с диагностической лапароскопией.

Авторы обнаружили, что остается неясным, уменьшает ли лапароскопическая операция выраженность болевого синдрома по сравнению с диагностической лапароскопией. Они выяснили, что лапароскопическая хирургия может увеличить частоту внутриутробных беременностей по сравнению с диагностической лапароскопией. Авторы не уверены в том, является ли лапароскопическое иссечение более эффективным для облегчения боли, чем абляция. Данных о побочных эффектах было недостаточно, чтобы сделать какие-либо выводы относительно безопасности этих методов.

Качество доказательств в отношении эффективности лапароскопической хирургии было от умеренного до очень низкого. В этой области необходимы дополнительные исследования.

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011031.pub3/full/ru?highlightAbstract=gynecology%7Cgynaecology%7Cgynecolog%7Cgynaecolog>

Школа неонатології PedSMART: правильний початок здорового життя

Новонародженість – це особливий період у житті дитини, який потребує максимальної уваги з боку медичних працівників. Як налагодити раціональне грудне вигодовування, які зміни в організмі немовляти є нормою, а які повинні насторожити, як правильно доглядати за новонародженим? Ці та безліч інших питань постають перед батьками після виписки з пологового будинку, і вони очікують отримати на них відповіді від кваліфікованих медичних працівників – педіатрів та сімейних лікарів. Для підвищення рівня знань медиків щодо ведення дітей у найважливіший період їхнього життя 4 липня 2020 року за ініціатииви Української академії педіатричних спеціальностей в онлайн-форматі відбулася фахова школа «PedSMART. Неонатологія».



Доповідь на тему «Новонароджена дитина: як забезпечити здоровий розвиток» представила член-кореспондент Національної академії медичних наук, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (НМАПО), доктор медичних наук, професор Єлизавета Євгенівна Шунько.

Доповідь на тему «Новонароджена дитина: як забезпечити здоровий розвиток» представила член-кореспондент Національної академії медичних наук, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (НМАПО), доктор медичних наук, професор Єлизавета Євгенівна Шунько.

Здоровий початок життя визначається як своєчасне (у термін 37-42 тижня) народження дитини у здорової жінки з низьким перинатальним ризиком шляхом фізіологічних пологів. При цьому новонароджений малюк має ранній та постійний контакт із матір'ю під час перебування в пологовій залі, перебуває на грудному вигодовуванні (ГВ), йому вчасно проведено неонатальний скринінг, вакцинацію та медичний огляд. До показників нормальної адаптації дитини при народженні належать частота серцебиття 100-160 ударів за хвилину, частота дихання 30-60 за хвилину, колір шкіри рожевий, може бути періоральний та акроціаноз, температура тіла 36,5-37,5 °C, після третьої доби життя – 36,5-37,2 °C, маса тіла, обвід голови та зріст відповідають гестаційному віку.

Причинами порушень адаптації новонародженого до нових умов життя та предикторами, які можуть впливати на подальший розвиток дитини, є перинатальні ризики – патологічні ситуації, пов'язані зі станом здоров'я матері, перебігом вагітності, пологів та наданням неонатологічної допомоги. Факторами високого перинатального ризику є вік породіллі, соціально-економічний стан сім'ї, шкідливі звички, недостатнє харчування під час вагітності, а також супутні захворювання матері – цукровий або гестаційний діабет, патологія щитоподібної залози та нирок, інфекції сечовивідних шляхів, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні хвороби. До акушерських факторів ризику належать: передчасні пологи, вроджені вади розвитку у старших дітей у сім'ї, кровотеча під час вагітності, передчасний розрив плодових оболонок, хоріоамніоніт, гіпертермія матері в пологах, дистрес плода.

Перинатальні ризики збільшують показники смертності серед немовлят. Протягом першого року життя патологічні стани перинатального періоду та вроджені аномалії складають майже 80% усіх дитячих смертей. Основні причини: недоношеність, низька маса тіла при народженні, інфекції, асфіксія, пологові травми та вроджені аномалії.

Медичним працівникам та батькам надзвичайно важливо знати про загрозливі стани дитини, які потребують

негайного лікарського втручання, адже своєчасно надана допомога може знизити показники смертності, навіть за наявності ризиків. До таких станів належать: відмова від годування, судоми, прискорене дихання (більше 60 за хвилину), відсутність самостійних рухів та їх наявність лише після стимуляції, лихоманка чи гіпотермія, почервоніння навколопупкової рани чи виділення з неї гною, пустули на шкірі, патологічна жовтяниця.

Таким чином, турбота про здоров'я дитини розпочинається ще на етапі планування та ведення вагітності, що допомагає зменшити перинатальні ризики, та продовжується безпосередньо в пологовій залі, де проводиться перший огляд малюка та надається перша допомога. Підхід до вирішення цих задач повинен бути мультидисциплінарним та комплексним, а також базуватися на сучасних міжнародних рекомендаціях.



Про алгоритм огляду новонародженого розповіла асистентка кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Оксана Іванівна Сіренко.

Кожну дитину одразу після народження обов'язково оглядають й аналізують основні життєві показники. Протягом наступних 48 годин та перед випискою з лікарні проводять повне й детальне

обстеження дитини. Подальшу оцінку слід проводити на 1-му та 4-6-му тижнях життя. Первинний огляд здійснюється безпосередньо після народження дитини або після початкової стабілізації її стану, для оцінки адаптації до нових умов, визначення статі, виявлення вад розвитку та патологій, які потребують невідкладної допомоги та інформування батьків. Проте такий огляд не має бути перепорою для контакту матері та дитини «шкіра до шкіри».

Перед оглядом лікар має ознайомитися з медичною документацією, дізнатися вік, групу крові матері, інформацію про проведення її гемотрансфузій

та наявність ізоімунізації за системою АВО або Rh. Необхідно зібрати відомості про захворювання породіллі, репродуктивний анамнез, перебіг вагітності та пологів, стан дитини після народження. Перед оглядом також потрібно взяти до уваги будь-які скарги або побоювання батьків щодо здоров'я їхньої дитини та обговорити характер вигодовування, його ефективність. Усі обстеження мають проводитися при дотриманні певних умов: температура у приміщенні має бути 22-24 °C, наявне денне освітлення (або лампи денного світла), зручний для дитини, матері й лікаря час. Тривалість огляду не повинна перевищувати 15-20 хвилин. Малюк має бути повністю роздягнений. Для проведення детального огляду необхідні стетоскоп, шпатель, ліхтарик, сантиметрова стрічка, ваги і горизонтальний ростомір, діаграми фізичного розвитку немовлят, пульсоксиметр, офтальмоскоп та медична документація.

Огляд проводиться за системним підходом від голови до п'ят і спереду назад. Спершу оцінюють зовнішній вигляд дитини, далі – фізичний розвиток, стан шкіри, обстежують голову та обличчя, шию, плечовий пояс, руки, кисті, грудну клітку, серцево-судинну та дихальну системи, живіт, сечовивідну систему, статеві органи, анальний отвір, кульшові суглоби, ноги, стопи, спину, проводять неврологічний огляд. Оцінка фізичного розвитку включає вимірювання антропометричних показників та їх відповідність гестаційному віку, обрахунок первинної втрати маси тіла.

Повне деталізоване обстеження дитини проводиться пізніше і має на меті виявити або припустити у немовляти наявність захворювання чи вроджені вади, розпочати своєчасне лікування. Також проводиться оцінка фізичного розвитку, фізіологічних випорожнень, виявлення ризиків перинатальної патології.

Після огляду необхідно проконсультувати батьків із питань догляду за дитиною і теплового захисту, профілактики інфекцій, ГВ, профілактики травматизму, попередження синдрому раптової дитячої смерті, надати інформацію щодо можливих перехідних станів, рекомендації стосовно догляду, вакцинації та профілактики геморагічної хвороби новонароджених. Також

батьки мають бути попереджені про загрозові стани, при яких слід звертатися по медичну допомогу.

Правильно проведений огляд новонародженого дозволяє не лише вчасно виявити патологію, але у комплексі з наданими рекомендаціями є запорукою подальшого здорового розвитку немовляти та спокою батьків.



Доцент кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Ольга Тимофіївна Лакша представила доповідь на тему «**Перехідні стани новонароджених: лікувати чи спостерігати**».

— Перехідні стани — це зміни в організмі новонароджених дітей, які відображають процеси пристосування до нових умов життя. Їх особливостями є те, що вони проявляються при пологах і після народження та порівняно швидко зникають.

Фізіологічна втрата маси тіла спостерігається майже в усіх новонароджених у перші 3-4 дні життя й у середньому становить 4-5% від маси тіла при народженні. Відновлення початкової маси тіла відбувається в кінці першого — на початку другого тижня життя дитини. Якщо маса тіла не збільшується до кінця 3-го тижня або її втрата одразу становить більше 10% від початкової, такий стан розцінюється як патологічний. Варто пам'ятати, що при фізіологічній втраті маси тіла догодовувати малюка сумішшю не потрібно.

Транзиторна гіпотермія може виникати у перші 90 хвилин життя. Температура тіла може становити 35,0-35,8 °C і підвищуватися протягом 12 годин. Транзиторна гіпертермія супроводжується підвищенням температури тіла до 38,5 °C найчастіше на 3-4-й день життя, що часто збігається з максимальною втратою маси тіла і триває, як правило, 3-4 години.

Транзиторні стани з боку шкіри дитини: проста та токсична еритема, фізіологічне лущення, міліуми, акне новонароджених, «лососеві» плями, «мармурова шкіра» чи зміна її кольору за типом «костюм Арлекіна». Вони не потребують специфічного лікування й проходять самостійно. Також може спостерігатися пологова пухлина — набряк передлежачої частини тіла протягом 1-2 діб життя, яка минає без будь-яких втручань.

Транзиторна олігурія — відсутність діурезу в перші 12 годин — спостерігається у 60% здорових дітей. Кількість сечовипускань поступово нормалізується, а починаючи з 4-5 дня становить не менше 7 разів на добу, що є показником достатнього надходження материнського молока в організм дитини. Сечокислий інфаркт — відкладення сечової кислоти у ниркових каналцях від пірамід до кіркового шару. Сеча при цьому має жовто-цегляний колір, каламутна, залишає на пелюшці коричнево-червоні плями. Цей стан проходить до кінця 1-го або на 2-му тижні життя.

Після народження змінюється гормональний фон дитини і може відбуватися статевий криз. Одним із проявів є набухання молочних залоз до 2-3 см на 3-4-й день життя. У новонароджених хлопчиків протягом перших двох тижнів калитка часто буває набрякла, збільшена в розмірах. Невелике накопичення рідини в ній — гідроцеле — також є нормою й минає протягом 1 місяця. У дівчаток можуть бути виділення зі статевих органів слизового секрету білого кольору, а також кров'янистого характеру об'ємом до 2 мл. Вони спостерігаються на 3-7-му добу, тривають кілька днів і минають самостійно.

Майже в усіх новонароджених можуть спостерігатися транзиторні неврологічні порушення: невелика косоокість, тремтіння підборіддя і рук, деяка різниця в тонусі м'язів правої та лівої сторін тіла, що не вважаються патологією на першому тижні життя, якщо симптоматика не наростає, а загальний стан дитини не погіршується.

Ще одним частим станом є перехідна жовтяниця, що виникає на 2-гу — 3-тю добу після народження, триває в середньому 10-14 днів. При цьому відсутні ахолічні випорожнення та інтенсивне забарвлення сечі, а також зміни з боку внутрішніх органів та порушення загального стану.

Здорова доношена новонароджена дитина у перехідному стані додаткового обстеження та лікування не потребує.



Асистентка кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Олена Олександрівна Белова представила доповідь на тему «**Грудне вигодовування: переваги та запобігання ризикам**».

— Через субоптимальне ГВ у світі помирає близько 800 тисяч дітей на рік. Лише 41% немовлят отримують виключно ГВ. Системи охорони здоров'я світу витрачають 300 млрд доларів щорічно через низький рівень ГВ. Водночас, згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), діти, які протягом перших 6 місяців перебувають виключно на ГВ, отримують ідеальне харчування й усе, чого вони потребують для росту та розвитку головного мозку, захисту від респіраторних інфекцій, діареї та інших небезпечних для життя станів.

При наданні медичної допомоги матерям та дітям усі заклади охорони здоров'я повинні керуватися розробленою в 1991 році Американською академією педіатрії спільно з ВООЗ та фондом ЮНІСЕФ програмою «10 кроків успішного грудного вигодовування».

Важливо, що ГВ потрібно розпочинати якомога раніше — протягом години після народження, коли дитина проявляє ознаки готовності до початку годування та знаходиться з матір'ю в контакт «шкіра до шкіри». Абсолютними протипоказаннями до ГВ є відкрита форма туберкульозу, гострі психічні захворювання матері.

Важливим аспектом також є фармакотерапія при лактації. Більшість лікарських засобів є безпечними для жінок, які годують грудьми. Фактори ризику для дитини повинні враховувати оральну біодоступність — вміст у відсотках речовини, що потрапляє з кишечника до системного кровотоку, вік дитини, адже максимальне проникнення лікарських засобів у грудне молоко відбувається в перші дні та тижні після пологів. Також варто враховувати здатність організму дитини знешкоджувати та виводити медикаменти.

Якщо матір під час лактації приймає лікарські засоби, даних відносно безпечності яких для дитини недостатньо, необхідно стежити за поведінкою малюка та звертати увагу на тривожність, наявність висипу, біль у животі, зміну випорожнень, манери смоктання. Бажано вести щоденник — відзначати час прийому та назву препаратів, а також занотовувати будь-які зміни у поведінці чи зовнішньому вигляді дитини. Розроблені спеціальні сайти та програми, які містять інформацію щодо сумісності ГВ та різних фармакологічних препаратів.

Актуальним питанням на сьогодні є взаємозв'язок ГВ та COVID-19. Інформація, якою володіють лікарі на даний момент, свідчить про те, що вірус SARS-CoV-2 не передається через грудне молоко, тому ГВ рекомендоване жінкам із COVID-19. При цьому слід дотримуватися респіраторної гігієни (використовувати медичну маску при догляді за дитиною, мити руки з милом перед та після контакту з малюком, обробляти руки дезінфектантом, регулярно обробляти всі поверхні, яких торкається мати). При тяжкому перебігу та наявності ускладнень варто проводити годування зціленим грудним молоком. При дуже тяжкому стані матері слід тимчасово припинити ГВ із наступною релактацією.

ВООЗ також розробила рекомендації для медичних закладів на час пандемії COVID-19. Згідно з ними, не варто рекомендувати матерям використання молочних сумішей, пляшечок тощо. Необхідно забезпечити сумісне перебування матері та дитини з контактом «шкіра до шкіри» навіть при підозрі або підтвердженні у матері COVID-19.



Завідувач кабінету «Комплексного нейромоніторингу з дитячою лабораторією сну» відділення інтенсивного виходжування глибоко недоношених дітей НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, аспірантка кафедри неонатології НМАПО імені П.Л. Шупика Дарія Миколаївна Костюкова представила доповідь на тему «**Сон у перинатальному періоді: чому це важливо**».

— Сон є ключовим аспектом раннього нейросенсорного та моторного розвитку дитини. Неповноцінний

сон у дітей асоціюється з ожирінням, поганою емоційною регуляцією, незадовільним самопочуттям та зниженням академічної успішності (Chaput J. P. et al., 2016). Вже у віці 20-28 тижнів плід має чіткий шаблон спокійного стану та активності — так званий циклічний ритм активності, що керується плацентарним мелатоніном. У віці понад 35 тижнів середня тривалість циклів сну/неспання становить 50-60 хвилин, що можна виміряти за допомогою полісомнографії (ПСГ).

У новонароджених є лише дві стадії сну: REM-сон (швидкий) та nREM-сон (глибокий, повільний) у співвідношенні 50/50. Ці цикли скорочуються вдень та подовжуються вночі під впливом розвитку циркадних ритмів. Протягом перших 3 місяців життя кількість часу, проведеного в REM-сні, скорочується, він поступово стає більш схожим на сон дорослої людини: спостерігається збільшення його тривалості від 4 годин у віці 1 місяць до 7 годин у віці 5 місяців.

Моніторинг сну можна проводити за допомогою поведінкової класифікації, визначення варіабельності серцевого ритму, застосування стандартної електроенцефалографії (ЕЕГ), амплітудно-інтегрованої ЕЕГ та ПСГ (остання є «золотим стандартом»).

Перед призначенням додаткових обстежень щодо патології сну лікарю потрібно зібрати анамнез, провести фізичне обстеження дитини та оцінку середовища, де вона спить: температура, рівень шуму, наявність телевізора в кімнаті тощо. При цьому важливо уникнути надмірної тривожності батьків.

У якості інструменту для скринінгу найчастіше використовують мнемонічну схему BEARS (Bedtime problems, Excessive daytime sleepiness, Awakings, Regularity and duration of sleep, Snoring) — це опитування родини: чи є в дитини проблеми зі сном, уточнення його регулярності та тривалості, чи присутня надмірна денна сонливість, пробудження вночі. Також рекомендується вести щоденник сну, можна використовувати спеціальні трекери та інструментальні методи обстеження — ЕЕГ, ПСГ.

Регрес сну — період часу, який триває 2-6 тижнів, коли дитина починає погано спати, хоча раніше проблем зі сном не було. До ознак цього періоду відносять: часті нічні пробудження, короткий і неспокійний сон, метушливість під час неспання, складнощі із засинанням. Перший такий період, як правило, спостерігається на 4-му місяці життя, коли починає змінюватися цикл сну. Восьми- або дев'ятимісячний регрес може бути спричинений значним розвитком мозку через оволодіння новими руховими функціями (повзання, сидіння, підтягування) та стрімким психомовленнєвим розвитком. Вісімнадцятимісячна регресія пов'язана з тривогою стосовно розлуки з батьками, із прорізуванням зубів, бажанням переходу на один денний сон. У таких випадках рекомендовано нетуге сповивання, викладання дитини у положення на боці/животі під наглядом, заспокоєння приємними звуками, качання, смоктання. Також можна використовувати білий шум гучністю не вище 50 дБ і на відстані не менше 1 м від ліжечка.

Таким чином, сон є природним біомаркером функцій мозку, а його порушення потребують корекції для поліпшення довгострокового результату стосовно здоров'я дитини. Водночас тривалість та структура сну залежать від віку немовляти. Важливо пояснити батькам, що вони повинні реагувати в першу чергу на потреби дитини, а не складати суворий розклад, за яким вона повинна спати.

Як правило, породіллю та новонароджену дитину виписують зі стаціонару вже на 3-й день після пологів. З того моменту малюк вже знаходиться на патронажі у педіатрів та сімейних лікарів. Під час проведення фахової школи «PedSMART. Неонатологія» лікарі-неонатологи представили ключові аспекти щодо догляду та вигодовування немовлят, надали рекомендації стосовно перехідних станів та ознак, які потребують негайного звернення до стаціонару. Цю інформацію під час патронажів та оглядів дитини педіатри й лікарі загальної практики зможуть у доступній формі донести батькам дитини, щоб допомогти їм зберегти здоров'я своїх дітей.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:



Комітету Верховної Ради України
з питань здоров'я нації, медичної
допомоги та медичного страхування



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

Організатори:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН



25

50



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



10 000

100



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

+38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA