



Редакционная коллегия

Учредитель

ООО «Видавничий дім
«Здоров'я України»

Генеральный директор

Игорь Иванченко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Издатель

ООО «Здоровье Украины
XXI столетие»

Директор

Татьяна Артюнина
t.artunina@health-ua.com

Главный редактор

Анна Ракоед
rakoed@health-ua.com

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинские редакторы

Мария Арефьева
Леся Коломиец

Литературные редакторы

Виктория Лаворик
Алла Яворская

Дизайн/верстка

Елена Ткач

Начальник отдела рекламы

Анастасия Чаплыженко
anastasia@health-ua.com

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-54-76
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 25.06.09
Заказ № 25/06
Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.

За достоверность фактов, цитат, имен,
географических названий и иных сведений
отвечают авторы. Статьи с пометкой *** публи-
куются на правах рекламы. Ответственность
за содержание рекламных материалов несет
рекламодатель. Перепечатка материалов
допускается только с разрешения редакции.

Рукописи не возвращаются и не рецензи-
руются.

Адрес редакции:
03035, г. Киев,
ул. Урицкого, 45, офис 013
тел./факс: (044) 391-31-41

© Иванченко И.Д., 2006.

Бигер Давид

профессор, Государственный медицинский центр «Тел Ашомер Шеба»,
медицинский центр «Ассута», Израиль

Воробьева Людмила Ивановна

д.м.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии
Института онкологии АМН Украины

Гнатко Елена Петровна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2
НМУ им. А.А. Богомольца

Гомель Виктор

профессор факультета акушерства и гинекологии (Medicine University
of British Columbia), Ванкувер, Канада

Давыдова Юлия Владимировна

д.м.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии
и постнатальной реабилитации
Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Дубоссарская Зинаида Михайловна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и пери-
натологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Ефименко Анатолий Федорович

к.м.н., заведующий отделением оперативной гинекологии клиники «Медиком»

Жабченко Ирина Анатольевна

д.м.н., заведующая отделением патологии беременности и родов
Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Жилка Надежда Яковлевна

к.м.н., начальник отдела охраны здоровья матерей и детей Министерства
здравоохранения Украины

Каляжная Лидия Денисовна

д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Кузнецов Валерий Николаевич

д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

Лившиц Людмила Аврамовна

д.м.н., профессор, заведующая отделом геномики человека
Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

Маньковский Борис Никитич

д.м.н., профессор, заместитель директора
Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии

Мегведь Владимир Исаакович

д.м.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных
Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Поворозняк Владислав Владимирович

д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии
опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины,
директор Украинского научно-медицинского центра остеопороза

Смолянко Иван Иванович

д.м.н., профессор, руководитель отдела опухоли молочной железы
Института онкологии АМН Украины

Татарчук Татьяна Феофановна

д.м.н., профессор, заведующая отделом эндокринной патологии Института
педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Фернандес Эрвэ

профессор медицинского факультета (Universite Paris-Sud), руководитель отделения
гинекологии и гинекологической амбулаторной хирургии, госпиталь Антуан Беклер,
президент Общества гинекологической и тазовой хирургии, Франция

Шулько Елизавета Евгеньевна

д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика



Багатоплідна вагітність: нові антенатальні аспекти з точки зору доказової медицини

Д.Г. Коньков, Б.Ф. Мазорчук, О.О. Кулик, А.В. Чернов, Н.А. Годлевська
Кафедра акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова;
Управління охорони здоров'я Вінницької облдержадміністрації

Багатоплідною є вагітність, при якій в організмі жінки розвивається два плода або більше. Народження двох і більше дітей називають багатоплідними пологами.

Виділяють два різновиди двійні: двояйцеву (дизиготну) і однайцеву (монозиготну). При однайцевих двійнях запліднюється одна яйцеклітина. Кількість плацент, що формуються, при цьому типі двійні залежить від строку ділення єдиної заплідненої яйцеклітини. Якщо ділення відбувається протягом перших 72 год після запліднення (до стадії морули), то формуються два ембріона, два амніона, два хоріона/плаценти. Міжплодова перегородка, як і при двояйцевій двійні, складається з чотирьох шарів. Таку однайцеву двійню називають біхоріальною біамніотичною. Коли ділення яйцеклітини відбувається в інтервалі 3-8 діб після запліднення (стадія бластоцисти), то формуються два ембріона, два амніона, але один хоріон/плацента. Міжплодова перегородка при цьому складається з двох шарів амніону. Такий тип однайцевої двійні вважають монохоріальним біамніотичним. При діленні яйцеклітини в інтервалі 8-13 діб після запліднення формуються один хоріон і два ембріона, оточені єдиною амніотичною оболонкою, – міжплодова перегородка відсутня. Таку однайцеву двійню називають монохоріальною моноамніотичною. Результат ділення заплідненої яйцеклітини на більш пізніх строках (після 13-ї доби), коли вже сформовані ембріональні диски, – це зрощена двійня. Таким чином, біхоріальними можуть бути як двояйцеві, так і однайцеві двійні, тоді як монохоріальними – тільки однайцеві [1, 25].

За останні 15 років значно підвищилася частота багатоплідних вагітностей (БВ). У 60-70% випадків це пов'язано з частим використанням індукції овуляції, стимуляції суперовуляції у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), включаючи екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) і перенесення ембріонів (ПЕ). У зв'язку з розвитком ЕКЗ та ПЕ з 1980 до 1997 р. щорічна кількість пологів двійнятами збільшилася на 52%, тоді як частота народження трійнят – на 404% [27, 29].

Окрім цього, прогностичними чинниками для БВ є вік жінок старше 35 років, розширення застосування

спектра гормональних препаратів при лікуванні безпліддя (кломіфен, профазі, прегніл), використання комбінованих оральних контрацептивів (ребаунд-ефект), аномалії розвитку матки, расовий чинник (більше БВ спостерігається серед жінок негроїдної раси, менше – серед азійської), спадковість [25].

Із розвитком репродуктивних технологій, які збільшують число БВ, зростає кількість чинників, що можуть негативно впливати на перебіг вагітності, материнську захворюваність (зростає в 3-7 разів) і пов'язані з нею матеріальні витрати. Останні збільшуються більш ніж на 40% у порівнянні з одноплідною вагітністю. Крім того, період госпіталізації пролонгується у шість разів і більше, що призводить до можливої контамінації нозокоміальної інфекції [13, 18, 25, 27].

Серед ускладнень БВ хотілося б виділити преєклампсію різних ступенів тяжкості, передчасні пологи, передчасне відходження навколоплідних вод, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, гестаційний діабет, пієлонефрит, післяпологові кровотечі, анемію та ін. [7, 17].

Дві третини БВ закінчуються одноплідними пологами внаслідок втрати іншого ембріона в результаті кровотечі, редукції і подальшої резорбції упродовж перших 10 тиж вагітності або муміфікації (паперовий плід) [25].

За результатами досліджень університету Джона Хопкінса (США), достовірно підтверджено вищу кількість вроджених вад розвитку (ВВР) плода у два рази у випадку двійні і в чотири рази при трійні. У світовій літературі також є дані щодо достовірного підвищення частоти ВВР плода при БВ внаслідок ДРТ. Дійсно, з біологічної точки зору підвищення ризику ВВР при використанні ДРТ цілком можливе. До чинників, які можуть підвищувати цей ризик, відносяться як і самі причини безпліддя, так і ті, що безпосередньо пов'язані з процедурою ДРТ – заморожування і розморожування ембріонів, відтерміноване запліднення ооцитів, препарати для індукції овуляції, а також медикаменти, що використовуються для підтримки лютеїнової фази [33]. Центром по вивченню здоров'я дитини університету Західної Австралії 2005 р. було проведено системний огляд усіх досліджень



(всього 25), опублікованих з даного питання до 2003 р. Результат метааналізу цих досліджень свідчить про статистично достовірне підвищення ризику ВВР на 30-40% при використанні ДРТ порівняно зі спонтанною вагітністю [25].

За даними Канадської спільноти акушерів-гінекологів і спільноти безпліддя та андрології, ризик ВВР при БВ після ДРТ підвищується у два рази у порівнянні зі спонтанною вагітністю. Частота виникнення хромосомних аномалій та гідроцефалії плодів є вищою при БВ. Record та співавт. повідомили про 17 пар двійнь з гідроцефалією, у яких поєднання гідроцефалії в обох плодів було виявлено у 11,8% випадків. Ризик виникнення аномалій при двійні у матері віком 33 років є таким же, як і у 35-річному віці з вагітністю одним плодом. Повідомляється про достовірно вищий ризик виникнення анеуплоїдії у двійні – ризик у 31-річної жінки відповідає такому у 35-річної з одноплідною вагітністю. Автори рекомендують проводити інвазійні генетичні дослідження усім жінкам з БВ віком понад 31 рік [36].

Дані стосовно неонатальної захворюваності та смертності при БВ наведені в таблиці 1 [6].

Найбільш вірогідна причина смерті новонароджених до одного року – перинатальні стани (недоношеність, затримка внутрішньоутробного розвитку, ВВР та ін.) [35].

До упровадження УЗД в акушерську практику діагноз БВ нерідко встановлювали на пізніх строках або навіть під час пологів. Для вироблення правильної тактики ведення вагітності та пологів при багатоплідді вирішальне значення має раннє (у I триместрі) визначення хоріальності (числа плацент) і діагностика самої БВ (відношення шансів [ВШ] 0,08%; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,04-0,16) [21, 24].

Дані систематичного огляду Кокранівської бібліотеки свідчать про те, що рутинне УЗД на ранніх строках вагітності сприяє:

- ранньому виявленню БВ (ВШ 0,08; 95% ДІ: 0,04-0,16);
- зниженню частоти індукції пологів унаслідок переносування вагітності (ВШ 0,61; 95% ДІ: 0,52-0,72);
- підвищенню частоти артифіційних переривань вагітності, обумовлених аномаліями розвитку плода (ВШ 3,19; 95% ДІ: 1,54-6,6).

Чому важливо встановлювати хоріальність? Саме хоріальність (а не зиготність) визначає перебіг вагітності, її результати і перинатальну захворюваність. Найбільш несприятливою у плані перинатальних ускладнень є монохоріальна БВ, яку спостерігають у 65% випадків однойцевих двійнят. Перинатальна смертність при монохоріальних двійнятах незалежно від зиготності у три-чотири рази перевищує таку при біхоріальній. Причини полягають у проблемі плацентарної васкуляризації. Нерівномірність плацентарної циркуляції навіть на одній ділянці (додаткова часточка, частковий інфаркт плаценти або стоншення) може призвести до дискордантних порушень серед близнят [19, 21].

За даними великого Данського когортного дослідження (2008), вагітність монохоріальними двійнятами порівняно з дихоріальними супроводжується достовірно вищим ризиком:

- перинатальної смертності – 11,6% при монохоріальній та 5% при дихоріальній двійні;
- внутрішньоутробної загибелі плода після 32 тиж (ВШ 8,8; 95% ДІ: 2,7-28,9);
- тяжкого дискордантного розвитку плодів (> 20%) (ВШ 1,23; 95% ДІ: 0,97-1,55);
- некротизуючого ентероколіту (ВШ 4,05; 95% ДІ: 1,97-8,35) [16].

У монохоріальних близнят у порівнянні з дихоріальними частота інтранатальної загибелі достовірно вища. Огляд 1051 близняти показав, що монохоріальність (ВШ 2; 95% ДІ: 1,2-3,4) і дискордантна вага (ВШ 4,3; 95% ДІ: 2,5-7,3) є чинниками, які достовірно пов'язані зі смертю *in utero*. Ці спостереження свідчать, що для перинатальних результатів більше значення має хоріальність двійнь, чим зиготність [5]. Найбільш серйозною проблемою при монохоріальній плацентації є синдром фето-фетальної трансфузії (СФФТ), який ми розглянемо в наступній статті.

Таким чином, точне визначення хоріальності є найбільш важливим кроком у виборі правильної тактики ведення БВ.

Наявність двох окремо розташованих плацент та міжплодової перегородки завтовшки понад 2 мм слугують достовірним критерієм біхоріальної двійні. При виявленні єдиної «плацентарної маси» потрібно диференціювати «єдину плаценту» (монохоріальні двійнята) від двох, що злилися (біхоріальні двійнята).

Таблиця 1. Неонатальна захворюваність при БВ

Показник	Двійня	Трійня	Четвірня
Середня вага новонародженого, г	2347	1687	1309
Частота затримки внутрішньоутробного розвитку, %	14-25	50-60	50-60
Показання до госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), %	25	75	100
Кількість ліжко-днів у ВРІТ	18	30	58
Ризик церебрального паралічу порівняно з одноплідною вагітністю	У 4 рази вищий	У 17 разів вищий	–
Ризик смерті новонароджених до 1 року порівняно з одноплідною вагітністю	У 7 разів вищий	У 20 разів вищий	–

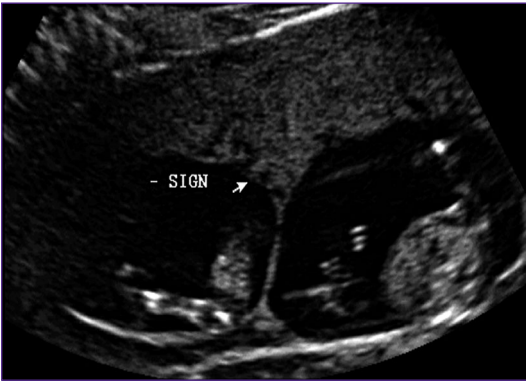


Рис. 1. λ-ознака при УЗД (біхоріальна двійня)

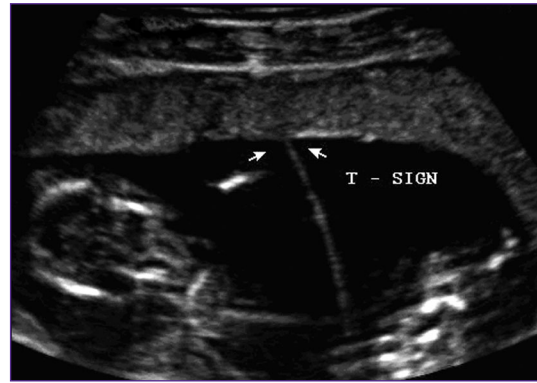


Рис. 2. T-ознака при УЗД (монохоріальна двійня)

Наявність специфічних ультразвукових критеріїв – T- і λ- ознак, що формуються в основі міжплодової перегородки, – з великою мірою достовірності дозволяє поставити діагноз моно- або біхоріальної двійні. Виявлення λ-ознаки при УЗД на будь-яких строках гестації свідчить про біхоріальний тип плацентації, T-ознака вказує на монохоріальність (рис. 1, 2). Найбільш оптимальним строком вагітності для діагностики хоріальності двієнь є 10-13-й тиждень гестації. Слід враховувати, що після 16 тиж вагітності λ-ознака стає менш доступною для дослідження [1, 2, 11].

На більш пізніх строках вагітності (II-III триместр) точна діагностика хоріальності можлива лише за наявності двох окремо розташованих плацент. У разі єдиної плацентарної маси (одна плацента або плаценти, що злилися) при ехографії часто відбувається гіпердіагностика монохоріального типу плацентації [26].

Тактика ведення БВ може умовно включати базові та специфічні підходи. До базових підходів відносяться профілактичні і діагностичні заходи, які слід запропонувати всім пацієнткам з БВ. Специфічні підходи (залежні від хоріальності) відрізняються для моно- і біхоріальної двійні.

Пацієнткам з БВ необхідно відвідувати жіночу консультацію частіше ніж з одноплідною:

- строком до 28 тиж – 1 раз на місяць;
- до 34 тиж – 1 раз в 10-14 днів;
- з 34-го тижня – 1 раз у 7-10 днів.

Таким чином, при одноплідній вагітності кількість відвідувань жіночої консультації становить у середньому 10-12, а при багатоплідній – 15-17 разів. У всіх випадках, коли БВ супроводжується ускладненнями і вимагає інтенсивнішого антенатального спостереження, графік відвідувань може бути індивідуалізованим [4, 17, 25].

Жінку з БВ необхідно навчити розпізнаванню небезпечних симптомів. До них належать: біль внизу живота, кров'яністі виділення із статевих шляхів, слабкість, запаморочення, втрата свідомості, зменшення рухової активності плодів, нудота, блювота, головний біль, порушення зору (помутніння, двоїння), спрага, зменшення сечовиділення, раптові набряки рук, ніг. Наявність хоча б одного з цих небезпечних симптомів у вагітної є показанням до екстреної госпіталізації [23]. Пацієнтка з БВ

повинна бути проінформована щодо особливостей перебігу та найбільш частих ускладнень БВ, особливостей антенатального спостереження і необхідних лікувально-діагностичних утручань. На заняттях школи відповідального батьківства вагітній/парі необхідно надавати інформацію щодо особливостей пологів при БВ і догляду за двома новонародженими (грудне вигодовування і т.ін.).

При проведенні першого УЗД в 10-13 тиж визначають життєздатність плода, хоріальність, товщину шийної складки (анеуплоїдія) та ВВР. При наступному УЗД (20-22 тиж) виявляють структурні аномалії [12].

Однією з цілей ведення БВ є своєчасне розпізнавання плода (плодів), малого для гестаційного віку (МГВ). Ультразвукова фетометрія при БВ може бути високочутливим методом діагностики при прогнозуванні МГВ немовлят, однак це дорога процедура і не завжди доступна. Вимірювання висоти стояння дна матки (ВДМ) – широко використовуваний метод виявлення МГВ плодів при одноплідній вагітності. Відомо, що чутливість цього показника варіює між 62 і 86% і навіть може зростати до 95%. При порівнянні чутливості вимірювання ВДМ і ультразвукової оцінки кола живота плода як скринінгового тесту на визначення МГВ плодів при одноплідній вагітності не виявлено значних відмінностей (76 і 83% відповідно). На підставі низки досліджень популяції були побудовані гравідограми для БВ. Так, у найбільшому дослідженні (Швейцарія) була запропонована гравідограма, розрахована за допомогою сучасних статистичних методів на основі даних по великій сукупності пар близнят із досить точним певним гестаційним віком. Середній показник ВДМ в цьому дослідженні був значно вищим на кожному тижні, ніж зареєстровані показники ВДМ при одноплідній вагітності. У 18 тиж гестаційного віку середня ВДМ становила близько 20 см і збільшувалася майже удвічі до 36-го тижня вагітності. Було виявлено, що ВДМ збільшується лінійно, а гестаційний строк (ГС) був запропонований як мітка для 50-го процентиля:

$$\text{ВДМ (см)} = \text{ГС (тижнів)} + 10\% \text{ ГС}$$

Дана формула легко запам'ятовується і може стати в нагоді у клінічній практиці для оцінки розвитку плода, особливо у випадках, коли УЗД недоступна [10].



Перевагою вимірювання ВДМ є те, що це простий, дешевий і неінвазивний метод, доступний на будь-якому рівні надання медичної допомоги.

Вагітним з багатопліддям після 12-го тижня гестації призначають превентивну протианемічну терапію (оральний прийом залізовмісних препаратів в дозі 60-100 мг/доб і 400 мкг/доб фолієвої кислоти протягом 6 міс). Застосування препаратів заліза у вказаних дозах і в поєднанні з фолієвою кислотою достовірно знижує частоту виявлення рівня гемоглобіну 100 мг/л і менше на пізніх строках вагітності і може зменшувати потребу в гемотрансфузії у післяпологовому періоді [20, 32].

Частота розвитку гестозу у жінок при багатоплідді досягає 45%. При БВ гестоз зазвичай виникає раніше, і його перебіг більш тяжкий, ніж при одноплідній вагітності, що пояснюють збільшенням об'єму плацентарної маси (гіперплацентозом). У значного числа вагітних з двійнятами унаслідок надмірного збільшення внутрішньосудинного об'єму розвиваються артеріальна гіпертензія (АГ) і набряки, і цих жінок помилково відносять до групи вагітних з гестозом. У таких випадках швидкість клубочкової фільтрації підвищена, протеїнурія незначна або відсутня, а зниження величини гематокриту в динаміці вказує на збільшений об'єм плазми. У цих вагітних настає значне покращання стану при дотриманні bed-rest режиму. На сьогоднішній день існують незаперечні дані (рівень доказовості А), які свідчать про високу ефективність прийому низьких доз ацетилсалцилової кислоти і препаратів кальцію для профілактики прееклампсії. Прийом низьких доз ацетилсалцилової кислоти (50-150 мг/доб) з 20-го тижня вагітності супроводжується статистично достовірним помірним зниженням частоти прееклампсії на 13%. Кальцій в дозі 2 г/доб з 16-го тижня вагітності порівняно з плацебо знижує ризик високого артеріального тиску на 30% (11 досліджень, 14 946 жінок; ВР 0,7; 95% ДІ: 0,57-0,86); прееклампсії на 54% (12 досліджень, 15 206 жінок; ВР 0,48, 95% ДІ: 0,33-0,69). Максимальний ефект спостерігається у групі високого ризику (жінки з ожирінням, АГ і т.п.) – частота прееклампсії знижується на 80%. Поєднаний показник материнської захворюваності і смертності достовірно зменшується на 20% [14, 28, 30].

При БВ найбільший ризик, якого зазнають діти, – це передчасне народження, що трапляється в 30-50% випадків. Передчасні пологи (народження раніше 37 тиж) відбуваються в 43,6% випадків всіх пологів двійнятами у порівнянні з 5,6% при одноплідній вагітності. Ризик передчасних пологів вище при монохоріальних двійнях, ніж при дихоріальних – 9,2% монохоріальних двінь народжуються раніше 32-го тижня в порівнянні з 5,5% дихоріальних двінь. Ризик передчасного народження виявляється ще вищим при більшій кількості плодів і досягає 80% при вагітності трійнею. Проте визначення, які з БВ закінчуються передчасними пологами, залишається доволі складним завданням [22].

Визначення довжини шийки матки

Визначення довжини шийки матки за допомогою або пальцевого вагінального дослідження, або УЗД рекомендується як метод оцінки ризику передчасних пологів. Оцінка довжини шийки матки у підгрупі жінок з БВ показала, що довжина шийки матки менше 25 мм пов'язана з мимовільними передчасними пологами до 32 тиж вагітності (ВШ 6,9; 95% ДІ: 2-24,2), до 35 тиж (ВШ 3,2; 95% ДІ: 1,3-7,9) і до 37 тиж (ВШ 2,8; 95% ДІ: 1,1-7,7) [3, 34].

Накладання шва на шийку матки

Роль профілактичного накладання шва на шийку матки для попередження передчасних пологів при БВ була оцінена в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД). У результаті проведеного метааналізу цих досліджень виявилось, що користь від такої процедури відсутня, і тому її рутинне використання не рекомендується [7].

Профілактичне призначення токолітиків

Профілактичне використання β -міметиків для попередження передчасних пологів при БВ оцінювалося в РКД і метааналізі. Результати свідчать про відсутність ефекту в зниженні частоти передчасних пологів при БВ, тому профілактичне призначення β -міметиків не може бути рекомендоване для рутинного використання. Унаслідок профілактичного застосування 17α -гідроксипрогестерону капроату не було виявлено статистично значущої різниці в зниженні частоти передчасних пологів при БВ, передчасного розриву плодових оболонок, перинатальної смертності (після виключення вроджених вад розвитку плода), респіраторного дистресу новонароджених або гіпербілірубінемії [6, 7].

Профілактична госпіталізація і постільний режим

Раніше профілактична госпіталізація для дотримання постільного режиму рекомендувалась як можливий метод зниження частоти передчасних пологів серед жінок із вагітністю двійнятами. Проте в Кокранівському систематичному огляді з оцінки ролі профілактичної госпіталізації і постільного режиму для жінок з БВ виявлено, що госпіталізація таких пацієнток збільшує вірогідність передчасних пологів порівняно з жінками, які не були госпіталізовані. Роль госпіталізації і постільного режиму для вагітних трійнею менш визначена – у невеликому рандомізованому дослідженні, проведеному серед 19 жінок, припускається тенденція до тривалішої вагітності і більшої ваги плода при народженні у госпіталізованих жінок. Однак ці результати можуть відобразити випадкову мінливість [4, 7].

Навчання вагітних моніторингу скоротливої активності матки

Навчання вагітних моніторингу скоротливої активності матки (МСАМ) раніше рекомендувалось як метод раннього визначення і діагностики передчасних пологів і сприяло використанню токолітичної терапії для профілактики передчасних пологів. Результати невеликого РКД серед 45 жінок свідчать про зниження



частоти передчасних пологів при застосуванні даного методу. Проте аналіз підгруп серед 844 вагітних двійнятами, в яких навчання МСАМ і щотижневе спілкування із середнім медичним персоналом порівнювали з навчанням МСАМ і більш частим (щоденним) спілкуванням із середнім медперсоналом, вказує на протилежний ефект – збільшувалася кількість позапланових відвідувань жіночої консультації і ширше застосовувалася токолітична терапія [12].

Пренатальне введення кортикостероїдів

Введення кортикостероїдів пацієнткам до 34 тиж вагітності, коли існує ризик передчасних пологів у наступні 48 год, сприяє поліпшенню результату для немовлят. Однак не зрозуміло, чи існує необхідність введення вищих доз кортикостероїдів при БВ. У декількох рандомізованих дослідженнях, що проводяться у даний час, оцінюють необхідність призначення повторних доз кортикостероїдів через 7 днів жінкам, які не народили передчасно, якщо все ще існує ризик передчасних пологів [8].

Було проведено систематичний огляд досліджень із метою оцінки ефективності та ускладнень антенатального скринінгу на наявність інфекцій нижніх статевих шляхів, а також програм лікування для зниження частоти передчасних пологів і пов'язаною з ними захворюваністю. До огляду увійшли всі опубліковані і неопубліковані РКД, у яких оцінювали будь-який з описаних методів скринінгу на наявність інфекцій нижніх статевих шляхів порівняно з відсутністю скринінгу. Відстежуваний результат – передчасні пологи. Одне з досліджень (4155 жінок) відповідає критеріям включення і критеріям високої методологічної якості.

У групі, схильній до втручання (2058 жінок), повідомлялися результати скринінгу і лікування бактеріального вагінозу, трихомоніазу і кандидозу; у контрольній групі (2097 осіб) результати програми скринінгу серед жінок, яким було призначено звичайне допологове спостереження, не оприлюднені. Передчасні пологи до 37 тиж значно рідше спостерігалися у групі, схильній до втручання, – 3 проти 5% в контрольній групі (ВР 0,55; 95% ДІ: 0,41-0,75). Частота передчасних пологів у недоношених немовлят з малою масою тіла при народженні (2500 г і менше) і немовлят з дуже малою масою тіла при народженні (1500 г і менше) була значно нижчою в групі, схильній до втручання, ніж у контрольній групі (ВР 0,48; 95% ДІ: 0,34-0,66 і ВР 0,34; 95% ДІ: 0,15-0,75 відповідно). Існують докази найбільш високого рівня достовірності, що програми скринінгу і лікування інфекцій вагітних можуть знижувати частоту передчасних пологів і народження недоношених дітей із малою масою тіла. У майбутніх дослідженнях необхідно оцінити вплив різних типів програм скринінгу на наявність інфекції, гестаційний строк при проведенні скринінг-тесту і вартість упровадження програм скринінгу інфекцій [31].

Шийка матки при вагітності – надзвичайно важлива анатомічна і функціональна структура. Порушення, що виникають у ній, можуть серйозно впливати на результат вагітності. При цьому методом вибору оцінки стану шийки матки служить трансвагінальна цервікометрія (табл. 2). Довжина шийки матки залишається постійною до III триместра вагітності. Хіт і співавт. виявили, що її середня довжина на 23-му тижні вагітності становить 38 мм. Ямс і співавт. визначили середню довжину на 24-му та 28-му тижнях вагітності –

Таблиця 2. Інтерпретація результатів цервікометрії і тактика ведення БВ в залежності від довжини шийки матки

Результати цервікометрії	Довжина шийки, мм					
	< 25		> 25, але < 35		> 35	
	Ризик передчасних пологів	Тактика ведення БВ	Ризик передчасних пологів	Тактика ведення БВ	Ризик передчасних пологів	Тактика ведення БВ
Симптоми загрози передчасних пологів відсутні	Високий	III рівень – курс кортикостероїдів для профілактики респіраторного дистрес-синдрому II рівень – перша доза кортикостероїдів; переведення на III рівень; токолітики на час транспортування	Підвищений	Оцінити наявність інших чинників ризику. Тактика може варіювати в діапазоні від «стандартне антенатальне спостереження» до «госпіталізація і курс кортикостероїдів»	Ризик до 34 тиж низький	Стандартний антенатальний нагляд
Наявні симптоми загрози передчасних пологів	III рівень – ведення згідно з чинним клінічним протоколом «Передчасні пологи» II рівень – гострий токоліз; перша доза кортикостероїдів; переведення на III рівень				Успіх токолітичної терапії високий	



35 і 34 мм відповідно. Не дивлячись на те що трансвагінальне ультразвукове виявлення довгої шийки матки дозволяє передбачити ризик передчасних пологів, немає ніяких доказів того, що ця інформація може бути використана з метою поліпшення результатів пологів. Проте трансвагінальна цервікометрія дає підстави для своєчасного визначення належної лікувальної установи для розродження [1, 7, 34].

Якщо за результатами трансвагінального ультразвукового вимірювання на 24-26-му тижні двоплідної вагітності довжина шийки матки > 35 мм, то це свідчить, що жінка належить до вагітних з низьким ступенем ризику пологів раніше 34-го тижня гестації [15].

Використовуючи статистичний метод аналізу дискримінанту для виявлення відмінностей між показниками УЗД, було визначено наступний список коефіцієнтів дискримінантів (у порядку зниження значущості): вибухання оболонки, довжина шийки матки, ширина шийки матки, товщина нижнього сегмента матки, задній кут шийки матки, діаметр внутрішнього зіву. Оскільки випинання оболонки зустрічається рідко і його поява – пізня ознака, яка виявляється тільки в невеликому відсотку випадків і сама по собі розглядається як патогномонічний прояв неспроможності шийки матки, вона виключена з рутинних критеріїв відбору. Нижній сегмент матки і товщина шийки через невисоку відтворюваність у дослідженнях використовуються рідко. Хоча задній кут шийки також часто не відносять до показників неспроможності зіву, ми пропонуємо враховувати цей показник для відбору пацієнток з метою проведення серкляжу, оскільки він може бути легко вимірний, має високу відтворюваність і дає вищий коефіцієнт дискримінанту, ніж показник внутрішнього зіву. Таким чином, існує три можливих параметри для оцінки стану шийки матки – основний (довжина шийки матки) і додаткові (стоншення передньої стінки нижнього сегмента матки < 6 мм і заднього кута шийки матки понад 90°). Додаткові критерії не повинні оцінюватися, якщо лікар УЗД не володіє методикою їх визначення. На другому рівні надання допомоги за наявності вагінального датчика достатньо оцінити тільки довжину шийки матки [3].

Специфічні підходи до ведення БВ

Ведення дихоріальної двійні

Проводять УЗД (фетометрії) на 26, 30, 33, 36-му тижні вагітності. Вибір способу розродження і тактики ведення пологів здійснюють на строках вагітності 34-36 тиж. На пологи жінку з багатопліддям слід направляти до лікувальних закладів 3-го рівня, якщо ж діагностується ускладнення (фетальне або материнське), – її госпіталізують до спеціалізованого перинатального центру. У деяких установах 2-го рівня можна проводити розродження вагітних двійнятами за наявності відповідних умов (персонал, інфраструктура, устаткування) для надання екстреної допомоги матері та новонародженим. Госпіталізація для розродження здійснюється в повні 37-38 тиж (якщо немає показань для більш раннього розродження) [7, 9, 25].

Доступні результати ретроспективних досліджень вказують на підвищення ризику несприятливого результату вагітності для двійнь зі збільшенням гестаційного строку, при цьому найменший ризик перинатальної смертності та захворюваності визначається на 36-му і 38-му тижні вагітності. У Кокранівському систематичному огляді з визначення ролі планового розродження при двоплідній вагітності після 37-го тижня гестації узагальнене одне РКД, проведене в Японії. Під час цього дослідження жінок на 37-му тижні вагітності методом сліпого відбору (рандомізація) розподілили на дві групи. До першої групи входили вагітні, у яких проводили індукцію пологів; до другої – ті, у кого застосовували вичікувальну тактику ведення пологів. У процесі дослідження не виявлено статистично значущих відмінностей у результатах між цими двома методами ведення пологів. На даний час немає доступної інформації, яка б цілком достатньо свідчила про підтримку загальноприйнятої практики планового розродження на 37-му тижні вагітних двійнятами, у яких немає інших ускладнень. Ця проблема вивчається в мультицентровому рандомізованому дослідженні, координованому Університетом Аделаїди (Австралія), що проводиться у теперішній час [7, 12].

Ведення монохоріальних двійнят

Ультразвукова оцінка стану плодів повинна проводитися кожні 2-3 тижні при неускладненій монохоріальній двійні, починаючи з 16-го тижня. УЗД між 16 і 24-м тижнем спрямоване перш за все на виявлення СФФТ. На строках вагітності понад 24 тиж, коли рідко встановлюються перші ознаки СФФТ, основна мета УЗД – виявити сповільнений розвиток плода. Різні автори описують щотижневі або менш часті (раз в 2; 3 або 4 тиж) УЗД, що проводяться жінкам з монохоріальною двійнею. Проте за відсутності клінічних досліджень невідомо, який графік УЗД найбільш дієвий та економічно ефективний для ранньої діагностики ускладнень вагітності. Прицільні пошуки не дали змоги виявити якінебудь порівняльні дослідження методик оцінки або графіка для оцінки розвитку і здоров'я плода та для визначення пізнього розвитку СФФТ (після 26 тиж) [6, 21].

Опубліковані звіти когортних досліджень ґрунтуються на режимах відвідин жіночої консультації, від одного разу на тиждень до одного разу на місяць. За відсутності будь-яких явних доказів економічної ефективності при неускладненій монохоріальній двійні рекомендується режим відвідувань кожні 2-3 тиж. Такі відвідування повинні включати як мінімум вимірювання обводу живота, ехограму головного мозку кожного з плодів з або без вимірювання обводу голови, вимірювання кишені вільної рідини, дослідження параметрів кровотоку пупкової артерії (після 24 тиж). Особливу увагу слід приділити визначенню розподільчої мембрани і переконатися, що кожна пуповина була досліджена окремо. Оптимальне виконання описаних процедур може бути забезпечене під наглядом висококваліфікованого фахівця. При монохоріальній двійні застосовується тактика вагінального розродження у разі, якщо немає загальноприйнятих, специфічних клінічних показань до кесаревого



розтину, таких як сідничне передлежання одного з плодів або кесарів розтин в анамнезі. Пологи слід спланувати на 36-37-й тиждень вагітності, якщо відсутні показання до раннього розродження. При неускладнених монохоріальних діамніотичних двійнях (без затримки розвитку плода або СФФТ), не дивлячись на інтенсивне спостереження за станом дитини, може існувати підвищений ризик антенатальної загибелі плода [21, 25].

Немає достатніх доказів, щоб визначити оптимальний вибір часу для пологів як для монохоріальних, так і для біхоріальних двієнь. Дослідницька група Британського королівського коледжу акушерів і гінекологів (RCOG) внесла пропозицію стосовно того, що при дихоріальних двійнях методи розродження і ведення пологів повинні обговорюватися на 34-36-му тижні гестації; розродження необхідно запланувати на 37-38-й тиждень вагітності. У разі вагітності монохоріальними двійнями методи розродження і ведення пологів повинні обговорюватися на 32-34-му тижні вагітності; розродження слід запланувати на 36-37-й тиждень вагітності [7, 12].

Таким чином, багатоплідну вагітність потрібно вести з обов'язковим попереднім визначенням хоріальності (перше УЗД виконують на 10-13-му тижні вагітності); пацієнтка повинна відвідувати жіночу консультацію 15-17 разів упродовж вагітності; слід здійснювати терапію для профілактики анемії та прееклампсії; обов'язково проводити гравідограму, скринінг і лікування бактеріального вагінозу, трихомоніазу і кандидозу; під час УЗД виконувати трансвагінальну цервікометрію. Розродження при дихоріальній двійні рекомендується проводити на 37-38-му тижні вагітності, при монохоріальній – на 36-37 тижні.

Література

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. – Акушерство: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. AIUM practice guideline for the performance of an antepartum obstetric ultrasound examination. *J. Ultrasound Med.* 2003; 22: 1116-1125.
3. Anderson H.F., Nugent C.E., Wanty S.D., Hayashi R.H. Prediction of risk of preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 859-67.
4. Crowther C.A. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 4.
5. Cheung Y.B., Yip P., Karlberg J. Mortality of twins and singletons by gestational age. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 152: 1107-1116.
6. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Number 56, October 2004.
7. Consensus views arising from the 50th Study Group: Multiple Pregnancy. RCOG, 2006.
8. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford, UK: Update Software, 2000.
9. Cruikshank D.P. Intrapartum Management of Twin Gestations. *Obstetrics & Gynecology.* 2007; 109 (5): 1167-76.
10. Staub D. et al. Reference curves of symphysis-fundus height in twin pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 128 (2006): 236-242.
11. Elizabeth A. Pector, *Spectrum Family Medicine*, S.C. & Jean Kollantai President and Founder, Center for Loss in Multiple Birth, 2007.
12. Dodd J.M. Evidence-based care of women with a multiple pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2005.
13. Golombok S. et al. The European study of assisted reproduction families: family functioning and child development. *Human Reproduction*, 1996, 11: 2324-2331.
14. Hofmeyr G.J. et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (1).
15. Imseis H.M., Albert T.A., Iams J.D. Identifying twin gestations at low risk for preterm birth with a transvaginal ultrasonographic cervical measurement at 24 to 26 weeks' gestation. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1997 Nov; 177 (5): 1149-55.
16. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. 2008 Jan.; 115 (1): 58-671.
17. Dodd J.M., Crowther C.A. Specialised antenatal clinics for women with a multiple pregnancy to improve maternal and infant outcomes *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4.
18. Kuwata T., Matusubara S., Ohkuchi A. et al. The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology. *Twin Res.* 2004; 7: 223-227.
19. Machin G.A. Why is it important to diagnose chorionicity and how do we do it? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2004; 4: 515-530.
20. Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (2).
21. Management of monozygotic twin pregnancy. RCOG. Green-top Guideline No. 51. December 2008.
22. Ayres A. Management of Multiple pregnancy: Labor and Delivery. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2005.
23. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Human Reproduction*, 2000, 15: 1856-1864.
24. Multiple Pregnancies: Determining Chorionicity and Amnionity Traci B. Fox, 2006.
25. Blickstein I., Keith L.G. Multiple Pregnancy. *Epidemiology, Gestation & Perinatal outcome.* 2005, Informa UK Ltd. – 946 p.
26. Neilson J.P. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4.
27. Olivienne F. et al. Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 1997; 67: 284-289.
28. Polyzos N. et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 2007; 62 (3): 202-206.
29. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Guidelines on the number of embryos transferred. *Fertil. Steril.* 2004; 82 Suppl. 1-2.
30. Ruano R., Fontes R., Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin: a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics.* 2005; 60 (5): 407-414.
31. Sangkomkamhang U.S., Lumbiganon P., Prasertcharoensook W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2.
32. Standards for Maternal and Neonatal Care. Standard 1.8. WHO, Geneva, 2006.
33. Tempelton A., Morris J.K. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *New England Journal of Medicine*, 1998; 339: 573-577.
34. Ultrasound Cervical Assessment in Predicting Preterm Birth. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Clinical practice guidelines № 102, 2001.
35. Yinon Y., Mazkereth R., Rosentzweig N., Jarus-Hakak A., Schiff E., Simchen M.J. Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105: 80-84.



Привычное невынашивание беременности

В.М. Сидельникова, д.м.н., профессор, руководитель отделения профилактики и терапии невынашивания беременности
Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова РАМН РФ



По определению ВОЗ, привычным выкидышем принято считать наличие в анамнезе у женщины подряд трех и более самопроизвольных прерываний беременности на сроках до 22 нед. Большинство специалистов, занимающихся проблемой невынашивания, в настоящее время приходят к выводу, что достаточно двух последовательных выкидышей, чтобы отнести супружескую пару к категории привычного выкидыша с последующим обязательным обследованием и проведением комплекса мер по подготовке к беременности.

В структуре привычных потерь беременности выделяют генетические, анатомические, эндокринные, инфекционные и иммунологические факторы.

Генетические факторы

Среди причин привычного невынашивания (ПН) генетические факторы составляют 3-6%. По нашим данным, при ранних потерях беременности аномалии кариотипа родителей наблюдаются в 8,8% случаев.

Вероятность рождения ребенка с несбалансированными хромосомными аномалиями при наличии в кариотипе одного из родителей сбалансированных хромосомных перестроек составляет 1-15%. Различия данных связано с характером перестроек, размерами вовлеченных сегментов, полом носителя, семейным анамнезом.

При наличии у супружеской пары патологического кариотипа даже у одного из родителей рекомендуется проведение пренатальной диагностики во время беременности — биопсии хориона или амниоцентеза — ввиду высокого риска нарушений у плода.

Анатомические факторы

К анатомическим факторам ПН беременности относят: врожденные аномалии развития матки (полное удвоение матки, двурогая, седловидная, однорогая матка, частичная или полная внутриматочная перегородка), приобретенные анатомические дефекты, внутриматочные синехии (синдром Ашермана), субмукозную миому матки, истмико-цервикальную недостаточность (ИЦН). Частота анатомических ано-

малий у пациенток с привычным выкидышем колеблется в пределах 10-16%.

При анатомической патологии матки чаще отмечают поздние прерывания беременности, преждевременные роды, однако при имплантации на внутриматочной перегородке или вблизи миоматозного узла могут быть и ранние прерывания беременности.

При пороках развития матки необходимо обращать внимание на патологию мочевыводящих путей (часто сопутствующую врожденным аномалиям) и характер становления менструальной функции (указания на гематометру при функционирующем рудиментарном роге матки).

Для ИЦН патогномичным признаком является самопроизвольное прерывание беременности во II триместре или ранние преждевременные роды, происходящие относительно быстро и малоболезненно.

У пациенток высокого риска (страдающих ПН беременности во II триместре) мониторинг состояния шейки матки должен проводиться с 12-й недели беременности каждые 2 нед.

Наиболее распространенной методикой хирургической коррекции ИЦН является наложение швов по методу McDonald в модификациях, П-образного шва по Любимовой. Исследования последних лет показали, что зашивание шейки матки у женщин с ИЦН снижает частоту очень ранних и ранних преждевременных родов до 33 нед беременности. Вместе с тем отмечено, что таким пациенткам требуются назначение токолитических препаратов, а также антибактериальная терапия.

Подготовка к беременности пациенток с ПН в связи с ИЦН должна начинаться с лечения хронического эндометрита и нормализации микрофлоры влагалища. Проводится индивидуальный подбор антибактериальных препаратов с последующей оценкой эффективности лечения по результатам бактериологического исследования, ПЦР-диагностики, микроскопии влагалищного отделяемого.

Антибактериальная терапия показана также для лечения и профилактики инфекционных осложнений при ИЦН. Назначают антибиотики, разрешенные к



применению в акушерской практике, с учетом чувствительности микроорганизмов: амоксициллин/клавуланат (внутрь), ампициллин (внутрь или внутримышечно), джозамицин (внутрь), карбенициллин, цефазолин, цефиксим или цефотаксим (внутримышечно).

Вместе с антибиотиками для обработки влагалища и швов интравагинально применяют антисептики и другие противомикробные лекарственные средства: мирамистин, нифурантел, пероксида водорода, однокомпонентные или комбинированные препараты с клотримазолом, метронидазолом, миконазолом и др.

При острых вирусных инфекциях или рецидивах вирусных заболеваний показано введение иммуноглобулина человека нормального (внутривенно капельно). Противопоказаниями для этого являются индивидуальная непереносимость, низкий уровень иммуноглобулинов А. К побочным эффектам иммуноглобулинов относятся познабливание, головная боль, повышение температуры. Для снятия или уменьшения этих симптомов рекомендуются антигистаминные препараты, метамизол натрия. Препараты рекомбинантных интерферонов (интерферон α -2b, в т.ч. в комбинации с иммуноглобулином человека нормальным) в виде ректальных форм оказывают противовирусное, иммуномодулирующее действия, усиливают эффект антибиотиков.

Дополнительное лечение при ИЦН включает также назначение токолитических средств, проведение профилактики плацентарной недостаточности, витаминотерапию.

Эндокринные факторы

По данным разных авторов, эндокринные причины невынашивания беременности составляют от 8 до 20%. Наиболее значимыми из них являются недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), гиперсекреция лютеинизирующего гормона, гиперандрогения, дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет.

При диагностике НЛФ необходимо выявить причину подобных нарушений. Коррекция НЛФ проводится в двух возможных направлениях — циклическая гормональная терапия и стимуляция овуляции.

При диагностике избыточного содержания андрогенов (яичниковых или надпочечниковых) у пациенток с ПН беременности, связанным с НЛФ, показано медикаментозное лечение с учетом воздействия андрогенов на полноценность овуляции и состояние эндометрия. Лечение яичниковой гиперандрогении включает уменьшение массы тела и снижение инсулинрезистентности назначением метформина в суточной дозе 1500 мг (продолжительность терапии 3-6 мес) и стимуляцию овуляции. Стимуляция овуляции проводится кломифеном в течение трех циклов, после чего рекомендуется перерыв на протяжении трех менструальных циклов с гестагенной поддержкой (дидрогестерон, прогестерон) и решение вопроса либо о повторной стимуляции овуляции, либо об оперативном лечении.

Ведение беременности должно сопровождаться гестагенной поддержкой до 16 нед беременности, дексаметазон назначают только в I триместре беременности. Обязателен мониторинг для своевременной диагностики ИЦН и при необходимости — хирургическая коррекция ИЦН.

Надпочечниковая гиперандрогения — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное генетическими дефектами ферментов стероидогенеза. Передача гена адреногенитального синдрома (АГС) плоду приводит к повышению собственных андрогенов плода, а также к вирилизации плода женского пола.

Патогномичным признаком заболевания вне беременности является повышение концентрации в плазме крови 17-оксипрогестерона (17-ОП).

Основным методом лечения гиперандрогении, обусловленной дефицитом фермента 21-гидроксилазы, является терапия глюкокортикоидами с целью подавления избыточной секреции андрогенов, при которой нарушаются нормальные процессы фолликулогенеза в яичниках, что приводит к НЛФ и неполноценной имплантации. В этой ситуации использование дексаметазона, который в отличие от преднизолона способен проникать через плацентарный барьер и снижать уровни андрогенов, проводится для предотвращения неблагоприятного воздействия андрогенов на плод. Лечение дексаметазоном назначают до наступления беременности в начальной дозе 0,25 мг и продолжают в индивидуально подобранной дозе (от 0,5 до 1 мг) в течение всей беременности.

Необходимо проводить пренатальную диагностику — на сроках беременности 17-18 нед в крови матери определять уровень 17-ОП. При повышенном уровне этого гормона в крови определяют его концентрацию в амниотической жидкости. Если содержание 17-ОП в амниотической жидкости повышено, диагностируют АГС у плода. К сожалению, по уровню 17-ОП в околоплодных водах невозможно определить степень тяжести АГС. Вопрос о сохранении беременности в данной ситуации решают родители.

Если отец ребенка является носителем гена АГС и в семье имелись случаи рождения детей с АГС, то пациентке даже без надпочечниковой гиперандрогении следует назначить дексаметазон в интересах плода, для предотвращения вирилизации плода женского пола. На 17-18-й неделе беременности после определения половой принадлежности плода и экспрессии гена АГС (по результатам амниоцентеза) принимают следующее решение. Если плод — девочка с АГС, лечение продолжают до конца беременности; если плод — мальчик или девочка, не являющиеся носителями гена АГС, прием дексаметазона можно отменить.

Иммунологические факторы

В настоящее время известно, что до 80% всех ранее необъяснимых случаев повторных потерь беременности связаны с иммунологическими нарушениями.



Выделяют ауто- и аллоиммунные нарушения, ведущие к ПН беременности. При аутоиммунных процессах предметом агрессии иммунной системы становятся собственные ткани материнского организма, т.е. имеет место направленность иммунного ответа против собственных антигенов. В этой ситуации плод страдает вторично в результате повреждения материнских тканей. При аллоиммунных нарушениях иммунный ответ женщины направлен против антигенов эмбриона/плода, полученных от отца и являющихся потенциально чужеродными для организма матери.

Общепризнанным аутоиммунным состоянием, ведущим к гибели эмбриона/плода, в настоящее время остается антифосфолипидный синдром (АФС). Среди пациенток с ПН беременности АФС составляет 27-42%, без лечения гибель эмбриона/плода наблюдается у 85-90% женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам.

Выделяют первичный и вторичный АФС. Развитие вторичного АФС ассоциировано с аутоиммунными, онкологическими, инфекционными заболеваниями. Ряд авторов выделяет так называемый катастрофический АФС, характеризующийся внезапно возникающей и быстро развивающейся полиорганной недостаточностью чаще всего в ответ на провоцирующие факторы (инфекционные заболевания или оперативные вмешательства).

Клинические критерии АФС:

- наличие в анамнезе венозных, артериальных тромбозов;
- одна или более необъяснимая антенатальная гибель морфологически нормального плода;
- одни и более преждевременные роды морфологически нормальным плодом до 34 нед беременности в связи с тяжелым течением преэклампсии или выраженной плацентарной недостаточностью;
- три и более необъяснимых самопроизвольных выкидыша до 10 нед беременности.

Лабораторные критерии АФС:

- выявление в крови антикардиолипидных антител Ig G и/или Ig M в среднем или высоком титре как минимум двукратно, с интервалом в 6 нед;
- определение волчаночного антикоагулянта в плазме как минимум двукратно с интервалом не менее 6 нед по методикам согласно рекомендациям Международного общества по тромбозам и гемостазу.

Эти методики включают:

- установление факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свертывания плазмы по результатам таких скрининговых тестов, как активированное частичное тромбопластиновое время, каолиновое время, тест Рассела с разведением, протромбиновое время с разведением;
- невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной бестромбоцитарной плазмой;

- укорочение времени скрининговых тестов или его нормализацию после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов и исключение других коагулопатий, например наличия ингибитора фактора VIII или гепарина.

Терапия при беременности включает назначение глюкокортикоидов в низких дозах (5-15 мг/сут в пересчете на преднизолон); коррекцию гемостазиологических нарушений антиагрегантами и антикоагулянтами; профилактику реактивации вирусной инфекции при носительстве вируса простого герпеса 2-го типа и цитомегаловируса, введение иммуноглобулина (внутривенно); профилактику и лечение плацентарной недостаточности; лечебный плазмаферез (по показаниям). Использование низких доз глюкокортикоидов преследует цель предотвращения тромбофилических реакций как у матери, так и у плода, в связи с трансплацентарным переходом антифосфолипидных аутоантител.

Длительность гепаринотерапии в основном низкомолекулярными гепаринами определяется степенью выраженности гемостазиологических нарушений. Назначение малых доз ацетилсалициловой кислоты (80-100 мг/сут) способствует потенцированию действия гепарина.

К аллоиммунным факторам привычного выкидыша относят наличие антител к хорионическому гонадотропину (ХГ), наблюдающееся в сыворотке у 26,7% женщин, страдающих ПН беременности. Механизм действия антител, вероятно, состоит не только в предупреждении связывания ХГ с рецепторами желтого тела яичников, но и в прямом повреждающем влиянии на клетки эмбриональной трофобластической оболочки.

Лечение пациенток с сенсибилизацией к ХГ состоит в коррекции тромбофилии низкомолекулярными гепаринами под контролем гемостазиограммы и назначении глюкокортикоидной терапии в дозах 5-15 мг/сут (в пересчете на преднизолон). Лечение должно начинаться в I триместре беременности, поскольку пик выработки ХГ и как следствие – антител приходится на первые недели беременности.

К другим аллоиммунным процессам, ведущим к отторжению плода, относят:

- наличие у супругов повышенного количества (более трех) общих антигенов системы главного комплекса гистосовместимости (часто наблюдается при родственных браках);
- низкий уровень блокирующих факторов в сыворотке матери;
- повышенное содержание естественных киллерных клеток (NK-клеток CD-56+, CD-16+) в эндометрии и периферической крови матери как вне, так и во время беременности;
- высокие уровни ряда цитокинов, в частности γ -интерферона, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов 1-го и 2-го типов в эндометрии и сыворотке.



В настоящее время данные аллоиммунные факторы, ведущие к ранним потерям беременности, и пути коррекции вышеуказанных состояний находятся в стадии изучения.

К тромбофилическим состояниям во время беременности, приводящим к ПН, относятся следующие формы генетически обусловленных тромбофилий: дефицит антитромбина III; мутация фактора V (лейденская мутация); дефицит протеинов C и S; мутация гена протромбина G20210A; гипергомоцистеинемия. Обследование на наследственную тромбофилию проводят при наличии в семейном анамнезе тромбоэмболии в возрасте до 40 лет у родственников; при неясных эпизодах венозных и/или артериальных тромбозов в возрасте 40 лет; рецидивирующих тромбозов у пациентов и ближайших родственников; тромбоэмболических осложнениях при беременности; после родов при использовании гормональной контрацепции (повторные потери беременности, мертворождения, задержка внутриутробного развития плода, отслойка плаценты, раннее начало преэклампсии, HELLP-синдром).

Лечение проводится антиагрегантами, антикоагулянтами, при гипергомоцистеинемии – назначением фолиевой кислоты, витаминов группы B.

Инфекционные факторы

Для инфекционного генеза невынашивания беременности более характерны поздние выкидыши и преждевременные роды. Примерно 40% преждевременных родов и около 80% случаев преждевременного излития околоплодных вод обусловлены инфекционным фактором. Однако и ранние привычные потери беременности могут быть вызваны воздействием инфекции, формированием хронического эндометрита с высоким уровнем активированных иммунных клеток.

При беременности необходим контроль состояния биоценоза влагалища, микробиологический и вирусологический контроль. В I триместре беременности у пациенток с инфекционным генезом невынашивания методом выбора является иммуноглобулиноterapia (10% иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения по 50 мл через день, 3 раза).

Во II и III триместрах беременности проводят повторные курсы иммуноглобулинотерапии, возможно введение иммунофана (по 1 мл внутримышечно через день, 5 раз), интерферона α -2b. При выявлении патологической флоры по результатам обследования целесообразно проведение индивидуально подобранной антибактериальной терапии на фоне системной энзимотерапии с одновременным лечением плацентарной недостаточности. Такая терапия может проводиться в условиях дневного стационара или в стационаре. Если на фоне воспалительных изменений отмечаются проявления угрозы прерывания беременности, то показана госпитализация.

Симптоматическое лечение угрозы прерывания беременности

На ранних сроках беременности при возникновении тянущей, ноющей боли внизу живота и в пояснице, появлении кровянистых выделений у женщин с ПН беременности показана госпитализация в стационар.

Наряду с патогенетической терапией, должно быть проведено лечение, направленное на нормализацию тонуса матки. До 12 нед беременности терапия включает: полупостельный режим; физический и сексуальный покой; назначение спазмолитических препаратов: дротаверина гидрохлорид по 40 мг 2-3 раза в день внутримышечно или 40 мг 3 раза в день внутрь; папаверина гидрохлорид по 20-40 мг 3 раза в день или по 40 мг 2-3 раза в день ректально; препаратов магния (магния лактат + пиридоксина гидрохлорид) в средней суточной дозе 4 таблетки (по 1 таблетке утром и днем и 2 таблетки вечером).

Длительность лечения устанавливают индивидуально в зависимости от симптомов угрозы прерывания беременности.

При наличии частичной отслойки хориона или плаценты (до 20 нед беременности) наряду со спазмолитической используется гемостатическая терапия – транексамовая кислота (внутрь или парентерально по 250 мг 3 раза в день), этамзилат (по 250 мг 3 раза в день внутрь или по 250 мг 3 раза в день внутримышечно при выраженном кровотечении).

При обильных кровянистых выделениях с гемостатической целью используют транексамовую кислоту внутривенно капельно 5-10 мл (250-500 мг) в сутки на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида с последующим переходом на прием внутрь в дозе 250 мг 3 раза в день до прекращения ярких кровянистых выделений. Возможно использование свежемороженой плазмы.

По показаниям проводят гормональную терапию гестагенами, в частности дидрогестероном в суточной дозе 30-40 мг с постепенным снижением до 20 мг.

При ретрохориальных и ретроплацентарных гематомах в стадии организации рекомендуется системная энзимотерапия препаратом вобэнзим в суточной дозе по 3 таблетки 3 раза в день за 30 мин до еды. Длительность лечения – 14 дней.

При возникновении выраженных тонических сокращений матки на 16-20-й неделе беременности и неэффективности спазмолитических препаратов применяется индометацин ректально или внутрь в суточной дозе не более 200 мг (курсовая доза не более 1000 мг); нифедипин по 10 мг 3-4 раза в день. Можно использовать магниевую терапию (магния сульфат). На сроках беременности более 26 нед показана токолитическая терапия, в частности β -адреномиметиками (гексопреналином, салбутамолом, фенотеролом).

По данным отделения профилактики и терапии невынашивания беременности ГУ НЦ АГ и П РАМН, при выявлении причинных факторов, коррекции нарушений вне беременности, мониторинге во время



беременности рождение жизнеспособных детей у пар с ПН беременности достигает 95-97%. По данным мировой литературы (Hill J., 1999), положительные результаты составляют около 70%. Это расхождение обусловлено обследованием супружеских пар до беременности и установлением причин привычной потери беременности, проведением тщательной реабилитационной терапии до беременности, мониторингом и проведением патогенетической терапии при беременности, профилактикой и лечением плацентарной недостаточности. В клиниках, где проводится подготовка к беременности, получают аналогичные результаты (Beer A., Kwak J., 1999).

Литература

1. Макария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М.: Russo, 2001.
2. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М.: Медицина. Информационное агентство, 2001.
3. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. — М.: Медицина, 1999.
4. Посисеева Л.В., Татаринов Ю.С., Петрунин Д.Д. Специфический альфа-2-микроглобулин репродуктивной системы человека. 20 лет от функциональных исследований до внедрения в клиническую практику. — Иваново: МИК, 1998.
5. Серова Л.Д., Минишкина Т.В. и соавт. Система НЛА в медико-генетическом консультировании женщин с привычным невынашиванием и бесплодием неясного генеза. Пособие для врачей. — М., 1997.
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2002. — С. 304.
7. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии // Иммунология. — 1997. — № 5. — С. 7-14.
8. Battram V.C. Milleran anomalies and their management // Fertil. Steril. — 1983; 40: 2. — P. 159.
9. Beer A.E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of Health Science // Chicago Medical School. — 1999. — P. 132.
10. Benirschke K. Цитогенетика в репродуктивной эндокринологии. — В кн.: «Репродуктивная эндокринология». — М.: «Медицина». — 1998. — С. 354-421.
11. Clark D. Critically examining the immunologic causes of recurrent miscarriage // Medscape women's Health. — 1999. — № 4 (3).
12. Coulam C.B., Stephenson M. et al. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: Analysis of results from clinical trials // Amer. J. Reprod. Immunol. — 1996. — № 35. — P. 352-359.
13. Hill J.A. Recurrent pregnancy loss // Kistner's Gynecology womens Health. — 7th ed. Mosby. — 1999.
14. Kimber S. Molecular in interaction at the maternal-embryonic interface during the early phase of implantation // Semin. Reprod. Med. — 2000. — № 18 (3). — P. 237-253.
15. Loke Y.W., King A. Immunological aspects of human implantation // J. Reprod. Fertil. Supplement. — 2000. — № 55. — P. 83-90.
16. Nikas G. Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology // Sem. Reproductive Med. — 2000. — № 18 (3). — P. 229-235.



ДАЙДЖЕСТ

Беременным не следует курить в течение первых 15 нед гестации

Курение является фактором риска развития внутриутробной задержки развития плода (ВЗРП) и преждевременных родов (ПР). В исследованиях доказано, что прекращение курения во время беременности сопровождается снижением их частоты. Однако «критический» гестационный возраст, при котором курение должно быть полностью прекращено с целью предупреждения ассоциированных осложнений беременности, остается не установленным.

Цель настоящего исследования состояла в сравнительной оценке частоты ПР со спонтанным началом родовой деятельности и ВЗРП в трех группах пациенток: некурящих, прекративших курение до 15 ± 1 нед гестации и продолжавших курить в течение всей беременности; в проведении сравнительного анализа степени выраженности стрессовых ситуаций, тревожности и депрессии этих групп.

Методы и ход исследования

В исследование были включены здоровые нерожавшие пациентки с одноплодной беременностью на сроке гестации 15 нед. Отбор осуществлялся в период с ноября 2004 по июль 2007 г. в Окленде

(Новая Зеландия) и Аделаиде (Австралия). Не вошли в исследование беременные, относящиеся к группе высокого риска развития преэклампсии, ВЗРП и ПР со спонтанным началом родовой деятельности, наличием указаний в анамнезе на гинекологические заболевания, на три и более эпизода самопроизвольных выкидышей или искусственного прерывания беременности, либо в случае каких-либо медицинских вмешательств, способных повлиять на исход гестационного процесса.

В период с 15-й по 20-ю неделю беременности проводили анкетирование и обследование пациенток. При опросе обращали внимание на особенности образа жизни женщин. При этом включали несколько психологических шкал, предусматривающих оценку степени выраженности тревожности, стресса и депрессии. В дальнейшем за пациентками осуществляли проспективное наблюдение.

Беременные были распределены на три группы. Не курившие во время беременности регистрировались как некурящие вообще. Если пациентки отмечали эпизоды курения во время беременности, но сознательно от него отказались до гестационного срока 15 нед, они учитывались как прекратившие курить.



Лица, продолжавшие курение в 15 нед беременности, относились к группе курящих. В случае прекращения курения во время беременности пациентки представляли информацию относительно срока гестации, на котором это произошло. Курящие и прекратившие курение давали подробный отчет о количестве выкуриваемых ежедневно сигарет в течение последних трех месяцев до наступления беременности, в течение I триместра и на момент сбора данных (срок гестации 15 нед). Биохимические тесты с целью подтверждения и оценки интенсивности курения не использовались.

В качестве основных исходов принимали ПР со спонтанным началом родовой деятельности и ВЗРП, оцениваемую на основании перцентильных антропометрических кривых. Второстепенными исходами были масса тела при рождении, гестационный возраст на момент родов, частота нормальных исходов беременности, оценка степени стресса, тревожности и депрессии.

Результаты

В исследование вошли 2535 участниц, из которых в отношении 2504 (99%) были получены необходимые сведения о последующем наблюдении и исходах беременности. Во время анкетирования 1992 (80%) женщины сообщили о том, что они не курили вообще, 261 (10%) – о прекращении курения во время беременности и 251 (10%) – о продолжении курения. Во второй группе 51% (n = 134) исследуемых прекратили курение до 6 нед гестации, 43% (n = 112) – на сроке от 6 до 12 нед и 6% (n = 15) – в период с 12-й по 15-ю неделю. Среднее количество выкуриваемых ежедневно сигарет было максимальным у пациенток, продолжавших курить на момент анкетирования (17,8), в сравнении с прекратившими курение при беременности (8,9).

Продолжавшие курение беременные имели следующие различия по сравнению с некурящими. Они относились к более молодой возрастной группе, достоверно чаще были одиночками, имели более низкий уровень образования, реже имели постоянную работу. У них чаще наблюдались либо дефицит, либо избыточная масса тела. Кроме того, курящие достоверно чаще употребляли алкоголь и значительно реже в сравнении с некурящими принимали с профилактической целью фолиевую кислоту и поливитаминные комплексы.

При оценке выраженности степени стресса, тревожности и депрессии не обнаружено статистически достоверных различий между продолжавшими и прекратившими курение беременными.

В результате анализа исходов беременности не установлено достоверных различий между некурящими и прекратившими курение пациентками в частоте ПР со спонтанным началом родовой деятельности (соответственно 4%, n = 10 и 4%, n = 88; p = 0,66) и ВЗРП (10%, n = 27 и 10%, n = 195; p = 0,80). В сравнении с прекратившими курение беременными в группе продолжавших курить обнаружена достоверно более высокая частота ПР со спонтанным началом родовой деятельности (соответственно 4%, n = 10 и 10%, n = 25; p = 0,006) и ВЗРП (10%, n = 27 и 17%, n = 42; p = 0,03), при достоверно более низкой распространенности нормальных исходов беременности (44%, n = 111 и 62%, n = 162; p < 0,001).

При введении поправок на демографические и клинические факторы риска в группах беременных, прекративших курение и некурящих вообще, частота ПР со спонтанным началом родовой деятельности и ВЗРП достоверно не различалась. Вместе с тем между группами курящих и прекративших курение по-прежнему сохранялись статистически значимые различия в основных оцениваемых исходах беременности.

Выводы

Последующие исходы гестационного процесса у курящих женщин (частота ПР со спонтанным началом родовой деятельности, ВЗРП нормальных исходов) в случае отказа от курения до 15-й недели беременности не отличались от группы некурящих пациенток. Продолжение курения после 15 нед беременности сочеталось с трехкратным повышением риска ПР со спонтанным началом родовой деятельности и ВЗРП. По мнению исследователей, полученные результаты имеют важное профилактическое значение: отрицательное влияние курения может быть существенно нивелировано за счет отказа от курения на ранних сроках беременности. Однако даже при прекращении курения степень выраженности стресса, тревожности и депрессии не претерпевает существенных изменений.

McCowan L.M.E., Dekker G.A., Chan E. Et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. BMJ 2009; 338; b1081

Дайджест сформирован по обзорам мировых медицинских журналов, предоставленных американской некоммерческой организацией – International Medical Information Technologies, Inc, IMIT (www.imithome.org) и Ассоциацией русскоязычных врачей США – Russian American Medical Association, R-AMA (www.russiandoctors.org).
С более полной подборкой статей, посвященных клиническим исследованиям, которые публикуются в крупнейших медицинских журналах, можно ознакомиться на русскоязычном сайте IMIT (www.medmir.com)





Монологи вагины...

В рамках научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (см. МАЗЖ, 2009, № 3) был проведен первый пресс-клуб под названием «Монологи вагины. Попробовав раз, она не думает о другом». Необходимость проведения пресс-клуба продиктована актуальностью безопасной и удобной контрацепции. Формат мероприятия был максимально насыщен и не оставил никого равнодушным. Докладчики осветили большинство наиболее важных тем, связанных с контрацепцией, и каждый из участников мог задать интересующие его вопросы и обменяться опытом с коллегами.

Приветственным словом открыл пресс-клуб главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии МЗ Украины, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика. д.м.н., профессор **В.В. Каминский**.



Украина впервые включена в такое серьезное европейское исследование в области контрацепции, как проект СНОИСЕ (выбор), который проходит под эгидой Европейского общества по контрацепции и репродуктологии. В нем также участвуют Австрия, Бельгия, Чехия, Словакия, Германия, Израиль, Нидерланды, Польша, Россия, Швеция, Швейцария. В исследовании задействованы около 40 тыс. женщин. В Украине в проекте принимают участие более 1850 женщин из различных регионов. Целью проекта СНОИСЕ является акцентирование внимания специалистов на важности консультации врача при выборе женщиной контрацептива. Данные, полученные в результате исследования, будут представлены в Европейское общество по контрацепции и репродуктологии. Планируется, что в сентябре будут официально объявлены результаты исследования СНОИСЕ, в т.ч. и данные, касающиеся Украины, что позволит использовать полученную информацию для потребностей здравоохранения в нашей стране.

С докладом «Женские гормоны: эволюция контрацепции» выступила д.м.н., профессор **Т.Ф. Татарчук**.



Сегодня гормональная контрацепция во всем мире — это реальная возможность сохранения репродуктивного здоровья женщин, по поводу которой уже давно не ведутся дискуссии. В нашей же стране, к сожалению, как среди женщин, так и среди врачей, существует так называемая гормонофобия. Она осталась с тех времен, когда

появились первые гормональные препараты, содержащие высокие дозы эстрогенов. Они были менее качественными, имели высокую частоту побочных эффектов. На сегодняшний день в арсенале гинеколога имеется много высококачественных низко- и микродозированных гормональных контрацептивов (ГК). Очень важным для ГК является стабильность дозы гормонов, которая выделяется в сыворотку крови в сутки и на протяжении цикла. Следовательно, ГК с непероральным путем введения имеют ряд преимуществ, поскольку любая система, выделяющая гормоны, отрегулирована таким образом, что каждый период времени в организм женщины из контрацептива выделяется определенная четко установленная доза гормонов. Таким образом, на сегодняшний день задача практического врача, с одной стороны, упрощается — есть большой выбор ГК и возможен индивидуальный подбор; а с другой — осложняется тем, что многие женщины хотят сами участвовать в выборе средств контрацепции. Именно поэтому первоочередной задачей врача при подборе контрацептива является грамотное консультирование пациентки с учетом результатов ее предварительного обследования и предоставление полной информации по имеющимся на фармацевтическом рынке ГК, чтобы женщина могла выбрать наиболее удобный и приемлемый способ контрацепции.

Видеодоклад «**Интравагинальная контрацепция: акцент на безопасность**» был представлен д.м.н., профессором, членом-корреспондентом АМН Украины **Л.Б. Маркиным**.



Незапланированная, нежеланная беременность — это не только колоссальная социальная проблема, но и медицинская. В свете этого наиболее оптимальным методом применения противозачаточных средств является комбинированная гормональная контрацепция (КГК), эффективность которой достигает 99%. В настоящее время существует три основных метода КГК — таблетированные ГК, гормональные пластыри и влагалищные кольца.

При консультировании женщины по вопросам контрацепции среди гормональных контрацептивов по ряду показателей, в т.ч. и по безопасности, приоритетным в выборе является контрацептив с самым низким содержанием гормонов — вагинальное кольцо. Оно вводится один раз в месяц, обеспечивает стабильную дозу гормонов в крови, при его применении наблюдаются регулярные менструальные кровотечения. Вагинальное кольцо — это эффективный, комфортный и наиболее перспективный метод КГК, и поэтому его следует более активно рекомендовать женщинам для применения в ходе консультации по поводу контрацепции.

С докладом о развенчании мифов, связанных с назначением ГК «**Ятрогенные проблемы гормональной контрацепции**» выступил д.м.н., профессор **А.А. Зелинский**.



Современное развитие медицины в области применения контрацептивов позволило получить очень хороший эффект от влагалищного пути введения противозачаточных средств. В современных условиях эту задачу помогло реализовать изобретение влагалищного кольца. Влагалищный путь введения гормонов обеспечивает отсутствие эффекта первичного метаболизма, протекающего в печени. Это позволяет снизить дозу эстрогенов в контрацептиве и свести к минимуму эстрогензависимые побочные эффекты, такие как тошнота, головная боль, нагрубание молочных желез.

О восприятии и применении контрацепции современной молодежью в Украине рассказал д.м.н., профессор **В.А. Потапов**.



В шести вузах Днепропетровска на протяжении 2008-2009 гг. проводилось анкетирование 1730 девушек в возрасте 17-24 лет. Цель опроса заключалась в выяснении того, как в студенческой среде решаются вопросы планирования семьи и предупреждения нежелательной беременности. Большинство респонденток (86,1%) считают допустимым вступление в половые отношения до брака. Возраст полового дебюта колеблется от 14 до 22 лет. Ведут регулярную половую жизнь 40% опрошенных, хотя в официальном браке состоят лишь 10% из них; около 25% – имеют эпизодические сексуальные контакты, 86,6% – не планируют беременность, у 6,7% – были роды, а у 6,7% – имелись аборт в анамнезе. При этом 81,5% девушек высказали отрицательное отношение к аборту. Следовательно, большая часть студенческой молодежи нуждается в постоянной надежной контрацепции. На вопрос: «Достаточно ли вы получаете информации о методах контрацепции?» – положительно ответили лишь 52,7% студентов, а 19,3% – методами контрацепции не интересуются вовсе. Мониторинг приемлемости разных видов контрацепции среди молодежи показал, что молодые люди предъявляют к контрацептивам следующие требования: простота применения, конфиденциальность использования, хорошая переносимость, приемлемость для партнера, безопасность, надежность и, конечно же, доступная цена. В результате проведенного нами в 2005 г. мультицентрового исследования по приемлемости применения гормонального влагалищного кольца для молодых пар (n = 254) выявлено, что подавляющее большинство из них (как девушек, так и их партнеров) остались довольны контрацептивом.

Среди главных причин применения внутривлагалищного кольца как метода контрацепции участницы исследования называют его эффективность, легкость применения, отсутствие необходимости постоянно помнить о режиме приема противозачаточных средств. При этом около 80% из них после того как впервые применили этот контрацептив, остались к нему привержены и в дальнейшем.

Доклад «**Интравагинальная контрацепция – цикл под контролем**» вниманию слушателей представила д.м.н., профессор **В.П. Квашенко**.



Когда был предложен новый способ контрацепции – вагинальное гормональное кольцо, возник вопрос о том, как же низкие дозы эстрогенов, ежедневно выделяемые кольцом, будут влиять на менструальный цикл (МЦ). Поэтому были проведены исследования, в которых изучали изменения МЦ при приеме оральных ГК, различных по прогестагенному компоненту и содержащих разные дозы эстрогена, и влагалищного кольца НоваРинг®. В результате оказалось, что НоваРинг лучше контролирует МЦ, чем оральные ГК. Это связано с тем, что при приеме оральных ГК в крови в течение суток изменяется уровень эстрогенов, в результате чего (особенно при низкой дозе эстрогена) появляются межменструальные кровянистые выделения. При использовании НоваРинга они наблюдались в небольшом числе случаев в начале применения кольца. В 92% случаев сохранялся нормальный МЦ, а 98% женщин отмечали уменьшение кровопотери и длительности менструальных выделений. Учитывая то, что межменструальные выделения являются самой частой из причин отказа женщин от приема ГК, хороший контроль цикла является важным аспектом в вопросе его приемлемости. Влагалищное гормональное кольцо можно с уверенностью рекомендовать женщинам как контрацептив с отличным контролем цикла, обеспечивающий хорошее качество жизни.

С докладом «**Интравагинальная контрацепция: особенности лечения воспалительных заболеваний половых органов**» ознакомил участников д.м.н., профессор **В.В. Подольский**.



В повседневной практике возникает немало ситуаций, когда пациенткам, использующим внутривлагалищное кольцо, необходимо принимать другие препараты. Чаще всего такая ситуация связана с возникшими воспалительными заболеваниями. Следует отметить, что проведенные исследования, в которых изучали использование влагалищного кольца Нова-



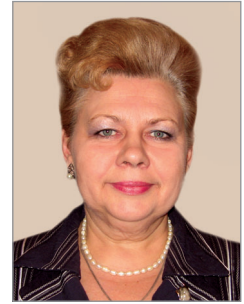
Ринг, показали, что этот контрацептив не оказывает отрицательного воздействия на слизистую шейки матки и влагалища. В испытаниях, проведенных в различных странах, установлено, что при использовании этого контрацептива увеличивается количество лактобацилл, что свидетельствует об улучшении показателей микробиоценоза. В случаях, когда во влагалище по некоторым причинам попадает патогенная микрофлора и развивается воспалительный процесс, возникает необходимость применения ряда препаратов с терапевтической целью. В этой ситуации перед врачами возникает вопрос: следует ли такой пациентке предлагать удаление влагалищного кольца или она может продолжать использовать этот метод контрацепции? Исследования, выполненные европейскими учеными, свидетельствуют, что поскольку в печени отсутствует первичный метаболизм гормонов, выделяющихся контрацептивом, женщина может без опасений применять антибиотики широкого спектра действия.

Лекцию, посвященную **комфорту сексуальной жизни при использовании внутривлагалищной контрацепции**, слушателям представила д.м.н., профессор **О.В. Ромащенко**.



Как показывают многочисленные зарубежные испытания, большинство женщин стараются подобрать такой ГК, который бы не нарушал сексуальную гармонию пары. Современные исследования, посвященные этому вопросу и проводимые в течение нескольких лет, свидетельствуют, что на фоне использования вагинального кольца улучшаются показатели сексуального здоровья большинства женщин и мужчин. Так, уже в течение первых трех месяцев его применения у женщины в результате местного действия эстрогенов улучшается лубрикация, кровенаполнение влагалища и клитора, что в свою очередь усиливает сексуальное желание, возбуждение, удовольствие, качество и яркость оргазма. Эти показатели сохранялись и через 6, и через 9 мес применения контрацептива. Важно отметить, что согласно проведенным исследованиям при использовании НоваРинга у пар появляется ожидание от полового акта новых сексуальных переживаний, контрацептив является дополнительным сексуальным раздражителем эрогенных зон первого порядка, увеличивается число инициаций половых контактов женщиной в 33,9%, мужчиной в 43,1% случаев. Таким образом, использование влагалищного кольца НоваРинг достаточно эффективно и способствует созданию положительной детерминанты в отношении достижения сексуального комфорта, что является весьма важным как для гинекологов и сексопатологов, так и для их пациенток.

Д.м.н., профессор **О.В. Грищенко** в докладе «**Удобная контрацепция: интравагинально значит удобно**» сделала акцент на том, что внутривлагалищная контрацепция является не только надежной, но и удобной.



На практике многие женщины отмечают, что с использованием внутривлагалищной контрацепции меняются их мировоззрение и возможности. Так, большинство из них, когда слышат словосочетание «гормональная контрацепция», представляют себе очередную упаковку противозачаточных таблеток, содержащих гормональные вещества. А внутривлагалищное гормональное кольцо с психологической точки зрения они воспринимают более положительно.

Было изучено отношение женщин к этому методу контрацепции и большинство участниц исследования отметили, что НоваРинг как метод гормональной контрацепции их устраивает больше, чем все ранее используемые методы.

Таким образом, вагинальный путь введения — не проблема, а преимущество. Задачей врача является подробное консультирование по существующим в мире методам контрацепции, которое приводило бы к выбору женщиной наиболее приемлемой и удобной контрацепции, улучшающей качество жизни.

Подводя итоги состоявшегося заседания прессклуба, хочется отметить, что его формат и информационная насыщенность полностью удовлетворили и гостей, и участников мероприятия. Каждый слушатель смог задать докладчикам интересующие его вопросы (а их было немало); проводившиеся между докладами опросы аудитории помогли определить мнение присутствующих врачей по тому или иному вопросу, связанному с обсуждаемой темой. В заключение был продемонстрирован документальный фильм «Монологи вагины», вызвавший бурную дискуссию среди участников.

В целом проведение мероприятий подобного плана является новым и весьма важным шагом на пути повышения профессионального уровня практикующих врачей, и возможно со временем это станет хорошей традицией.

Ирина Зарецкая



Руководство по острым воспалительным заболеваниям органов малого таза

J. Ross, P. Stewart et al

Рекомендации разработаны в ноябре 2008 г. Комитетом по руководствам Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) и Британской ассоциацией сексуального здоровья и ВИЧ.

Общие положения

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) обычно являются результатом восходящей инфекции из эндометрикса, которая может привести к развитию эндометрита, сальпингита, параметрита, оофорита, tuboовариальных абсцессов и пельвиоперитонита. Причины ВЗОМТ – возбудители инфекций, передающихся половым путем (ИППП), такие как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, а также *Mycoplasma genitalium*, анаэробы и другие микроорганизмы.

ВЗОМТ – общая причина заболеваемости женщин. Они выявляются у одной пациентки из 60 в возрасте до 45 лет при осмотре врачом общей практики. Лечение, начатое с опозданием всего лишь на несколько дней, существенно повышает риск осложнений (бесплодие, эктопическую беременность и хроническую тазовую боль), которые обуславливают значительные затраты на лечение.

Данное руководство предназначено для врачей поликлиник и больниц, содержит рекомендации по амбулаторному и стационарному лечению женщин, у которых диагностированы или предполагаются острые ВЗОМТ. В представленных рекомендациях указаны различные режимы антимикробной терапии ВЗОМТ, в том числе отражены спорные вопросы лечения.

Уровни доказательности указаны в приложении.

Определение и оценка доказательности

В базе данных Medline в период с 1963 по 2007 г. выполнен поиск публикаций, у которых в названии встречались термины: «ВЗОМТ», «аднексит», «оофорит», «параметрит», «сальпингит» или «воспаление придатков». Всего было найдено 7211 источников. Обзор Кокрановской базы данных по аналогичным ключевым словам включает 356 контролируемых исследований. Кроме того, Руководство также основано на результатах обзора рекомендаций по лечению заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП) Центров по контролю за заболеваемостью США за 2006 г., данных исследовательской группы по ВЗОМТ RCOG (1996), Национального руководства Великобритании по ЗППП (2005) и Европейского руководства по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями таза (2007).

Представленные рекомендации основываются на данных доказательной медицины. Уровни доказательности и класс рекомендаций указаны в приложении.

Диагностика ВЗОМТ

Клинические проявления

В При недостатке окончательных клинических диагностических критериев рекомендуется эмпирическое лечение ВЗОМТ, из-за высокой вероятности неблагоприятных последствий нелеченных ВЗОМТ. При тяжелом течении заболевания следует провести дополнительные исследования и госпитализировать больную.

О наличии ВЗОМТ свидетельствуют следующие клинические признаки:

- билатеральная болезненность внизу живота (боль иногда иррадирует в нижние конечности);
- патологические вагинальные или цервикальные выделения;
- лихорадка (температура тела выше 38° С);
- патологическое вагинальное кровотечение (межменструальное, посткоитальное или кровотечение прорыва);
- выраженная диспареуния;
- чувствительность или болезненность шейки матки при бимануальном вагинальном обследовании;
- чувствительность придатков матки при бимануальном вагинальном обследовании (с или без пальпируемых уплотнений).

3 Клиническая симптоматика ВЗОМТ не специфична. Предварительно установленный диагноз на основании клинических проявлений достоверен в 65–90% случаев по сравнению с лапароскопической диагностикой; однако лапароскопия также может иметь недостаточную чувствительность. Повышенный уровень лейкоцитов при микроскопии вагинального мазка ассоциируется с ВЗОМТ, но также может наблюдаться и у женщин с изолированной инфекцией нижних половых путей.

Инструментальная диагностика

3 Диагностическая лапароскопия позволяет взять материал с фаллопиевых труб и кармана Дугласа, что дает возможность оценить тяжесть состояния. Хотя этот метод был признан «золотым стандартом» диагностики ВЗОМТ, в 15–30% предполагаемых случаев заболевания лапароскопически признаки острой инфекции не обнаруживаются, несмотря на последующее выявление микроорганизмов в материале, взятом из фаллопиевых труб. Тем не менее, когда возникают подобные сомнения, лапароскопия может быть полезной для исключения другой патологии.

Трансвагинальное УЗИ может быть полезным при дифференциальной диагностике. С помощью доплеросканирования можно выявить воспаленные и дилатированные маточные трубы и tuboовариальные образования. Так, в некоторых случаях таким образом



можно дифференцировать ВЗОМТ от острого аппендицита, однако недостаточно доказательств в пользу того, что данный метод может использоваться в качестве рутинной процедуры. Компьютерная и магнито-резонансная томография может помочь в диагностике ВЗОМТ, вместе с тем данных доказательной медицины в пользу целесообразности их применения мало. Лейкоцитоз в анализе крови, повышенные скорость оседания эритроцитов и/или уровень С-реактивного белка также свидетельствуют в пользу диагноза и могут быть показателем степени тяжести заболевания, но не являются специфическими признаками ВЗОМТ. Также недостаточно данных в пользу эндометриальной биопсии как рутинного метода диагностики ВЗОМТ.

Дифференциальную диагностику боли внизу живота у молодых женщин следует проводить с такими заболеваниями как:

- эктопическая беременность;
- острый аппендицит;
- эндометриоз;
- синдром раздраженного кишечника и другие желудочно-кишечные расстройства;
- осложнения овариальных кист, например перекрут или разрыв;
- инфекции мочевыводящего тракта;
- функциональная боль (боль неизвестного происхождения).

Микробиологическая диагностика

В 2+ При подозрении у женщины наличия ВЗОМТ следует провести диагностику гонореи и хламидиоза. Положительный результат свидетельствует в пользу ВЗОМТ. При этом необходимо назначить лечение половому партнеру (партнерам) пациентки. Отсутствие указанных инфекций не исключает ВЗОМТ.

Для диагностики на гонорею материал отбирают из цервикального канала и исследуют живую культуру клеток (путем непосредственного отбора материала на культуральную пластину или же материал на тампоне транспортируют в лабораторию в течение 24 ч после его забора) либо с помощью амплификационного тестирования нуклеиновой кислоты (nucleic acid amplification test, NAAT). Если гонорея выявлена с помощью NAAT, следует взять дополнительный материал из канала шейки матки для выделения чистой культуры гонококка с целью определения его чувствительности к антибактериальным препаратам, которые будут назначены для терапии. У женщины с высоким риском гонореи (например, если у ее партнера обнаружена гонорея; при тяжелом течении ВЗОМТ; если имелись случаи сексуальных контактов за границей) материал на культуральное исследование гонококка необходимо взять при первом гинекологическом обследовании.

Для выявления хламидиоза материал также отбирают из цервикального канала. Для диагностики преимущественно применяют методы NAAT, такие как ПЦР, технология SDA (strand displacement amplification).

Забор дополнительного материала из уретры повышает результативность диагностики гонореи и хламидиоза, однако рекомендуется только в случае, если методы NAAT недоступны. Для некоторых методов NAAT в качестве диагностического материала можно использовать первую порцию мочи или самостоятельно взятый пациенткой вульвовагинальный материал.

Отсутствие в материале цервикального канала или влагиалища лейкоцитов считается хорошим отрицательным прогностическим уровнем (95%) в отношении отсутствия ВЗОМТ, однако их наличие не специфично (слабый положительный прогностический уровень – 17%).

Другие микроорганизмы, такие как *Mycoplasma genitalium*, также ассоциируются с ВЗОМТ, но их рутинный скрининг не рекомендуется из-за недостаточности данных относительно их распространенности, стоимости и эффективности лечения.

Стартовая терапия

Амбулаторное лечение

GPP | Следует выяснить, какие лекарственные средства пациентка принимала раньше а также использует на данный момент. При этом необходимо оценить возможность взаимодействия назначаемых антибиотиков с используемыми женщиной средствами гормональной контрацепции и другими медикаментами, принимаемыми ею.

В | Амбулаторную антибиотикотерапию необходимо назначить как можно раньше с момента предварительного диагноза.

1+ | При легкой или средней степени тяжести ВЗОМТ (отсутствует тубоовариальный абсцесс) результат терапии не зависит от того, как проводится лечение – амбулаторно или стационарно. При задержке лечения, особенно в случае хламидиоза, тяжесть инфекции усиливается и повышается риск отсроченных последствий, таких как эктопическая беременность, бесплодие, тазовая боль.

В | Режимы антибиотикотерапии в условиях амбулаторного лечения:

- перорально офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки + 400 мг метронидазола 2 раза в сутки *per os* в течение 14 сут;
- внутримышечно цефтриаксон* 250 мг однократно, затем перорально доксициклин 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол по 400 мг 2 раза в сутки в течение 14 сут.

1- | Терапия антибиотиками широкого спектра действия необходима для эрадикации *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* и анаэробной инфекции. Офлоксацин нельзя назначать лицам с высоким риском ВЗОМТ гонококковой этиологии из-за усиления резистентности возбудителя к фторхинолонам. К группе высокого риска инфицирования гонококком относятся женщины, у которых партнер болен гонореей, а также женщины с клинически тяжелыми проявлениями ВЗОМТ и/или с анамнезом сексуальных контактов за границей.

* Цефокситин имеет лучшую доказательную базу в лечении ВЗОМТ, нежели цефтриаксон.



Метронидазол отменяют пациенткам с легкой или средней степенью тяжести ВЗОМТ, интолерантным к препарату, поскольку его использование в данной группе лиц может вызвать непредсказуемые эффекты.

В ходе клинических исследований было выявлено, что режим терапии, изложенный ниже, менее эффективен, но он может применяться в качестве альтернативного лечения:

- внутримышечно цефтриаксон 250 мг однократно, затем переход на азитромицин в дозе 1 г/нед в течение 2 нед.

Несмотря на то что комбинация оральных форм доксициклина и метронидазола (без цефтриаксона) применяется для лечения ВЗОМТ в Великобритании, не существует клинических исследований, адекватно оценивающих их эффективность, и их назначение по отдельности не рекомендуется. Данные в поддержку монотерапии ВЗОМТ азитромицином также на сегодня ограничены, и применять его без добавления цефтриаксона не следует.

В настоящее время не проведены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) в поддержку целесообразности использования оральных (не парентеральных) форм цефалоспоринов в лечении ВЗОМТ. Тканевые концентрации этих антибиотиков, вероятно, ниже при их пероральном применении.

GPP Пациентку следует детально проинформировать о ее состоянии, а также о возможности отсроченных влияний заболевания на ее здоровье и здоровье ее партнера (партнеров). Указанные разъяснения необходимо подкрепить понятной и точной письменной информацией.

При информировании женщины врач должен рассказать следующее:

- какое лечение назначено, его возможные побочные эффекты;
- применяемое лечение сохранит фертильность, однако в будущем все же возможен риск бесплодия, хронической тазовой боли или эктопической беременности;
- повторяющиеся случаи ВЗОМТ экспоненциально повышают риск бесплодия;
- использование в будущем барьерных методов контрацепции существенно снизит риск возникновения ВЗОМТ;
- объяснить необходимость защищенных половых контактов в дальнейшем как профилактики повторного инфицирования;
- тяжелое клиническое течение заболевания повышает риск осложнений;
- чем раньше начато лечение, тем ниже риск возможных проблем с фертильностью в будущем.

Стационарное лечение

Лечение ВЗОМТ в условиях стационара показано в следующих ситуациях:

- если невозможно исключить острую хирургическую патологию;
- в случае тяжелого течения заболевания;

- при tuboовариальном абсцессе;
- при наличии ВЗОМТ во время беременности;
- при слабой эффективности пероральной терапии;
- в случае непереносимости пациенткой препаратов пероральной терапии.

В Антибиотикотерапия в условиях стационара основана на внутривенном введении препаратов. Такое лечение следует продолжать в течение 24 ч после клинического улучшения состояния больной, а затем необходимо перейти на пероральную антибиотикотерапию.

Рекомендованные режимы:

- внутривенно: цефтриаксон 2 г в сутки + доксициклин* 100 мг 2 раза в сутки, затем продолжить пероральной терапией – доксициклин в дозе 100 мг 2 раза в сутки + метронидазол 400 мг 2 раза в сутки. Полный курс терапии составляет 14 сут.
- внутривенно: клиндамицин 900 мг 3 раза в сутки + гентамицин**, затем лечение продолжить перорально – клиндамицин в дозе 450 мг 3 раза в сутки или доксициклин 100 мг дважды в день + метронидазол 400 мг 2 раза в сутки. Полный курс терапии – 14 сут.
- внутривенно: офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки в течение 14 сут.

Как отмечалось выше, результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности применения цефокситина в лечении ВЗОМТ, но поскольку этот препарат не является широко доступным в Великобритании, рекомендуется применять цефтриаксон, который обладает сходным спектром активности. Также в качестве альтернативы могут быть использованы другие цефалоспорины 3-го поколения.

При парентеральном применении гентамицина следует контролировать его концентрацию в сыворотке крови и функцию почек.

Выбор режима терапии ВЗОМТ зависит от степени чувствительности возбудителя инфекции к антибиотикам, особенностей инфекционного процесса, стоимости медикаментов, предпочтений пациентки, комплаентности и тяжести заболевания.

Лечение беременных и женщин молодого возраста

С целью исключения эктопической беременности всем женщинам с подозрением на ВЗОМТ или с установленным диагнозом необходимо провести тесты на беременность. При высоком риске эктопической беременности тест следует повторить через 21 день после последнего незащищенного полового акта.

ВЗОМТ редко выявляют у женщин с внутриматочной беременностью, за исключением случаев септического аборта. При септическом аборте передача инфекционного агента половым путем маловероятна. Однако при беременности может развиваться цервицит, который ассоциируется с повышенной смертностью матери и плода. Режимы терапии будут зависеть от степени распространения инфекции в организме. Нельзя назначать препараты, токсичные для беременных (например тетрациклины).

* При непереносимости необходимо использовать пероральные формы доксициклина.

** Гентамицин применяют 3 раза в сутки в дозе 2 мг/кг, снижая до 1,5 мг/кг, или назначают по 7 мг/кг однократно ежедневно.



С целью лечения ВЗОМТ может применяться комбинация цефотаксима, азитромицина и метронидазола курсом 14 сут. Риск при приеме метронидазола не известен, вместе с тем случаев его отрицательного влияния официально не зафиксировано.

По возможности не следует применять офлоксацин у молодых женщин, когда процесс костного развития еще не закончен. Однако эти рекомендации основаны на результатах исследования, проведенного на животных, а у людей сходных проблем выявлено не было. Доксициклин может безопасно использоваться, начиная с 12-летнего возраста.

Низкая частота выявления и лечения ВЗОМТ у женщин в возрасте до 25 лет обуславливает высокую частоту этой патологии в данной группе и отрицательно влияет на фертильность в будущем.

Лечение женщин, применяемых внутриматочные контрацептивы

В Согласно Британскому руководству по внутриматочным контрацептивам (ВМК) RCOG (FSRH guidance on intrauterine contraception – 2007), если симптомы ВЗОМТ у женщин с ВМК не проходят в течение 72 ч, контрацептив следует извлечь.

1+ К сожалению, количество РКИ, в которых изучали целесообразность удаления ВМК у женщин с ВЗОМТ, ограничено. Удаление ВМК может ассоциироваться с более быстрым клиническим улучшением состояния, однако для принятия решения по его извлечению следует учесть риск наступления беременности у пациенток, у которых был незащищенный половой акт в течение предыдущих 7 сут.

Другие методы терапии

В Решение о хирургическом лечении необходимо рассматривать при тяжелом состоянии больной, а также если есть точные доказательства наличия абсцесса таза.

GPP Абсцесс необходимо дренировать, и в зависимости от его расположения исключить возможные причины гнойного процесса – аппендицит или воспалительные заболевания толстого кишечника.

3 С помощью лапароскопии можно достичь быстрого излечения болезни путем разделения спаянных поверхностей и дренирования абсцесса таза. Аспирация тазовой жидкости под контролем УЗИ менее инвазивна и может быть одинаково эффективной.

Лечение половых партнеров женщины с ВЗОМТ

В Если ИППП являются доказанной или вероятной причиной ВЗОМТ, сексуальному партнеру (партнерам) следует пройти скрининг на гонорею и хламидиоз.

3 Бывшие партнеры также должны пройти этот скрининг. Необходимо выявить всех половых партнеров, которые имелись у пациентки в течение 6 мес после появления симптомов заболевания (этот временной период может варьировать в зависимости от сексуального анамнеза). Вероятность выявления ИППП у партнеров женщины с ВЗОМТ очень высока.

Пациентку следует уведомить, что ей необходимо прекратить половую жизнь, пока она и ее партнер не пройдут полный курс терапии. Если скрининг на гонорею и хламидиоз у сексуальных партнеров выполнить невозможно, им следует назначить эмпирическую терапию этих инфекций.

Выявление половых партнеров не требуется в том случае, если было точно установлено, что причиной инфекции, вызвавшей ВЗОМТ, является возбудитель, не передающийся половым путем.

Повторный осмотр пациенток

С В ходе амбулаторного лечения повторный осмотр женщин с ВЗОМТ легкой и средней степени тяжести рекомендуется провести через 72 ч от начала лечения. При отсутствии клинического улучшения ее состояния следует провести дополнительные исследования, чтобы исключить иную возможную патологию; при этом может потребоваться применение парентеральной терапии и/или хирургическое вмешательство.

Осмотр пациентки также следует провести на 4-6-й неделе после окончания лечения с целью:

- выяснения адекватности клинического ответа на лечение;
- определения степени комплаентности к пероральным формам антибиотиков;
- выявления возможных остаточных признаков ВЗОМТ и их неблагоприятных последствий;
- уточнения того, что повторный тест на беременность отрицательный.

4 Проведение скрининга на гонорею после лечения рекомендуется в тех случаях, когда терапия была назначена без учета чувствительности возбудителя к применяемым антибиотикам.

Повторный скрининг на гонорею и хламидиоз необходимо проводить пациенткам, у которых сохраняются симптомы ВЗОМТ и/или комплаентность к антибиотикам и/или сексуальные контакты свидетельствуют о возможной персистирующей или повторной инфекции.

В других случаях повторное проведение тестов на гонорею и хламидиоз не требуется.

Женщины, инфицированные ВИЧ

В ВИЧ-инфицированным женщинам с ВЗОМТ рекомендованы те же режимы антибиотикотерапии, что и ВИЧ-отрицательным.

3 У ВИЧ-инфицированных лиц может быть клинически более тяжелое течение ВЗОМТ, однако степень их ответа на терапию такая же, как и у неинфицированных. Поэтому указанные выше режимы терапии применимы к таким пациенткам, а в госпитализации нуждаются только больные с тяжелым течением ВЗОМТ. При этом в каждом конкретном случае следует учитывать потенциальное взаимодействие между антибиотиками и антиретровирусными препаратами (соответствующая информация доступна на сайте www.hiv-druginteractions.org).



Контрацепция при ВЗОМТ

С Женщины, использующие гормональные контрацептивы, обуславливающие кровотечение прорыва, подлежат скринингу на инфекции полового тракта, особенно на *C. trachomatis*.

Длительное время считалось, что применение комбинированных оральных контрацептивов обладает защитным действием против проявлений ВЗОМТ. Однако в ретроспективных исследованиях типа случай-контроль и проспективных исследованиях выявили связь между повышенной частотой бессимптомной инфекции шейки матки и *C. trachomatis*. Это позволило предположить, что оральные контрацептивы могут маскировать эндометрит.

Установлено, что ВМК повышает риск развития ВЗОМТ в течение нескольких первых недель после

установления контрацептива. Следует отметить, что в трехлетнем европейском рандомизированном исследовании, где сравнивали эффективность и длительность действия ВМК, содержащих медь, с внутриматочной системой, высвобождающей левоноргестрел, выявили, что количество удалений ВМК последнего типа было значительно меньше по сравнению с первым.

Всем пациенткам с диагнозом «ВЗОМТ» следует предоставить информацию об особенностях контрацептивов и помочь выбрать оптимальный способ контрацепции на будущее.

GPP Если женщина решила остановить свой выбор на ВМК, а у нее вероятен риск развития в будущем ВЗОМТ, ей следует рекомендовать внутриматочную систему, высвобождающую левоноргестрел.

Приложение

Уровни доказательности и класс рекомендаций

Уровни доказательности		Класс рекомендаций	
1++	Высокое качество метаанализов, систематических обзоров РКИ либо РКИ с очень низким риском систематической ошибки оценки результатов	A	Как минимум 1 метаанализ, систематический обзор или РКИ оценен как 1++ и может быть применен для всей популяции или систематический обзор РКИ либо основная часть доказательств состоит из исследований, оцененных как 1+, и может быть применима для всей популяции; имеют общие типичные результаты
1+	Хорошо организованные метаанализы, систематические обзоры РКИ либо РКИ с низким риском систематической ошибки оценки результатов		
1–	Метаанализы, систематические обзоры РКИ либо РКИ с высоким риском систематической ошибки оценки результатов	B	Основная часть доказательств включает исследования, оцененные как 2++, и может быть применима для всей популяции; имеет общую типичную результативность; либо экстраполированные исследования, оцененные как 1++ или 1+
2++	Высокое качество систематических обзоров исследований типа случай-контроль или когортных исследований либо высококачественные исследования типа случай-контроль или когортные исследования с очень низким риском опровержения, ошибки оценки результатов и с высокой вероятностью взаимосвязи причина-следствие	C	Основная часть доказательств включает исследования, оцененные как 2+, и может быть применима для всей популяции; имеет общую типичную результативность; либо экстраполированные исследования, оцененные как 2++
2+	Хорошо организованные исследования типа случай-контроль либо когортные исследования с низким риском опровержения, ошибки оценки результатов и с умеренной причинно-следственной взаимосвязью		
2–	Исследования типа случай-контроль либо когортные исследования с высоким риском опровержения, ошибки оценки результатов и с низкой причинно-следственной взаимосвязью	Хороший практический опыт	
3	Непроанализированные исследования (например единичные сообщения или несколько сообщений)	GPP (Good Practice Point)	Рекомендации основаны на практическом клиническом опыте специалистов рабочей группы, разработавшей руководство
4	Мнение экспертов		

Статья подготовлена редакцией журнала по материалам *Management of Acute Pelvic Inflammatory Disease, RCOG, Nov. 2008*

С оригинальным текстом руководства можно ознакомиться по ссылке

http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/GT_Pelvic_Inflammatory_Disease_No32_2008.pdf



Национальное руководство Великобритании по ведению вульвовагинального кандидоза

Отделение клинической эффективности Британской ассоциации сексуального здоровья и ВИЧ

Данное руководство содержит рекомендации касательно диагностических тестов, лечебных режимов и профилактических мер для эффективного ведения вульвовагинального кандидоза (ВВК). Уровни доказательности (УД) и класс рекомендаций указаны в таблицах 1 и 2 соответственно.

Этиология

Возбудителями ВВК являются грибы рода *Candida*:

- *Candida albicans* (80-92%);
- не-*albicans* штаммы – *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *Saccharomyces cerevisiae*.

Клиника

Основными клиническими симптомами ВВК являются зуд во влагалище, болезненность, выделения, диспареуния, дизурические явления.

При осмотре определяются гиперемия, выделения (чаще всего творожистые), отечность, изъязвления слизистых оболочек вульвы и влагалища.

При этом ни один из вышеперечисленных симптомов и признаков не является патогномичным для ВВК. С целью подтверждения данного диагноза следует

выполнить соответствующие лабораторные тесты, что позволит провести дифференциальную диагностику с такими состояниями, как дерматиты, аллергические реакции и т.д.

Известно, что 10-20% женщин в течение репродуктивного периода могут быть носителями *Candida spp.*, при этом не имея клинических признаков и симптомов. Такие женщины не нуждаются в лечении.

К осложненным формам ВВК относят:

- тяжелый ВВК;
- ВВК при беременности;
- рецидивирующий ВВК (более четырех обострений в течение года);
- ВВК, обусловленный не-*albicans* штаммами;
- ВВК на фоне патологических состояний (гиперэстрогемии, сахарного диабета, иммуносупрессии).

Диагностика

У пациенток с симптомами ВВК стандартными исследованиями являются микроскопия мазка и культуральное исследование (УД III, класс C). Мазок желательно брать из переднего свода влагалища (УД III, класс B).

Таблица 1. Уровни доказательности

Уровень	Доказательства
Ia	Доказательства получены по результатам метаанализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
Ib	Доказательства получены по результатам как минимум одного РКИ
IIa	Доказательства получены по результатам как минимум одного правильно спланированного контролируемого исследования без рандомизации
IIb	Доказательства получены по результатам как минимум одного правильно спланированного экспериментального исследования
III	Доказательства получены по результатам правильно спланированного неэкспериментального описательного исследования, корреляционного исследования и исследования случай-контроль
IV	Доказательства получены на основании заключений, мнений комитетов экспертов или на клиническом опыте авторитетных специалистов

Таблица 2. Класс рекомендаций

Класс	Доказательность рекомендаций
A	Доказательность базируется на результатах рандомизированных испытаний
B	Доказательность базируется на результатах надежных экспериментальных или обзорных исследований
C	Доказательность ограничена, но рекомендации основаны на мнении экспертов и подтверждены авторитетными специалистами
Good Practice Point (GPP)	Положительный практический опыт. Рекомендации основаны на практическом клиническом опыте специалистов различных специальностей



Общие рекомендации

Пациенткам с признаками ВВК для интимной гигиены рекомендовано использовать специальные увлажняющие средства вместо обычного мыла. Кроме того, следует избегать ношения синтетической одежды, местных раздражающих средств, например парфюмерной продукции (УД IV, класс С).

Лечение

Неосложненный ВВК

С тех пор как доказано, что все топические и оральные препараты группы азолов повышают клиническую и микологическую излеченность более чем в 80% случаев острого неосложненного ВВК, вопрос выбора лекарственного средства определяется персональными предпочтениями, наличием и доступностью лекарственного средства.

Препараты нистатина эффективны в 70-90% случаев.

Топическая терапия ВВК (табл. 3) препаратами группы азолов может быть причиной вульвовагинального раздражения, что следует учитывать в случае сохранения или ухудшения симптомов заболевания.

Для системной терапии неосложненного ВВК показано использование флуконазола и итраконазола перорально (табл. 4).

Последующее лечение при снижении выраженности клинических проявлений заболевания не требуется. Тест на излеченность не обязателен.

Лечение сексуальных партнеров

На сегодняшний день нет доказательств в пользу необходимости лечения партнеров мужского пола при отсутствии у них симптомов ВВК при наличии эпизодического или рецидивирующего ВВК у женщины (УД I, класс А).

Осложненный ВВК

ВВК при беременности

Асимптоматическая колонизация грибами рода *Candida* является частым (в 30-40% случаев) и распространенным явлением во время беременности. При этом кандидоносительство не ассоциируется с низкой массой тела ребенка при рождении или преждевременными родами.

При наличии симптомов ВВК во время беременности с целью лечения рекомендовано применять топические имидазолы. В настоящее время нет доказательств в пользу того, что беременные без симптомов ВВК должны быть пролечены. Также не доказано преимущество какого-либо одного препарата имидазолов по сравнению с остальными.

При беременности рекомендуется более продолжительное лечение, поскольку четырехдневная терапия дает 50% излеченности, в то время как семидневная – более 90%. Системная терапия ВВК беременным противопоказана (УД II, класс В).

Рецидивирующий ВВК

Диагноз рецидивирующего ВВК ставится в следующих случаях:

- при наличии как минимум четырех задокументированных эпизодов ВВК ежегодно с частичным уменьшением выраженности симптомов между обострениями;
- при положительных результатах микроскопии или умеренном/выраженном росте *C. albicans* на среде, задокументированных как минимум дважды во время эпизодов обострения ВВК (УД IV, класс С).

Приблизительно в 5% случаев первичный эпизод ВВК у женщин репродуктивного возраста переходит в рецидивирующую форму.

Таблица 3. Топическая терапия ВВК

Препарат	Форма выпуска	Доза	Режим введения
Клотримазол*	Вагинальные суппозитории	500 мг	Однократно
Клотримазол*	Вагинальные суппозитории	200 мг	В течение 3 дней на ночь
Клотримазол*	Вагинальные суппозитории	100 мг	В течение 6 дней на ночь
Клотримазол*	Вагинальный крем 10% 5 г		Однократно
Эконазол**	Вагинальные суппозитории	150 мг	Однократно
Эконазол**	Вагинальные суппозитории	150 мг	В течение 3 дней на ночь
Фентиконазол**	Вагинальные суппозитории	600 мг	Однократно
Фентиконазол**	Вагинальные суппозитории	200 мг	В течение 3 дней на ночь
Изоконазол*	Вагинальные таблетки	300 мг	2 таблетки однократно
Миконазол**	Вагинальные суппозитории	1,2 г	Однократно
Миконазол**	Вагинальные суппозитории	100 мг	В течение 14 дней на ночь
Нистатин	Вагинальный крем	100 000 Ед	4 г в течение 14 дней на ночь
Нистатин	Вагинальные суппозитории	100 000 Ед	По 1-2 свечи в течение 14 дней на ночь

*Действие препарата на латексные презервативы и диафрагмы не изучено.

**Препарат оказывает повреждающее действие на латексные презервативы и диафрагмы.

Таблица 4. Системная терапия ВВК

Препарат	Форма выпуска	Доза	Режим введения
Флуконазол*	Капсулы	150 мг	Однократно
Итраконазол*	Капсулы	200 мг	Два раза в течение дня

*Избегать приема данных препаратов при беременности/подозрении на беременность и во время кормления грудью (УД II, класс А).



Рецидивирующий ВВК чаще обусловлен какой-либо совокупностью факторов, нежели просто большой вирулентностью штамма или повторным инфицированием, чаще *C albicans*.

Предрасполагающими факторами к рецидивированию ВВК являются персистенция *Candida* в организме (обнаруживаемая с помощью методов ПЦР при отрицательном культурологическом исследовании в перерывах между рецидивами), неконтролируемый сахарный диабет, иммуносупрессия, гиперэстрогемия (по причине вспомогательных репродуктивных технологий, приема комбинированных оральных контрацептивов), нарушения нормальной микрофлоры влагалища вследствие использования антибиотиков широкого спектра действия, склонность к аллергии, в частности аллергический ринит. Сегодня нет доказательств влияния дефицита железа на склонность к развитию ВВК.

В одном исследовании (Spacek J., Jilek P., Buchta V. et al., 2005) было выявлено снижение уровней сывороточного цинка, магния и кальция у пациенток с рецидивирующим ВВК, хотя в целом содержание этих микроэлементов находилось в пределах нормы.

Дополнительные исследования, необходимые при рецидивирующем ВВК:

- специфическое культуральное исследование;
- расширенный анализ крови, включая определение уровня глюкозы в крови (УД IV, класс С).

Общие рекомендации касательно ведения пациенток с рецидивирующим ВВК, кроме аналогичных при неосложненном течении ВВК, включают:

- применение вагинальных обезболивающих (смягчающих) средств для уменьшения выраженности вульварного дерматита;
- пересмотр контрацепции: исключить высокодозированные эстрогенные контрацептивы; низкодозированные эстрогенные препараты не predisполагают к ВВК, но при этом могут оказывать негативное влияние при повторных эпизодах заболевания;
- рассмотрение возможности использования такими пациентками в качестве контрацепции Депо-Провера (УД III, класс В).

Недостаточно доказательств в пользу применения только дезогестрелсодержащих препаратов, хотя в данной ситуации они могут быть логичной альтернативой другим контрацептивам (УД IV, класс С).

Принципы терапии рецидивирующего ВВК включают проведение основной терапии до наступления клинической ремиссии, после чего сразу же назначают поддерживающее лечение. **Рекомендованные режимы** для лечения рецидивирующего ВВК представлены в таблице 5.

При использовании предложенных схем лечения рецидивирующего ВВК приблизительно у 90% женщин наступает ремиссия заболевания на срок от 6 мес и у 40% – на 1 год (УД Ib, класс А).

Помимо этого, существуют **альтернативные режимы лечения** рецидивирующего ВВК.

На *основном этапе* терапии используются топические препараты группы имидазолов, а период их применения может быть увеличен (вплоть до 10-14 сут) соответственно уменьшению выраженности симптоматики ВВК (УД IV, класс С).

Препараты для *поддерживающей терапии* представлены в таблице 6.

При назначении альтернативной схемы лечения рецидивирующего ВВК необходимо соблюдать определенную осторожность и учитывать следующее:

- существует риск (хотя и низкий) развития лекарственного гепатита, в частности при использовании итраконазола и кетоконазола;
- данные режимы не лицензированы для лечения рецидивирующего ВВК;
- есть сообщения о случаях контрацептивных неудач при одновременном использовании оральной контрацепции и пролонгированном приеме системных препаратов группы азолов.

Поддерживающую терапию необходимо продолжать в течение 6 мес. При этом ремиссия заболевания во время лечения наступает у 90% женщин (УД II a, класс В).

В настоящее время нет исследований, определяющих оптимальную длительность супрессивной терапии. Если рецидивы после поддерживающей терапии не часты, каждый эпизод должен быть пролечен отдельно. В случае если же рецидивы возникают вновь, следует повторить курс основной и поддерживающей терапии (УД IV, класс С).

Использование пробиотиков/лактобацилл в качестве альтернативного лечения рецидивирующего ВВК

Существующие доказательные данные свидетельствуют о нецелесообразности применения для профилактики ВВК препаратов, содержащих лактобациллы (орально или вагинально). Неблагоприятные эффекты

Таблица 5. Рекомендованные режимы для лечения рецидивирующего ВВК (перорально)

Этап терапии	Препарат	Форма выпуска	Доза, режим приема
Основной курс	Флуконазол*	Капсулы	150 мг каждые 72 ч три раза
Поддерживающая терапия	Флуконазол*	Капсулы	150 мг 1 раз в неделю в течение 6 мес

*Нельзя применять при беременности/подозрении на беременность и кормлении грудью.

Таблица 6. Поддерживающая терапия рецидивирующего ВВК (альтернативный режим)

Препарат	Форма выпуска	Доза, режим введения
Клотримазол	Вагинальные свечи	500 мг один раз в неделю
Флуконазол*	Капсулы	50 мг ежедневно
Итраконазол*	Капсулы	50-100 мг ежедневно
Кетоконазол*	Капсулы	100 мг ежедневно

*Нельзя использовать при беременности/подозрении на беременность и кормлении грудью.



их использования очень редкие, однако и сообщения о пользе их применения немногочисленны. Способ действия этих средств может быть обусловлен в большей степени изменениями характера воспалительного процесса, чем конкурентным взаимодействием с грибами рода *Candida*.

Диета

Не существует достаточно доказательств для разработки конкретных диетических рекомендаций при ВВК как относительно потребления углеводов, так и дрожжей.

Роль аллергии в патогенезе рецидивирующего ВВК

Прием зафирлукаста в дозе 20 мг в течение 6 мес может индуцировать ремиссию заболевания. Этот препарат можно назначать в качестве поддерживающей терапии при лечении рецидивирующего ВВК, особенно у женщин с анамнезом атопии. Цетиризин в дозе 10 мг ежедневно в течение 6 мес может вызвать ремиссию у пациенток, которые не полностью избавились от симптомов ВВК, принимая флуконазол (УД II b, класс B).

Масло чайного дерева и другие эфирные масла проявляли антифунгальную активность *in vitro*, но в то же время могут вызывать реакции гиперчувствительности при местном применении. Недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать их использование при рецидивирующем ВВК.

Тяжелый ВВК

Независимо от времени, прошедшего с момента последнего рецидива заболевания, при тяжелом ВВК следует повторить прием флуконазола в дозе 150 мг через три дня, даже при отсутствии рецидивов ВВК в анамнезе (УД I b, класс A).

Нет преимуществ 7-дневного местного лечения флуконазолом по сравнению с однократной дозой этого препарата внутрь. Если системная терапия противопоказана, более целесообразно повторно использовать вагинальный суппозиторий с флуконазолом через 3 дня (УД IV, класс C).

Для облегчения симптомов ВВК рядом специалистов также рассматривается возможность применения низкоактивных кортикостероидов одновременно с соответствующей антифунгальной терапией (УД IV, класс C).

ВВК на фоне патологических состояний

Сахарный диабет

Симптоматический ВВК более распространен среди пациенток, страдающих сахарным диабетом. Заболевание при этом более тяжело поддается терапии, что также объясняется более широким распространением у данной категории лиц других штаммов *Candida*, таких как *C. glabrata* и др. При наличии ВВК на фоне сахарного диабета у пациенток в первую очередь следует оптимизировать гликемический контроль. В случае выделения *C. albicans* необходимо назначить флуконазол однократно в дозе 150 мг. Это позволяет достичь таких же терапевтических результатов, как и у женщин без сахарного диабета (УД II b, класс B).

При выделении *C. glabrata* назначают борную кислоту в дозе 600 мг в виде вагинальных свечей один раз в

сутки в течение 14 дней. По эффективности такая терапия аналогична назначению флуконазола в дозе 150 мг однократно (УД I b, класс A).

ВИЧ-инфекция

У ВИЧ-инфицированных ВВК встречается более часто, при этом заболевание склонно к рецидивированию. Лечение общепринятыми методами включает при необходимости использование супрессивной антифунгальной терапии (УД III, класс B).

ВВК, обусловленный не-*albicans* штаммами *Candida*

Большинство случаев не-*albicans* ВВК обусловлены штаммом *C. glabrata*, который сохраняет чувствительность к используемым препаратам группы азолов, однако при этом для элиминации большинства не-*albicans* штаммов требуется несколько большая минимальная ингибирующая концентрация препарата. Штамм *C. krusei* нечувствителен к флуконазолу.

Следует отметить, что для лечения не-*albicans* инфекции может понадобиться более продолжительная терапия. Вместе с тем в настоящее время нет данных относительно оптимальной длительности лечения; считается, что достаточно двухнедельного курса. Также нет доказательных исследований, где бы сравнивали различные виды терапии.

Кроме того, для не-*albicans* ВВК существует следующее альтернативное лечение:

- использование вагинальных свеч с нистатином является единственным лицензированным методом лечения, применяемым в качестве альтернативы азолам и относящимся к первой линии терапии для не-*albicans* инфекции. При отсутствии в фармацевтической сети свечей с нистатином рекомендуется использование амфотерицина В в вагинальных свечах по 50 мг один раз в сутки в течение 14 дней. Это позволяет достичь эффективного лечения в 70% случаев (УД III, класс B);
- борная кислота в виде вагинальных свечей в дозе 600 мг рекомендована ежедневно в течение 2-3 нед. В случае раздражения слизистой предлагаемая доза может быть уменьшена до 300 мг ежедневно. До сих пор недостаточно доказательств по использованию данного препарата. Известно, что он может оказывать тератогенное воздействие (УД III, класс B);
- применение флуцитозина (крем по 5 г или свечи по 1 г) интравагинально как отдельно, так и в сочетании с амфотерицином в течение 2 нед снижает возможность формирования резистентности возбудителя при не-*albicans* ВВК (УД III, класс B).

Статья подготовлена редакцией журнала по материалам *Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV «United Kingdom National Guideline on the Management of Vulvovaginal Candidiasis (2007)»*

Полная версия руководства доступна по ссылке <http://www.bashh.org/documents/1798>

Дифлазон

флуконазол
капсулы 50,100,150 мг



Для меня

**Препарат первого
выбора для больных с
вагинальным
кандидозом**

**Терапия выбора для
лечения всех
кандидозных
инфекций**



Безопасность Канефрона® Н во время беременности

От клинического опыта к доказательствам

В.И. Медведь, д.м.н., профессор, руководитель отделения внутренней патологии беременных
Е.В. Исламова, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения внутренней патологии беременных
Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Медико-биологические науки, как и сама история, развиваются по спирали. В настоящее время мы являемся свидетелями нового, на более высоком уровне витка развития фитотерапии. Он характеризуется явным оживлением интереса к целебным свойствам растений и одновременно требованием повышения эффективности фитопрепаратов.

Общепризнанным преимуществом лекарственных средств растительного происхождения является их безопасность. Особенно ценным это преимущество становится в акушерской практике, где безопасность лекарства – это не только хорошая переносимость, высокая комплаентность и, как следствие, возможность длительного применения, но и обязательно отсутствие отрицательного влияния на плод.

Поскольку фитопрепараты априорно считаются безопасными, основные усилия их производителей, а также врачей, их использующих на практике, направлены на то, чтобы доказать их эффективность. И в этом плане достигнуты серьезные успехи. Достаточно указать, что немецкая компания Вiоnоgіса, которая на фармацевтическом рынке существует 75 лет и выпускает современные высокоочищенные, стандартизованные по составу растительные лекарства, ежегодно проводит специальный симпозиум, где докладывают о новых результатах научных исследований этих средств. Для таких симпозиумов даже придумали собственное название – PRES – по первым буквам Phytoneering Research and Experience Summit, что можно перевести как Саммит по научным исследованиям и клиническому опыту фитониринга, точнее фитониринговых препаратов. Число публикаций по применению фитониринговых средств в разных областях медицины, в том числе в акушерстве, также увеличивается год от года.

Одним из наиболее популярных и назначаемых беременным женщинам препаратов является Канефрон Н – растительный диуретик, обладающий целым рядом дополнительных лечебных эффектов: противовоспалительным, спазмолитическим, антибактериальным и нефропротекторным. Благодаря такой мультинаправленности лечебного действия на мочевыделительную систему, Канефрон Н применяют у беременных с инфекциями верхних и нижних мочевых путей, гломерулярных болезнях почек,

мочекаменной болезни, преэклампсии, отеках и микроальбуминурии любого генеза. И нет недостатка в публикациях, показывающих эффективность препарата при всех этих патологиях [1-7]. При этом во всех этих наблюдениях, как правило, отмечалась хорошая переносимость препарата, отсутствие серьезных побочных эффектов, которые бы заставили прервать его прием. А вот относительно безопасности для плода убедительных данных практически нет.

Канефрон Н – это комбинация экстрактов травы золототысячника, корня любистка обыкновенного и листьев розмарина. Разве очевидно, что ни один из этих компонентов не оказывает отрицательного влияния на плод во все периоды его внутриутробного развития? Конечно, нет. Естественное происхождение фитопрепарата не может являться доказательством отсутствия тератогенности и фетотоксичности. Поэтому было выполнено наше исследование.

Цель работы состояла в том, чтобы подтвердить или опровергнуть отрицательное влияние на плод препарата Канефрон Н.

Задачи исследования

1. Изучить частоту врожденных пороков развития у новорожденных, чьи матери принимали Канефрон Н в I триместре беременности.
2. Оценить состояние при рождении и заболеваемость в неонатальном периоде детей, чьи матери длительно получали Канефрон Н во II и III триместрах беременности.
3. Сопоставить полученные данные с аналогичными показателями у новорожденных, чьи матери не принимали Канефрон Н в соответствующие сроки беременности.

Материалы и методы исследования

Проанализирована медицинская документация по 1647 беременностям, закончившимся родами, при которых женщины в различные сроки принимали препарат Канефрон Н. Возраст беременных составил 17-46 лет, в среднем $32 \pm 1,58$ года. Первородящих было 743, повторнородящих – 904. У 71 женщины беременность наступила в результате использования технологий экстракорпорального оплодотворения.



Канефрон Н в форме драже принимали 1042 беременные, в форме капель – 391 и в драже, и в каплях (последовательно) – 214. Обязательным условием включения в анализ была достаточная доза (6 драже/день или 150 капель/день) и продолжительность приема (не менее трех недель подряд). Многие из наблюдавшихся больных принимали Канефрон Н несколькими курсами или одним продолжительным курсом. Общая продолжительность приема препарата составляла 3-28 нед.

В I триместре Канефрон Н принимали 384 беременные, только в более поздние сроки беременности – 1263.

В 1220 случаях исследование носило ретроспективный характер, т.е. анализировалась медицинская документация уже по окончании беременности. В 427 случаях больным мы назначали Канефрон Н, в дальнейшем наблюдая этих женщин и прослеживая исход беременности.

В анализ не были включены случаи многоплодной беременности.

Период, в течение которого родились все 1647 детей, взятые в анализ, составил 5 лет: с января 2003 по декабрь 2007 года.

Основным учитываемым критерием возможного неблагоприятного влияния Канефрона Н было наличие у новорожденного врожденного порока развития. Кроме того, учитывали оценку по шкале Апгар при рождении и заболеваемость в раннем неонатальном периоде.

Клинико-статистический анализ полученных результатов проводили с использованием стандартных методов математической обработки. Показатель относительно риска (отношение рисков) и 95% доверительный интервал (ДИ) определяли по формулам:

$$OR = p_1/p_2$$

$$CO \text{ (от } \log_e OR) = \sqrt{1/r_1 + 1/r_2 - 1/n_1 - 1/n_2}$$

$$95\% \text{ ДИ} = \log_e OR \pm 1,96 \times CO$$

где OR – относительный риск, p_1 – частота события в экспериментальной группе, p_2 – частота события в контрольной группе, CO – стандартная ошибка, r_1 и r_2 – число событий в экспериментальной и контрольной группах, n_1 и n_2 – количество пациенток в экспериментальной и контрольной группах.

Результаты и их обсуждение

У 1647 женщин, принимавших в различные сроки Канефрон Н, родились 63 ребенка с врожденными аномалиями, деформациями, нарушениями развития, что составило 3,825%.

Как уже отмечалось в разделе «Материалы и методы исследования», из 1647 беременных в I триместре Канефрон Н принимали 384 женщины, только в более поздние сроки – 1263. Логично предположить, что если Канефрон Н способен вызывать врожденные пороки развития, то процент последних в группе, принимавших препарат в I триместре, должен быть существенно выше, чем у остальных. Оказалось, что из 384 женщин, получавших Канефрон Н в I триместре, детей с врожденными пороками родили 14 (3,65%), из остальных 1263 – 49 (3,88%). Таким образом, частота пороков у детей от матерей, принимавших Канефрон Н в I триместре, не превышала таковую у детей, чьи матери получали препарат только во II и III триместрах.

Конечно, приведенные выше цифры достаточно красноречивы и свидетельствуют об отсутствии тератогенности у изучаемого препарата. Однако если допустить, что Канефрон Н способен вызывать какое-либо специфическое уродство, то общие цифры частоты врожденных пороков могут скрывать это. Поэтому мы проанализировали структуру выявленных пороков (табл. 1). Как видно из таблицы, нет достоверных отличий частоты аномалий развития различных органов и систем у детей, чьи матери принимали Канефрон Н в I триместре, и тех, чьи не получали препарат до 12 нед.

Анализируя возможное тератогенное влияние лекарства или другого ксенобиотика, чрезвычайно важно строго учитывать, в какой период I триместра беременности действовал агент. Так, проявление тератогенности наиболее вероятно в интервале от 29-го до 70-го дня, считая от первого дня последних месячных. При этом наиболее тяжелые, инвалидизирующие пороки развития возникают до 50-го дня, позже, как правило, – более легкие, совместимые с жизнью. Кроме того, следует отметить, что до 70-го дня беременности (полные 10 нед от первого дня последней менструации) органогенез заканчивается у большинства плодов человека, однако не у всех. Поэтому теоретически еще в течение

Таблица 1. Характер врожденных пороков развития у новорожденных, чьи матери принимали Канефрон Н в I триместре беременности

Врожденная патология органа/системы	Канефрон Н в I триместре n = 384		Контроль n = 1263	
	абс.	%	абс.	%
Мочевыделительная система	4	28,6	17	34,7
Сердце	3	21,4	11	22,5
ЦНС	3	21,4	4	8,2
Органы пищеварения	2	14,3	5	10,2
Скелет	2	14,3	11	22,5
Множественные	-	-	1	1,9
Всего	14	100	49	100



Таблица 2. Зависимость наличия/отсутствия врожденных пороков развития от срока приема Канефрона Н в I триместре

Срок (число дней от 1-го дня последней менструации)	Врожденные пороки развития			
	Есть		Нет	
	Абс.	%	Абс.	%
29-50	-	-	4	1,08
51-70	4	28,6	102	27,6
71-84	10	71,4	264	71,3
Всего	14	100	370	100

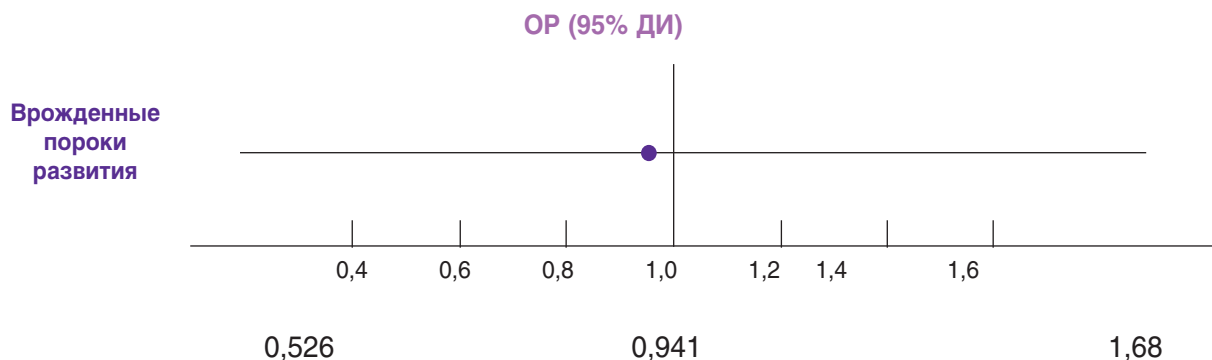


Рис. 1. Влияние приема Канефрона Н в I триместре беременности на возникновение врожденных пороков развития

следующих 14 дней, т.е. до наступления полных 12 нед, возможно проявление тератогенного действия лекарства, однако это очень маловероятно. После 70-го дня и вплоть до окончания беременности более возможно фетотоксическое действие, которое проявляется не анатомическими пороками развития, а функционально-метаболическими нарушениями у новорожденного.

Учитывая вышеизложенное, мы дополнительно проанализировали, в какие именно сроки в пределах I триместра женщины принимали Канефрон Н. При этом выделили три периода в зависимости от степени опасности нарушения эмбриогенеза. Выяснилось, что в период от 29-го до 50-го дня препарат получали 4 женщины, от

51-го до 70-го – 106, после 71-го – 274. Далее мы рассчитали частоту врожденных пороков развития у детей от женщин каждой вышеуказанной группы (табл. 2)

Оказалось, что из четырех больных, принимавших Канефрон Н в наиболее ранний, самый опасный период, ни у одной ребенок не пострадал, врожденные пороки не возникли. Из 106 получавших препарат в следующий период, значительно менее опасный, врожденные пороки возникли у четырех, а из 274 беременных, принимавших препарат еще позже, – у десяти. При этом очень важно отметить, что если принять за 100% соответственно тех женщин, у чьих детей обнаружены пороки (14), и тех, у кого они отсутствовали

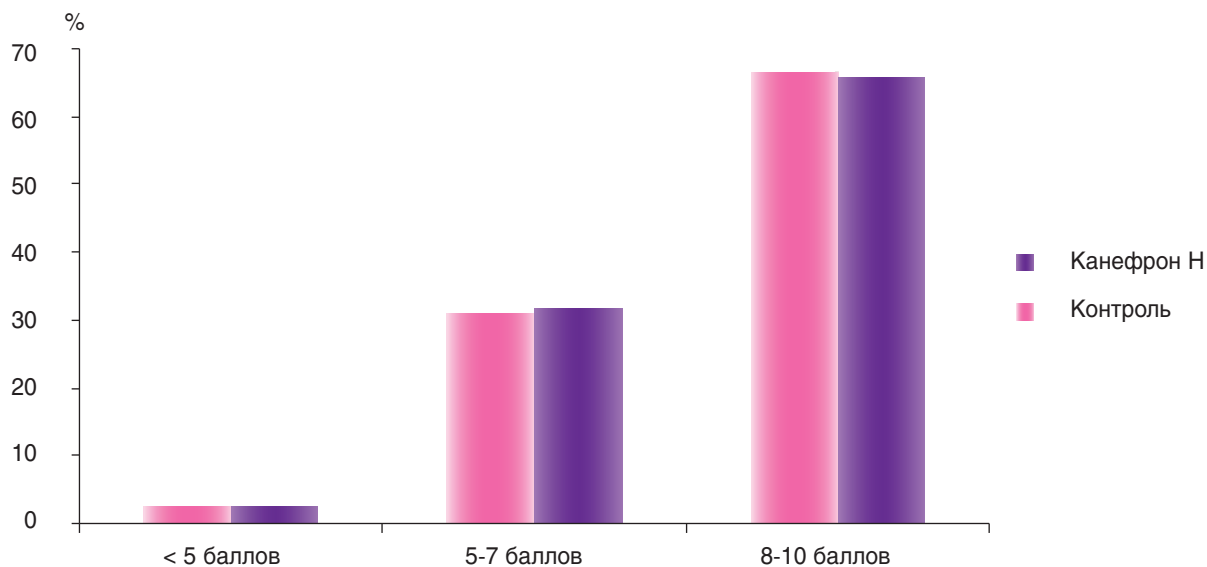


Рис. 2. Оценка новорожденных от матерей, принимавших Канефрон Н, по шкале Апгар



(370), то процент пациенток, принимавших Канефрон Н в периоды, характеризующиеся очень разной вероятностью возникновения аномалий развития, практически совпадает. Это свидетельствует лишь об одном – Канефрон Н не имеет никакого отношения к возникновению тех врожденных пороков, которые мы наблюдали у женщин, принимавших этот препарат.

Несмотря на достаточно убедительные данные, приведенные выше, мы решили рассчитать ОР и 95% ДИ возникновения врожденных пороков развития у детей, чьи матери в I триместре беременности принимали Канефрон Н (рис. 1).

Как видно, ОР составляет 0,941 при 95% ДИ от 0,526 до 1,68, что свидетельствует о полном отсутствии значимого влияния препарата на изучаемое явление. С нашей точки зрения, это является прямым доказательством отсутствия у Канефрона Н тератогенного действия.

На рис. 2 представлены данные балльной оценки новорожденных от матерей, принимавших Канефрон Н, на 1-й минуте после рождения. В качестве контроля приведены данные по клинике в целом. Из приведенных данных следует, что никаких отличий не обнаружено. Также не выявлено особенностей течения госпитального неонатального периода, отличий частоты нарушений ранней неонатальной адаптации, потери и восстановления массы тела, отличий в анализах крови. Таким образом, по состоянию новорожденных признаков фетотоксического действия Канефрона Н не установлено.

Выводы

- Канефрон Н не обладает тератогенным, эмбриотоксическим и фетотоксическим действиями.
- Канефрон Н может без ограничений применяться по показаниям на любых сроках беременности.

Литература

1. Печерина В.Л., Мозговая Е.В. Опыт применения препарата Канефрон для профилактики позднего гестоза // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 3. – С. 142.
2. Пытель Ю.А., Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике // Лечащий врач. – 1999. – № 6. – С. 38-39.
3. Сафронова Л.А. Пиелонефрит и беременность // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 18.
4. Медведь В.И., Быкова Л.М., Данылкив О.Е., Шкабаровская Е.Н. Патогенетическое обоснование и эффективность усовершенствованной терапии пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 2 (14). – С. 35-38.
5. Вдовиченко Ю.П., Шкоба Л.С. Перспективы применения канефрона Н в акушерской практике // Здоровье женщины. – 2001. – № 4.
6. Репина М.А., Крапивина Е.Г., Колчина В.А., Стамбулова О.А. Современные подходы к коррекции нарушений функции почек у беременных // Журнал акушерства и женских болезней – 2004. – Т. LIII, Вып. 2. – С. 48-53
7. Сенчук А.Я., Заболотна А.В. Канефрон Н у комплексному лікуванні вагітних групи високого ризику розвитку плацентарної недостатності // Здоровье женщины. – 2005. – № 1 (21). – С. 50-53.

phytoneering

Розкриваючи силу рослин

Канефрон® Н

Гармонія лікування



При запальних захворюваннях нирок (пієлонефрити) та сечовивідних шляхів (цистити)

- Має оптимальну комбінацію фармакологічних ефектів для лікування та профілактики в будь-якому віці
- Підвищує ефективність антибактеріальної терапії
- Сприяє виведенню сечової кислоти

Є ідеальним препаратом при необхідності тривалого застосування



Краплі для перорального застосування 100 мг ІА/4708/01/01 від 03.07.2006; драже № 60 ІА/4708/02/01 від 03.07.2006. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Реклама лікарського засобу. Виробник: Біонорика АГ (Німеччина)



Представництво компанії "БІОНОРИКА АГ" (Німеччина) в Україні: м. Київ, вул. Мінна, 9, Офісний поверх. тел.: (044) 296-22-03 (04.05); факс: (044) 451-83-09 e-mail: office@bionorica.com.ua

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ



Гормониндуцированная флебопатия

Фокус на флебопротекторной терапии у женщин, использующих КОК

И.В. Лахно, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии
Харьковской медицинской академии последипломного образования



Планирование семьи является одним из основных направлений развития современной медицинской помощи преимущественно женскому населению большинства стран мира. Открытие гормональной контрацепции является важным событием XX века. Сегодня в экономически развитых странах гормональным препаратам для профилактики нежелательной беременности отдают предпочтение большинство врачей и женщин репродуктивного возраста [2, 10]. Их действие направлено на этнические, моральные, теологические, социальные и прочие культурные ценности, противоречит самой природе человека и оставляет историкам будущего возможности оценивать последствия [2]. Установлены многие позитивные лечебные эффекты комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Тем не менее остается ряд нерешенных вопросов в отношении длительного использования КОК. Среди них — влияние эстрогенного и прогестинного компонентов на венозную гемодинамику.

Еще с середины прошлого века известно, что повышенный уровень эстрогенов и прогестерона способствует возникновению дегенеративных процессов венозной стенки [3, 4]. Прогестерон вызывает деградацию коллагеновых и эластиновых волокон, а эстрогены стимулируют утолщение оболочек вены и отслаивают эндотелиальную выстилку вен за счет отложения иммунных комплексов [1, 5, 6]. С эстрогенным компонентом КОК связывают повышенный риск тромбэмболических осложнений при проведении гормональной контрацепции [5, 10]. Прогестерон осуществляет гравидопротекторное действие, но экстраполирует свое влияние на состояние венозных сосудов. Это приводит к манифестации симптомов хронической венозной недостаточности (ХВН) у обширного контингента пациенток во вторую половину беременности [6]. Известно, что гиперэстрогемия в период перименопаузы также способствует развитию варикозной болезни [3, 9]. Данные многих исследователей свидетельствуют, что гормониндуцированная флебопатия (ГИФ) — неоспоримый факт, требующий вмешательства специалистов [1, 3, 4, 6, 9].

В патогенезе ГИФ ведущую роль отводят двум механизмам. Первый связан с разрушением соединительнотканых структур, а второй опосредуется через

клеточные и гуморальные звенья воспалительной реакции. В результате возникает снижение рецептивности вены к норадреналину, развивается оксидативный стресс в клетках эндотелия и недостаточность клапанного аппарата [1, 7]. Основными направлениями фармакотерапии ХВН являются улучшение венозного оттока, коррекция микроциркуляторных расстройств, уменьшение воспалительных явлений в стенках вен и окружающих тканях. Решение этих задач достигается назначением венотоников системного действия. Венотонические препараты обладают способностью повышать венозный тонус, нормализовать проницаемость и резистентность капилляров, улучшать реологические свойства крови и усиливать лимфодренаж. Наибольшее распространение получили биофлавоноиды — вещества, синтезированные из цитрусовых. В современных лекарственных средствах используют диосмин, гесперидин или их комбинации.

По своей биологической активности диосмин значительно превосходит гесперидин. Нормовен® — первый в Украине диосминсодержащий флебопротекторный препарат, производимый ОАО «Киевский витаминный завод». Нормовен содержит 450 мг диосмина и 50 мг гесперидина в составе биофлавоноидной фракции. Диосмин синтезирован путем химической обработки комплексной молекулы — гесперидина, который является натуральной субстанцией, экстрагированной из кожуры апельсина. Недавно установлено, что биофлавоноиды из цитрусовых помимо венотонического эффекта обладают антитромботическим, антиоксидантным, эндотелиопротекторным и вазорелаксирующим действиями в отношении коронарных сосудов [11]. Антиоксидантный эффект, выражающийся в торможении окисления липопротеинов низкой плотности, способствует коррекции эндотелиальной дисфункции на фоне оксидативного стресса. Поэтому препараты, содержащие диосмин, относятся к надежным ангиопротекторам благодаря стресс-лимитирующему воздействию. Дезагрегантный эффект связан с угнетением синтеза тромбоксана [11]. Диосмин повышает активность норадреналина в отношении вен малого калибра путем увеличения количества синтезируемого и (или) высвобождаемого норадреналина, ингибирования активности катехол-О-метилтрансферазы



и умеренного снижения активности фосфодиэстеразы. Экспериментально установлено, что диосмин повышает чувствительность сократительного аппарата гладкой мускулатуры изолированной бедренной вены у крыс к ионам кальция и увеличивает интенсивность сокращений миоцитов. По данным фотосцинтиграфии, через 3,5 ч после приема полусинтетического диосмина диаметр вен малого калибра уменьшается на 50% [7, 8]. Препараты, содержащие диосмин, значительно улучшают микроциркуляцию благодаря уменьшению проницаемости капилляров и возрастанию их резистентности, что сопровождается повышением оксигенации тканей. Также известно, что диосмин повышает содержание α -актина (сократительного белка) в миоцитах вен, предупреждая и останавливая процесс дегенерации венозной стенки [8, 9]. Противовоспалительное действие диосмина осуществляется благодаря наличию антикомплементарной активности, способности тормозить высвобождение медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов) и снижать выработку лейкотриенов путем ингибирования липоксидации. Вызывают практический интерес возможности коррекции проявлений ГИФ у женщин, длительно использующих КОК.

Цель работы состояла в изучении эффективности флебопротекторной терапии препаратом Нормовен у пациенток с ГИФ на фоне применения КОК.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 142 пациентки репродуктивного возраста, которые были распределены на несколько клинических групп. Первую (контрольную) группу составляли 30 практически здоровых женщин, использующих барьерные методы контрацепции. Во второй группе (сравнения) под наблюдением находились 36 пациенток, применявших для предохранения от нежелательной беременности КОК, с признаками ХВН, часть из которых имели роды в анамнезе. Третья (основная) группа пользователей КОК, которым для лечения ХВН назначали Нормовен по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 4 нед, состояла из двух подгрупп: III А составляли 40 рожавших пациенток и III Б – 36 женщин, не имевших в анамнезе беременностей и родов. Эффективность лечения оценивали по диаметру голени на уровне лодыжек ежедневно на основании выраженности симптомов ХВН по визуально-аналоговой шкале до и после завершения четырехнедельного курса лечения.

Каждому из симптомов шкалы присваивали определенное количество баллов – от 0 до 2. При отсутствии данного симптома у пациентки результат оценивали как 0, при умеренной выраженности – 1, а при значительной – 2 балла. Результаты работы обработа-

ны методами параметрической и непараметрической статистики с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенных исследований установлено, что выраженность признаков ХВН была максимальной у представительниц III А подгруппы (табл. 1). Это подтверждает мнение, что ГИФ чаще всего возникает во время беременности [3, 4, 6]. Преобладающими в основной и группе сравнения были симптомы, связанные со снижением венозного тонуса, гемореологическими нарушениями, повышенной проницаемостью капилляров и перегрузкой лимфатической системы. В III А подгруппе значительная выраженность боли и ощущение усталости в икроножных мышцах, постоянные отеки голеней в течение суток, а также ночные судороги свидетельствовали о наличии явлений тканевой гипоксии и воспалительной реакции вен и сосудов микроциркуляторного русла. У обследованных в III Б подгруппе среди клинических симптомов ведущими были тяжесть в икроножных мышцах, утомляемость и отеки, возникавшие в конце дня (табл. 1). По-видимому, основными патогенетическими механизмами ГИФ у нерожавших женщин были снижение венозного тонуса, повышенная проницаемость капилляров (особенно в условиях жаркого температурного режима) и нарушения лимфодренажа. У пациенток, имевших в анамнезе роды, патологический процесс сопровождался явлениями оксидативного стресса и гемореологическими отклонениями.

У пациенток второй и третьей групп с ХВН диаметр голени значительно превышал контрольные значения и составлял соответственно $36,2 \pm 1,2$ и $36,8 \pm 1,4$ см; ($p < 0,05$). Более выраженная динамика регрессии отеков, проявляющаяся в уменьшении диаметра голени до значений в группе контроля, отмечена у женщин в III Б подгруппе уже к 14-му дню лечения препаратом Нормовен – $26,2 \pm 1,1$ см. В III А подгруппе к моменту завершения курса флебопротекторной терапии этот показатель составлял $31,3 \pm 1,1$ см, что имело статистически значимые отличия от значений контрольной группы ($p < 0,05$). Это было связано с выраженными дегенеративными процессами венозной стенки у ряда пациенток III А подгруппы.

При оценке выраженности симптомов ХВН по визуально-аналоговой шкале установлено, что максимальная выраженность венозного застоя выявлена у женщин в III А подгруппе (табл. 2). Под влиянием проведенного лечения отеки, тяжесть в икроножных мышцах и утомляемость уменьшались практически

Таблица 1. Симптоматика ХВН у обследованных пациенток

Симптом	II группа		III А подгруппа		III Б подгруппа	
	Число пациенток	%	Число пациенток	%	Число пациенток	%
Боль в икроножных мышцах	28	77,7	37	92,5	21	58,3
Тяжесть в икроножных мышцах	36	100	40	100	36	100
Утомляемость	36	100	40	100	36	100
Отеки	34	94,4	40	100	32	88,8
Ночные судороги	26	72,2	35	87,5	12	33,3



Таблица 2. Выраженность субъективных симптомов венозного застоя у пациенток по визуально-аналоговой шкале

Симптом	II группа		III А подгруппа		III Б подгруппа	
	Выраженность	Р	Выраженность	Р	Выраженность	Р
Боль в икроножных мышцах	1,2 ± 0,1	< 0,05	1,6 ± 0,1	< 0,05	1,1 ± 0,1	< 0,05
Тяжесть в икроножных мышцах	1,4 ± 0,1	< 0,05	1,8 ± 0,2	< 0,05	1,2 ± 0,1	< 0,05
Утомляемость	1,4 ± 0,1	< 0,05	1,8 ± 0,1	< 0,05	1,2 ± 0,1	< 0,05
Отеки голеней	1,6 ± 0,1	< 0,05	2 ± 0,2	< 0,05	1,4 ± 0,1	< 0,05
Ночные судороги	1 ± 0,1	< 0,05	1,4 ± 0,5	< 0,05	0,6 ± 0,4	< 0,05

Таблица 3. Регрессия показателей балльной оценки выраженности субъективных симптомов венозного застоя у обследованных по визуально-аналоговой шкале под влиянием лечения (в соответствии с критерием Уилкоксона-Мана-Уитни)

Симптом	Показатели регрессии					
	II группа		III А подгруппа		III Б подгруппа	
	W*	Р	W*	Р	W*	Р
Боль в икроножных мышцах	+0,1	< 0,1	-1,3	< 0,05	-0,9	< 0,05
Тяжесть в икроножных мышцах	+0,1	< 0,1	-1,4	< 0,05	-1	< 0,05
Утомляемость	+0,2	< 0,1	-1,2	< 0,05	-1,1	< 0,05
Отеки голеней	+0,2	< 0,1	-1	< 0,05	-1,3	< 0,05
Ночные судороги	+0,1	< 0,1	-1,1	< 0,05	-0,5	< 0,05

* Критерий Уилкоксона-Мана-Уитни.

одинаково у всех обследованных пациенток с ХВН (табл. 3). Фактически можно констатировать почти полное исчезновение симптоматики к моменту завершения месячного курса лечения. Это было обусловлено значительными возможностями таких препаратов, как диосмин и гесперидин, по улучшению микроциркуляции, лимфодренажа и ликвидации явлений тканевой гипоксии. Тем не менее в динамике проводимого лечения у пяти пациенток III А подгруппы сохранялись признаки венозного застоя. Вероятно, в дальнейшем этим женщинам необходимо использование компрессионного трикотажа или оперативное вмешательство. Во II группе пациенток за время наблюдения симптомы ХВН незначительно прогрессировали (табл. 3).

Проведенная работа позволяет считать, что использование КОК является важным провоцирующим моментом для возникновения ГИФ или прогрессирования этой патологии. Дополнительное назначение вено tonического препарата системного действия Нормовен было оправданно патогенетически и привело к полной редукции признаков ХВН у нерожавших женщин. В случае наличия предшествующих назначению КОК беременностей и родов эффективность Нормовена не являлась абсолютной. Это было связано со сниженной чувствительностью вен к норадреналину, сопутствующим воспалительным процессом и явлениями тканевой гипоксии.

Выводы

1. У женщин, использующих для предохранения от нежелательной беременности КОК, формируется ГИФ, симптомы которой наиболее выражены в случае наличия родов в анамнезе.
2. Патогенетическими механизмами развития ГИФ являются снижение тонуса вен, нарушение микроциркуляции и лимфодренажа, тканевая гипоксия и хроническое воспаление.
3. Применение препарата Нормовен в течение месяца полностью устраняет проявления ГИФ у нерожавших и значительно уменьшает у рожавших пациенток, принимающих КОК.

Литература

1. Кузнецов А.Н., Богачев В.Ю., Золотухин И.А. Роль местных средств в терапии хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 9, № 7. – С. 112-115.
2. Лахно И.В. Планирование семьи // *Medicus Amicus*. – 2002. – № 4. – С. 13-14.
3. Adhikari A., Criqui M.H., Wooll V. et al. The epidemiology of chronic venous diseases // *Phlebology*. – 2000. – Vol. 15. – P. 2-18.
4. Allegra C., Carlizza A. Oedema in chronic venous insufficiency: pathophysiology and investigation // *Phlebology*. – 2000. – Vol. 15. – P. 122-125.
5. Bailey K.A., Bass J., Nizalik E., Jimenez C. Unusual case of mesenteric venous thrombosis associated with oral contraceptive use in an adolescent girl // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2005. – Vol. 8, № 1. – P. 128-131.
6. Boivin P., Cornu-Thenard A., Charpak Y. Pregnancy-induced changes in lower extremity superficial veins: an ultrasound scan study // *J. Vasc. Surg.* – 2000. – Vol. 32, № 3. – P. 570-574.
7. Janssens D., Delaive E., Houbion A., Eliaers F. et al. Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells // *Br. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 130. – P. 1513-1524.
8. Maruszynski M., Staszkiwicz W., Andziak P. A double blind, randomized study of semisynthetic diosmin, and purified, micronized flavonoid fraction (diosmin and hesperidin), on symptoms of chronic venous insufficiency of lower limb – a four week observation // *Przegląd flebologiczny*. – 2007. – № 8. – P. 978-985.
9. Nicolaides A. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 126-163.
10. Samuelsson E., Hagg S. Incidence of venous thromboembolism in young Swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2004. – Vol. 83, № 7. – P. 674-681.
11. Zielinska-Przyjemska M., Ignatowicz E. Citrus fruit flavonoids influence on neutrophil apoptosis and oxidative metabolism // *Phytother Res.* – 2008. – Vol. 22, № 12. – P. 1557-1562.



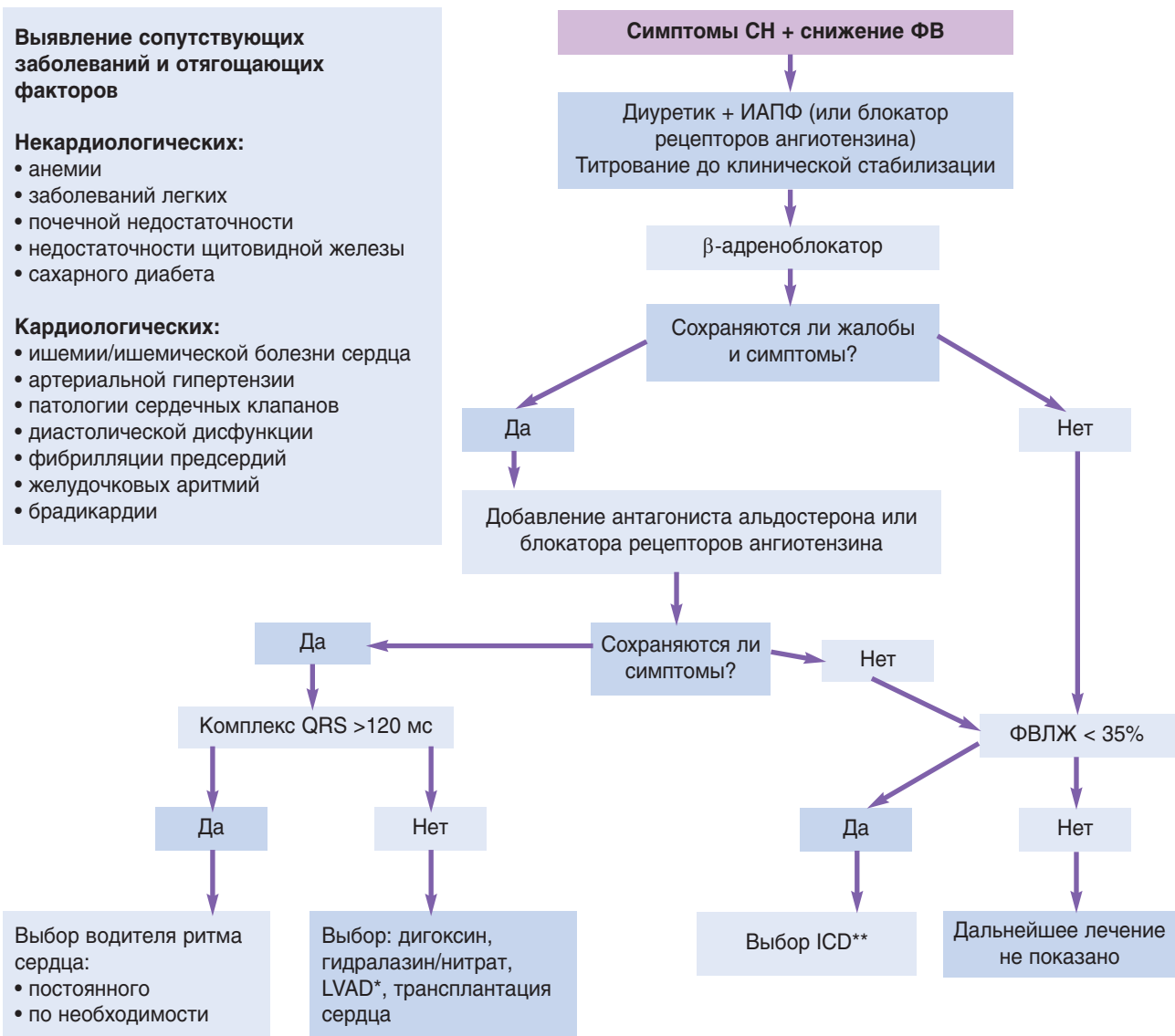
Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности

Рекомендации Европейского общества кардиологов

Цель лечения сердечной недостаточности

Цель диагностики и лечения сердечной недостаточности (СН) не отличается от таковой для любого другого клинического состояния, т.е. заключается в снижении смертности, профилактике возможных осложнений и улучшении качества жизни пациентов. Учитывая слишком высокий уровень ежегодной смертности вследствие СН, особое внимание в клинических исследованиях было уделено

именно конечной точке. Однако для многих людей, особенно пожилого возраста, достижение такой цели, как возможность вести самостоятельный образ жизни, ликвидация крайне неприятных симптомов, а также избежание госпитализации, может приравниваться к увеличению продолжительности жизни. На рисунке представлен алгоритм лечения пациентов с симптомами СН и систолической дисфункцией.



* LVAD (left ventricular assist device) – устройство механической поддержки левого желудочка.

**ICD (implantable cardioverter-defibrillator) – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор.

Рисунок. Алгоритм лечения пациентов с симптомами СН и сниженной ФВ



Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

За исключением случаев противопоказания или непереносимости, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) следует использовать у всех больных с симптомами СН и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 40\%$. Лечение с помощью ИАПФ улучшает функцию желудочков сердца и самочувствие пациентов, снижает частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН и увеличивает выживаемость. У госпитализированных больных лечение ИАПФ нужно начинать еще до выписки из стационара.

Класс рекомендаций I, уровень доказательности A.

Ключевые доказательства

- В двух ключевых рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (CONSENSUS и SOLVD-Treatment) приблизительно 2800 пациентам с СН разной степени тяжести были назначены плацебо или эналаприл. Большинство из них также получали диуретик или дигоксин. Менее чем 10% участников в каждом исследовании в курсе лечения получали β -адреноблокаторы. В исследовании CONSENSUS 53% пациентам с тяжелой СН назначали спиронолактон.
- В каждом из упомянутых РКИ лечение ИАПФ снижало показатель смертности (снижение относительного риска [COP] на 27% в CONSENSUS и на 16% – в SOLVD-Treatment). В исследовании SOLVD-Treatment также установлено COP госпитализации по поводу прогрессирующей СН на 26%. Указанная польза от применения ИАПФ была дополнительной к пользе стандартной терапии.
- Снижение абсолютного риска (САР) смертности пациентов с легкой или умеренной СН (SOLVD-Treatment) составило 4,5%. При этом показатель количества пациентов, которых необходимо пролечить (ПНП) для отсрочки одного случая смерти (в среднем более чем на 41 мес), равнялся 22. При тяжелой СН (CONSENSUS) САР достигало 14,6%, ПНП – 7 (при отсрочке смерти в среднем на 6 мес).
- Приведенные результаты подтверждены мета-анализом данных исследований с небольшим количеством включенных пациентов и непродолжительных плацебо-контролируемых клинических испытаний, который свидетельствует о четком снижении смертности на протяжении 3 мес терапии. В этих РКИ также продемонстрировано, что ИАПФ уменьшают выраженность симптомов заболевания, повышают толерантность к физическим нагрузкам, улучшают качество жизни и повышают физическую активность пациентов.
- В исследовании ATLAS 3164 пациента преимущественно с умеренной и тяжелой СН были рандомизированы на прием лизиноприла в низкой или высокой дозе. При этом наблюдалось

COP смерти или госпитализации по поводу СН на 15% у лиц в группе высоких доз лизиноприла по сравнению с группой низких доз.

- Дополнительные подтверждения относительно целесообразности применения ИАПФ получены в РКИ, которые включали пациентов с низкой ФВЛЖ, но без симптомов СН (так называемой асимптоматической левожелудочковой систолической дисфункцией), а также в трех крупных (5966 человек) РКИ с участием пациентов с СН или левожелудочковой систолической дисфункцией (или с наличием обоих этих состояний) после инфаркта миокарда (ИМ). В исследовании SOLVD-Prevention (4228 пациентов с асимптоматической левожелудочковой систолической дисфункцией) COP смерти или необходимости госпитализации по поводу СН составляло 20%. В исследованиях по изучению ИМ, в которых использовали каптоприл (SAVE), рамиприл (AIRE) и трандолаприл (TRACE), наблюдалось COP смерти на 26% и COP смерти или необходимости госпитализации по поводу СН на 27%. Также было обнаружено, что ИАПФ снижают риск ИМ у лиц с или без СН независимо от значения ФВЛЖ.
- ИАПФ иногда могут вызывать ухудшение функции почек, гиперкалиемию, симптоматическую гипотензию, кашель, изредка – ангионевротические отеки. Поэтому эти лекарственные средства (ЛС) следует применять только у пациентов с адекватной функцией почек и концентрацией калия в крови в пределах нормы.

Группы лиц, которым необходимо назначение ИАПФ

Показания по результатам РКИ:

- ФВЛЖ $\leq 40\%$ независимо от наличия симптомов.

Противопоказания:

- ангионевротические отеки в анамнезе;
- двусторонний стеноз почечных артерий;
- концентрация калия в крови > 5 ммоль/л;
- уровень креатинина в крови > 220 мкмоль/л ($\sim 2,5$ мг/дл);
- выраженный аортальный стеноз.

Принципы использования ИАПФ при СН

Начало терапии

- Проверить функцию почек и концентрацию электролитов в крови.
- Провести повторное обследование на протяжении 1-2 нед от начала лечения.

Титрование дозы

- Рассмотреть целесообразность титрования дозы после 2-4 нед лечения. Не повышать дозу при существенном ухудшении функции почек или при гиперкалиемии. Повторно проверить функцию почек и уровень электролитов в крови через 1 и 4 нед после повышения дозы. Более быстрое титрование может проводиться при условии хорошей переносимости и возможности выполнения тщательного мониторинга.



Таблица 1. Дозирование наиболее распространенных ЛС при СН

Группы ЛС	Начальная доза	Целевая доза
ИАПФ • каптоприл • эналаприл • лизиноприл • рамиприл • трандолаприл	6,25 мг 3 раза в сутки 2,5 мг 2 раза в сутки 2,5-5 мг 1 раз в сутки 2,5 мг 1 раз в сутки 0,5 мг 1 раз в сутки	50-100 мг 3 раза в сутки 10-20 мг 2 раза в сутки 20-35 мг 1 раз в сутки 5 мг 2 раза в сутки 4 мг 1 раз в сутки
Блокаторы рецепторов ангиотензина • кандесартан • валсартан	4 или 8 мг 1 раз в сутки 40 мг 2 раза в сутки	32 мг 1 раз в сутки 160 мг 2 раза в сутки
АА • эплеренон • спиронолактон	25 мг 1 раз в сутки 25 мг 1 раз в сутки	50 мг 1 раз в сутки 25-50 мг 1 раз в сутки
β-адреноблокаторы • бисопролол • карведилол • метопролола сукцинат • небиволол	1,25 мг 1 раз в сутки 3,125 мг 2 раза в сутки 12,5/25 мг 1 раз в сутки 1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки 25-50 мг 2 раза в сутки 200 мг 1 раз в сутки 10 мг 1 раз в сутки

- При отсутствии противопоказаний следует пытаться достигнуть целевой (по данным доказательной медицины) или максимально переносимой дозы (табл. 1).
- Повторно проверять функцию почек и уровень электролитов в крови через 1; 3 и 6 мес после достижения поддерживающей дозы и каждые 6 мес в дальнейшем.

Потенциальные побочные реакции

- *Ухудшение функции почек.* Некоторое повышение уровня мочевины (азота мочевины в крови) и креатинина является обычным после начала терапии ИАПФ и не считается клинически значимым, если происходит плавно и повышается на небольшую величину. Следует проверить, не принимает ли пациент ЛС с возможным нефротоксическим действием (например нестероидные противовоспалительные средства). При необходимости нужно снизить дозу ИАПФ или прекратить его прием. Повышение уровня креатинина до 50% от исходного или до абсолютной концентрации 265 мкмоль/л (~ 3 мг/дл) является приемлемым. Если уровень креатинина превышает 265 мкмоль/л (~ 3 мг/дл), но < 310 мкмоль/л (~ 3,5 мг/дл), рекомендуется снизить дозу ИАПФ вдвое и в дальнейшем проводить мониторинг биохимических показателей крови. Если уровень креатинина повышается до 310 мкмоль/л (~ 3,5 мг/дл) или более, необходимо немедленно прекратить прием ИАПФ и начать тщательный мониторинг биохимических показателей крови.
- *Гиперкалиемия.* Следует выяснить, принимает ли пациент другие ЛС, которые могут вызвать гиперкалиемию, например калийсодержащие добавки или калийсберегающие диуретики (такие как амилорид), и прекратить их прием. Если концентрация калия повышается > 5,5 ммоль/л, нужно снизить дозу ИАПФ вдвое и в дальнейшем проводить мониторинг биохимических показателей крови.

Если уровень калия превышает 6 ммоль/л, необходимо немедленно прекратить прием ИАПФ и начать тщательный мониторинг биохимических показателей крови.

- *Симптомы гипотензии* (например обморок) являются распространенными побочными реакциями и со временем проходят, о чем следует уверить пациентов. Необходимо рассмотреть целесообразность снижения дозы диуретиков или других гипотензивных ЛС (за исключением блокаторов рецепторов ангиотензина, β-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона [АА]). Асимптоматическая гипотензия не требует вмешательств.
- *Кашель.* Если ИАПФ провоцируют кашель, который беспокоит пациентов, нужно перейти на прием блокаторов рецепторов ангиотензина.

β-адреноблокаторы

Кроме случаев противопоказаний или непереносимости, β-адреноблокаторы нужно использовать у всех больных с симптомами СН и ФВЛЖ ≤ 40%. Блокада β-адренорецепторами улучшает функцию желудочков сердца и самочувствие пациентов, снижает частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН, а также повышает выживаемость. Если это возможно, у госпитализированных пациентов лечение β-адреноблокаторами следует начинать под пристальным наблюдением еще перед выпиской из стационара.

Класс рекомендаций I, уровень доказательности А.

Ключевые доказательства

- Большинство РКИ, включавшие пациентов с СН, касались изучения эффективности β-адреноблокаторов, а не ИАПФ.
- В трех ключевых исследованиях (CIBIS II, COPERNICUS и MERIT-HF) около 9000 больных с СН разной тяжести рандомизировали на прием плацебо или β-адреноблокаторов (бисопролола, карведилола или метопролола сукцината CR). Более 90% из них принимали ИАПФ или



блокаторы рецепторов ангиотензина. Подавляющее большинство пациентов также получали диуретики, часть из них — дигоксин.

- Во всех трех упомянутых исследованиях установлено, что лечение β -адреноблокаторами снижало смертность (СОР приблизительно на 34% в каждом исследовании) и частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН (СОР на 28-36%) приблизительно в течение года от начала терапии. Также отмечалось повышение оценки пациентами качества их жизни в исследованиях COPERNICUS и MERIT-HF. Указанная польза от применения β -адреноблокаторов была дополнительной к пользе стандартного лечения с ИАПФ включительно.
- САР смертности (после года лечения) у лиц со степенью тяжести СН от легкой до тяжелой (комбинированные данные исследований CIBIS II и MERIT-HF) составляло 4,3% при ПНП 23 (для одного отсроченного случая смерти через год). Аналогичные показатели для тяжелой СН (COPERNICUS) соответствовали 7,1% для САР и 14% для ПНП.
- Эти результаты подтверждаются данными другого плацебо-контролируемого РКИ (SENIORS) с участием 2128 пожилых (≥ 70 лет) участников, 36% из которых имели ФВЛЖ $>35\%$. Терапия небивололом способствовала СОР первичной комбинированной конечной точки (смерти или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин) на 14%.
- Вышеприведенные данные были также подтверждены результатами программы по изучению карведилола (US carvedilol studies), метаанализа других небольших исследований β -адреноблокаторов, а также плацебо-контролируемого РКИ на 1959 пациентах с ФВЛЖ $\leq 0,4$ после острого ИМ, в котором СОР смертности на фоне приема карведилола составляло 23% в течение периода наблюдения в среднем 1,3 года.
- В одном крупном РКИ (BEST) по изучению бунциндолола (β -адреноблокатора со свойствами частичного агониста) не выявлено существенного снижения смертности, несмотря на то что его результаты в общем согласовывались с данными вышеуказанных исследований.
- Результаты РКИ СОМЕТ засвидетельствовали, что карведилол повышал выживаемость по сравнению с метопрололом тартратом короткого действия (отличающимся от лекарственных форм длительного действия на основе сукцината, которые использовались в MERIT-HF).
- Терапию β -адреноблокаторами преимущественно назначают пациентам, которые находятся в стабильном состоянии. Лицам с декомпенсированной СН, развившейся недавно, такие препараты нужно назначать с осторожностью, в условиях стационара. В исследовании COPERNICUS была продемонстрирована безопасность назначения β -адреноблокаторов таким больным.

- Лицам, госпитализированным по поводу прогрессирования СН, может понадобиться снижение дозы β -адреноблокаторов. В тяжелых случаях можно временно прекратить их использование. Терапию β -адреноблокаторами в низких дозах и титрование дозы следует начинать сразу после нормализации клинического состояния пациента, лучше перед выпиской из стационара.

Группы больных, которым необходимо назначать β -адреноблокаторы

Показания по результатам РКИ:

- ФВЛЖ $\leq 40\%$.
- Степень тяжести симптомов от легкой до тяжелой (функциональный класс [ФК] по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца [NYHA] II-IV). Пациентам с асимптоматической левожелудочковой систолической дисфункцией после ИМ также показаны β -адреноблокаторы.
- Достижение оптимальной дозы ИАПФ и/или блокаторов рецепторов ангиотензина (а также АА, если они были назначены).
- Состояние больных должно быть клинически стабильным (например в течение последнего времени не было изменений в дозировке диуретика). Осторожное начало терапии β -адреноблокаторами возможно у пациентов, у которых недавно развивалась декомпенсация СН; перед выпиской из стационара при условии, что их состояние улучшено при помощи других препаратов; они не зависят от лечения внутривенным инотропным ЛС и за ними будет осуществляться наблюдение в течение как минимум 24 ч от начала терапии β -адреноблокаторами.

Противопоказания:

- бронхиальная астма (хроническое обструктивное заболевание легких не является противопоказанием);
- сердечная блокада II или III степени, синдром слабости синусового узла (при отсутствии постоянного водителя ритма сердца), синусовая брадикардия (< 50 уд/мин).

Принципы использования β -адреноблокаторов при СН

Начало терапии

- Начальная доза: бисопролола 1,25 мг раз в сутки, карведилола 3,125-6,25 мг дважды в сутки, метопролола CR/XL 12,5-25 мг раз в сутки или небиволола 1,25 мг раз в сутки (под амбулаторным наблюдением).
- С осторожностью можно начинать терапию β -адреноблокаторами у пациентов с недавно развившейся декомпенсацией СН перед выпиской из стационара.

Титрование дозы

- Каждые 2-4 нед необходимо проводить титрование дозы β -адреноблокаторов (у некоторых пациентов следует применять медленное титрование). Не нужно повышать их дозу, если во время каждой следующей консультации наблюдаются признаки прогрессирования СН, симптомы гипотензии (например обморок) или выраженная брадикардия (< 50 уд/мин).



- При отсутствии противопоказаний рекомендуется повышать дозу β -адреноблокаторов вдвое во время каждой следующей консультации, до достижения целевой дозы с доказанной эффективностью (бисопролола 10 мг раз в сутки, карведилола 25-50 мг дважды в сутки, метопролола CR/XL 200 мг раз в сутки или небиволола 10 мг раз в сутки) или максимально переносимой (табл. 1).

Потенциальные побочные реакции

- *Симптомы гипотензии*, как правило, со временем проходят. Целесообразно рассмотреть необходимость снижения дозы других гипотензивных ЛС (кроме ИАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина), например диуретиков, нитратов. Асимптоматическая гипотензия не требует вмешательств.
- *Прогрессирование СН*. По возможности необходимо повысить дозу диуретика (часто это лишь временная необходимость) и продолжить терапию β -адреноблокаторами (возможно, в более низких дозах).
- *Выраженная брадикардия*. Следует провести электрокардиографию (или амбулаторный мониторинг при необходимости) или исключить сердечную блокаду. Рекомендуется прекратить прием гликозидов наперстянки, если они были ранее назначены. Может потребоваться снижение дозы или прекращение приема β -адреноблокаторов.

Антагонисты альдостерона

Кроме случаев противопоказаний или непереносимости, АА в низких дозах дополнительно назначают всем пациентам с ФВЛЖ $\leq 35\%$ и тяжелой СН (т.е. при ФК III или IV по NYHA) при отсутствии гиперкалиемии и существенной почечной дисфункции. АА снижают частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН и повышают выживаемость при добавлении к поточной терапии с ИАПФ включительно. У госпитализированных пациентов, которые отвечают вышеупомянутым критериям, лечение АА необходимо начинать перед выпиской из стационара.

Класс рекомендаций I, уровень доказательности В.

Ключевые доказательства

- С целью исследования эффективности АА спиронолактона было проведено одно крупное РКИ (RALES), которое включало пациентов с тяжелой СН.
- В исследовании RALES 1663 участника с ФВЛЖ = 35% и ФК III по NYHA (имевшие ФК IV в течение последних 6 мес) были рандомизированы на прием плацебо или спиронолактона 25-50 мг раз в сутки дополнительно к стандартному лечению, которое включало диуретик, ИАПФ (95%) и дигоксин (74%). В то время, когда проводилось это исследование, β -адреноблокаторы широко не использовались для терапии СН, поэтому только 11% пациентам было назначено лечение этими препаратами.

- Применение спиронолактона приводило к СОР смерти на 30% и госпитализации по поводу прогрессирования СН на 35% в среднем в течение двух лет от начала терапии. Спиронолактон также улучшал ФК по NYHA. Указанная польза была дополнительной к пользе от стандартного лечения с ИАПФ включительно.
- САР смертности (в среднем после двух лет лечения) у лиц с тяжелой СН составляло 11,4% при ПНП 9 (для отсрочки одного случая смерти через два года).
- Вышеприведенные результаты подтверждаются данными другого РКИ (EPHESUS), в которое входили 6632 человека с ФВЛЖ $\leq 40\%$ и СН или сахарным диабетом через 3-14 сут после острого ИМ. Пациенты были рандомизированы на прием плацебо или эплеренона 25-50 мг ежедневно дополнительно к стандартному лечению, которое состояло из ИАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина (87%) и β -адреноблокаторов (75%). Вследствие терапии эплереноном СОР смерти составляло 15%.
- Спиронолактон и эплеренон могут привести к гиперкалиемии и ухудшению функции почек. Такие побочные реакции во время проведения РКИ наблюдались редко, однако они не являются единичными в обычной клинической практике, особенно у людей пожилого возраста. Оба ЛС следует использовать только у пациентов с нормальной функцией почек и нормальной концентрацией калия в сыворотке крови. При назначении этих ЛС обязательным является мониторинг концентрации электролитов в крови и функции почек.
- У мужчин спиронолактон также может вызывать неприятные ощущения в грудных железах и их увеличение (по данным RALES, у 10% пациентов по сравнению с плацебо). Такая побочная реакция наблюдается изредка при приеме эплеренона. Именно поэтому, кроме назначения в постинфарктном периоде, основным показанием для использования эплеренона у мужчин является дискомфорт в грудных железах и их увеличение вследствие приема спиронолактона.

Группы пациентов, которым следует назначать АА

Показания по результатам РКИ:

- ФВЛЖ $\leq 35\%$;
- умеренные или тяжелые симптомы (ФК III-IV по NYHA);
- оптимальная доза β -адреноблокаторов и ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (но не одновременно ИАПФ + блокаторов рецепторов ангиотензина).

Противопоказания:

- концентрация калия в крови > 5 ммоль/л;
- уровень креатинина в крови > 220 мкмоль/л ($\sim 2,5$ мг/дл);
- сопутствующий прием калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих добавок;



- комбинация ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина.

Принципы использования спиронолактона (или эплеренона) при СН

Начало терапии

- Проверить функцию почек и уровень электролитов в крови.
- Начальная доза спиронолактона (или эплеренона) – 25 мг/сут.
- Повторно проверить функцию почек и уровень электролитов в крови через 1 и 4 нед от начала лечения.

Титрование дозы

- Рассмотреть целесообразность титрования дозы после 4–8 нед лечения. Не повышать дозу в случае ухудшения почечной функции или при гиперкалиемии. Повторно проверить функцию почек и уровень электролитов в крови через 1 и 4 нед после повышения дозы.
- При отсутствии противопоказаний стремиться достигнуть целевой дозы с доказанной эффективностью (спиронолактона 50 мг/сут или эплеренона 50 мг/сут) или максимально переносимой (табл. 1).
- Повторно проверять функцию почек и концентрацию электролитов в крови через 1; 2; 3 и 6 мес после достижения поддерживающей дозы, а также каждые 6 мес в дальнейшем.

Потенциальные побочные реакции

- *Гиперкалиемия.* Если уровень калия превышает 5,5 ммоль/л, следует снизить дозу спиронолактона (или эплеренона) вдвое, например до 25 мг через день, и тщательно мониторировать биохимические показатели крови. Если уровень калия составляет 6 ммоль/л, необходимо немедленно прекратить прием спиронолактона (или эплеренона) и проводить тщательный мониторинг биохимических показателей крови; может понадобиться специфическое лечение гиперкалиемии.
- *Ухудшение почечной функции.* Если уровень креатинина превышает 220 мкмоль/л (~ 2,5 мг/дл), необходимо снизить дозу спиронолактона (или эплеренона) вдвое, например до 25 мг через день, и тщательно мониторировать биохимические показатели крови. Если уровень креатинина достиг > 310 мкмоль/л (~ 3,5 мг/дл), рекомендуется немедленно прекратить прием спиронолактона (или эплеренона) и тщательно мониторировать биохимические показатели крови; может понадобиться специфическое лечение почечной дисфункции.
- *Болезненность и/или увеличение грудных желез.* Следует перейти от спиронолактона на эплеренон.

Блокаторы рецепторов ангиотензина

За исключением случаев противопоказаний и непереносимости, блокаторы рецепторов ангиотензина рекомендованы лицам с СН и ФВЛЖ $\leq 40\%$, у которых симптомы сохраняются, несмотря на применение ИАПФ и β -адреноблокаторов, кроме случаев сопутствующего приема АА. Лечение блокаторами

рецепторов ангиотензина улучшает желудочковую функцию и самочувствие пациентов, а также снижает частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН.

Класс рекомендаций I, уровень доказательности А.

Лечение снижает риск смерти вследствие сердечно-сосудистой патологии.

Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В.

Блокаторы рецепторов ангиотензина могут использоваться как альтернатива у пациентов с непереносимостью ИАПФ. У таких больных эти препараты снижают риск смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН. У госпитализированных больных лечение блокаторами рецепторов ангиотензина следует начинать еще перед выпиской из стационара.

Класс рекомендаций I, уровень доказательности В.

Ключевые доказательства

- В двух ключевых плацебо-контролируемых РКИ (Val-HeFT и CHARM-Added) около 7600 пациентов с СН разной тяжести рандомизировали на прием плацебо или блокаторов рецепторов ангиотензина (валсартана и кандесартана). Кроме того, ИАПФ принимали 93% участников в исследовании Val-HeFT и все больные – в CHARM-Added. β -адреноблокаторы были назначены 35% пациентов в испытании Val-HeFT и 55% – в CHARM-Added. Спиронолактон использовали 5% участников в исследовании Val-HeFT и 17% – в CHARM-Added.
- В обоих упомянутых исследованиях лечение блокаторами рецепторов ангиотензина снижало частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН (COP на 24% в Val-HeFT и на 17% в CHARM-Added), но не общую частоту госпитализации. При лечении кандесартаном в испытании CHARM-Added наблюдалось COP смерти вследствие сердечно-сосудистой патологии на 16%. Указанная польза от применения этих препаратов была дополнительной к пользе от стандартного лечения, которое включало диуретик, дигоксин, ИАПФ и β -адреноблокаторы.
- В исследовании CHARM-Added показано CAP первичной комбинированной конечной точки «смертность-заболеваемость» на 4,4% у пациентов с СН разной тяжести; показатель ПНП составлял соответственно 23 (для отсрочки одного случая в среднем через 41 мес). В испытании Val-HeFT CAP составляло 3,3% при ПНП 30 (для отсрочки одного случая в среднем более чем через 23 мес).
- В исследованиях CHARM и Val-HeFT также обнаружено, что блокаторы рецепторов ангиотензина уменьшали выраженность симптомов и улучшали качество жизни. В других испытаниях продемонстрировано, что эти ЛС повышали физическую активность пациентов.
- CHARM-Alternative – плацебо-контролируемое РКИ по изучению кандесартана на 2028 пациентах с ФВЛЖ $\leq 40\%$, у которых отмечалась непереносимость ИАПФ. Лечение кандесартаном приводило к COP смертности вследствие сердечно-сосудистой



патологии на 23% или частоты госпитализации по поводу прогрессирования СН на 7%; при этом показатель ПНП составлял 14 (после 34 мес наблюдения).

- Дополнительные доказательства применения блокаторов рецепторов ангиотензина получены в VALIANT – РКИ, в котором 14 703 пациента с СН, левожелудочковой систолической дисфункцией или с обоими этими состояниями после острого ИМ принимали каптоприл, валсартан или их комбинацию. Еще в одном подобном исследовании – OPTIMAAL – не выявили преимуществ лозартана над каптоприлом.

Группы пациентов, которым следует назначать блокаторы рецепторов ангиотензина

Показания по результатам РКИ:

- ФВЛЖ $\leq 40\%$.
- Как альтернатива у пациентов с СН разной тяжести (ФК II-IV по NYHA), у которых наблюдается непереносимость ИАПФ.
- У больных с симптомами, которые сохраняются (ФК II-IV по NYHA), несмотря на лечение ИАПФ и β -адреноблокаторами.

Блокаторы рецепторов ангиотензина могут провоцировать ухудшение почечной функции, гиперкалиемию и симптомы гипотензии подобно ИАПФ, однако они не вызывают кашель.

Противопоказания:

- такие же, как и для ИАПФ (кроме ангионевротического отека);
- прием ИАПФ и АА.

Блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять только у пациентов с адекватной почечной функцией и нормальной концентрацией калия в крови. Обязательным является мониторинг уровня электролитов в крови и функции почек, особенно если такие препараты в течение определенного времени принимались вместе с ИАПФ.

Принципы применения блокаторов рецепторов ангиотензина при СН

Начало терапии

- Проверить функцию почек и уровень электролитов в крови.
- Начальная доза: кандесартана 4-8 мг/сут или валсартана 40 мг дважды в сутки.
- Повторно проверить функцию почек и уровень электролитов в крови в течение 1 нед от начала лечения.

Титрование дозы

- Рассмотреть целесообразность титрования дозы после 2-4 нед лечения. Не повышать дозу в случае ухудшения почечной функции или при гиперкалиемии. Повторно проверить функцию почек и уровень электролитов в крови через 1 и 4 нед после повышения дозы.
- При отсутствии противопоказаний необходимо стремиться достигнуть целевой дозы с доказанной эффективностью (кандесартана 32 мг/сут или валсартана 160 мг дважды в сутки) или максимально переносимой (табл. 1).

- Повторно проверять функцию почек и уровень электролитов в крови через 1; 3 и 6 мес после достижения поддерживающей дозы и каждые 6 мес в дальнейшем.

Потенциальные побочные реакции

Такие же, как и для ИАПФ, за исключением кашля.

Гидралазин и изосорбид динитрат

У пациентов с симптомами СН при ФВЛЖ $\leq 40\%$ комбинация гидралазина и изосорбида динитрата (Г + ИД) может использоваться как альтернатива при непереносимости ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина. Назначение Г + ИД может быть целесообразным у больных с симптомами, которые сохраняются, несмотря на лечение ИАПФ, β -адреноблокаторами и блокаторами рецепторов ангиотензина (или АА). Лечение Г + ИД у таких пациентов может снизить риск смерти.

Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B.

ЛС снижают частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН.

Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B.

ЛС улучшают функции желудочков сердца и повышают физическую активность.

Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A.

Ключевые доказательства

- В двух плацебо-контролируемых (V-HeFT-I и A-HeFT) и одном активно контролируемом (V-HeFT-II) РКИ изучали эффективность комбинации Г + ИД.
- В исследовании V-HeFT-I 642 мужчины были рандомизированы на прием плацебо, празозина или Г + ИД в дополнение к назначению диуретика или дигоксина. Ни одного из участников исследования не лечили β -адреноблокаторами или ИАПФ. Показатели смертности не отличались в группе плацебо и празозина. При применении Г + ИД наблюдалась тенденция к снижению смертности от всех причин в течение всего периода наблюдения (в среднем 2,3 года): СОР составляло 22%, САР – 5,3%, ПНП – 19. Комбинация Г + ИД повышала способность к физической активности и ФВЛЖ по сравнению с плацебо.
- В испытании A-HeFT 1050 афроамериканских мужчин и женщин с ФК III и IV по NYHA были рандомизированы на прием плацебо или Г + ИД. Кроме того, пациенты принимали диуретик (90%), дигоксин (60%), ИАПФ (70%), блокаторы рецепторов ангиотензина (17%), β -адреноблокаторы (74%) или спиронолактон (39%). Исследование было завершено преждевременно, после периода наблюдения длительностью 10 мес, поскольку полученные результаты показали существенное снижение смертности (СОР составляло 43%, САР – 4%, ПНП – 25). Комбинация Г + ИД также снижала частоту госпитализации по поводу СН (СОР на 33%) и улучшала качество жизни пациентов.



- В испытании V-HeFT-II 804 мужчин в основном с ФК I и III по NYHA были рандомизированы на прием эналаприла или Г + ИД. Кроме того, пациенты получали диуретик или дигоксин. Ни один из участников исследования не принимал β-адреноблокаторы. Наблюдалась тенденция к повышению смертности от всех причин в течение всего периода наблюдения (в среднем 2,5 года): относительное повышение риска составляло 28%.
- Наиболее распространенными побочными реакциями на Г + ИД в вышеупомянутых исследованиях были головная боль, обморок/гипотензия и тошнота. В исследовании V-HeFT I и II артралгии, которые требовали отмены ЛС или снижения дозы, возникали у 5-10% пациентов, а стойкое увеличение титра антинуклеарных антител — у 2-3%; вместе с тем волчаночный синдром наблюдался редко.

Группы пациентов, которым следует назначать Г + ИД

Показания по результатам РКИ:

- Как альтернатива ИАПФ/блокаторам рецепторов ангиотензина, когда больные не переносят обеих этих групп ЛС.
- Как дополнительная терапия при приеме ИАПФ, если пациенты не переносят блокаторов рецепторов ангиотензина или АА.
- Наибольшая эффективность отмечена у лиц афроамериканского происхождения.

Противопоказания:

- симптомы гипотензии;
- волчаночный синдром;
- тяжелая почечная недостаточность (может возникнуть необходимость в снижении дозы).

Принципы применения Г + ИД при СН

Начало терапии

Начальная доза: гидралазина 37,5 мг и изосорбида динитрата 20 мг трижды в сутки.

Титрование дозы

- Рассмотреть целесообразность титрования дозы после 2-4 нед лечения. Не повышать дозу при симптомах гипотензии.
- При переносимости ЛС стараться достичь целевой дозы с доказанной эффективностью (гидралазина 75 мг и изосорбида динитрата 40 мг трижды в сутки) или максимально переносимой.

Потенциальные побочные реакции

- *Симптомы гипотензии* (например обморок), как правило, со временем проходят. Следует оценить целесообразность снижения дозы других гипотензивных ЛС (за исключением ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, β-адреноблокаторов, АА). Асимптоматическая гипотензия не требует вмешательства.
- При возникновении *артралгии/боли в мышцах, отеков, перикардита/плеврита, сыпи или лихорадки* необходимо провести диагностику с целью выявления медикаментозного волчаночного синдрома; проверить наличие антинуклеарных антител и прекратить прием Г + ИД.

Дигоксин

У больных с симптомами СН и мерцательной аритмией (МА) дигоксин может использоваться для замедления ускоренного сердечного ритма. У пациентов с МА и ФВЛЖ ≤ 40% это ЛС следует применять для контроля сердечного ритма дополнительно к β-адреноблокаторам или даже перед назначением последних.

Класс рекомендаций I, уровень доказательности С.

У лиц с синусовым ритмом, симптомами СН и ФВЛЖ ≤ 40% лечение дигоксином (дополнительно к ИАПФ) улучшает функцию желудочков и самочувствие, снижает частоту госпитализации по поводу прогрессирования СН, но не влияет на выживаемость.

Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности В.

Ключевые доказательства

Дигоксин у пациентов с СН и МА

- Дигоксин является полезным для начального контроля желудочкового ритма у пациентов с пароксизмами МА, а также может быть назначен при некомпенсированной СН перед применением β-адреноблокаторов.
- В долгосрочной перспективе β-адреноблокаторы самостоятельно или в комбинации с дигоксином являются терапией выбора для контроля сердечного ритма и получения других положительных результатов у пациентов с ФВЛЖ ≤ 40%.
- Несмотря на то что монотерапия дигоксином позволяет контролировать ритм сокращений желудочков в покое (целевой уровень 80 уд/мин), обычно она не обеспечивает достаточного контроля сердечного ритма во время физических нагрузок (целевой уровень ≤ 110-120 уд/мин).
- У лиц с ФВЛЖ > 40% верапамил или дилтиазем могут использоваться отдельно или в комбинации с дигоксином для контроля ритма сокращений желудочков сердца.

Дигоксин у пациентов с СН, ФВЛЖ ≤ 40% и синусовым ритмом

- Было проведено одно крупное проспективное РКИ по изучению дигоксина у больных СН и с низкой ФВЛЖ.
- В исследовании DIG 6800 участников с ФВЛЖ ≤ 45% и ФК II-IV по NYHA, которые получали терапию диуретиком или ИАПФ, были рандомизированы на прием плацебо или дигоксина (0,25 мг/сут). Во время проведения этого исследования β-адреноблокаторы для лечения СН широко не использовались.
- Лечение дигоксином не влияло на смертность от всех причин, но приводило к СОР госпитализации по поводу прогрессирования СН на 28% в среднем в течение трех лет от начала терапии. При этом САР составляло 7,9% соответственно к ПНП 13 (для отсрочки одного случая госпитализации через три года).
- Упомянутые выше данные согласовываются с результатами метаанализа, но абсолютно не подтверждаются исследованием DIG, в котором качество жизни не улучшалось и не было отмечено пользы от лечения пациентов с СН с сохраненной ФВ.



- Дигоксин может провоцировать предсердные и желудочковые аритмии, особенно при наличии гипокалиемии, поэтому у таких больных необходимо мониторировать концентрацию электролитов в крови и функцию почек.

Группы пациентов с СН, которым следует назначать дигоксин

Показания по результатам РКИ:

1. МА:

- частота сокращений желудочков в покое > 80, а при физической нагрузке > 110-120 уд/мин.

2. Синусовый ритм:

- левожелудочковая систолическая дисфункция (ФВЛЖ $\leq 40\%$);
- степень выраженности симптомов от легкой до тяжелой (ФК II-IV по NYHA);
- достигнута оптимальная доза ИАПФ и/или блокаторов рецепторов ангиотензина, β -адреноблокаторов и АА (если их назначали).

Противопоказания:

- атриовентрикулярная блокада II или III степени (при отсутствии постоянного водителя ритма). Необходимо соблюдать осторожность при подозрении на синдром слабости синусового узла;
- синдромы преждевременного возбуждения;
- случаи непереносимости дигоксина в анамнезе.

Принципы применения дигоксина при СН

Начало терапии

- Начальная доза: нагрузочные дозы обычно не требуются пациентам с синусовым ритмом, которые находятся в стабильном состоянии. Суточная однократная доза 0,25 мг широко применяется у взрослых с нормальной функцией почек. У людей пожилого возраста и лиц с почечной недостаточностью необходимо дозу снижать до 0,125 или 0,0625 мг/сут.
- Концентрацию дигоксина в крови рекомендуется мониторировать с самого начала длительной терапии, даже у лиц с нормальной функцией почек. При наличии признаков поражения почек достижение стабильного состояния может потребовать более длительного времени.
- Не существует доказательств того, что регулярное измерение уровня дигоксина позволяет достичь лучших результатов лечения. Терапевтическая концентрация дигоксина в сыворотке крови должна составлять 0,6-1,2 нг/мл, т.е. ниже, чем рекомендовалось раньше.
- Некоторые ЛС могут повышать уровень дигоксина в плазме крови (амиодарон, дилтиазем, верапамил, некоторые антибиотики, хинидин).

Потенциально побочные реакции

- *Синоатриальная и атриовентрикулярная блокады.*
- *Предсердные и желудочковые аритмии*, особенно при наличии гипокалиемии (при желудочковых аритмиях, обусловленных токсичностью высоких доз дигоксина, следует назначать дигоксинспецифические антитела).

- Симптомы *отравления дигоксином* включают помрачение сознания, тошноту, анорексию и расстройство цветового зрения.

Диуретики

Диуретики рекомендованы пациентам с СН, которая сопровождается симптомами задержки жидкости. Класс рекомендаций I, уровень доказательности В.

Ключевые положения

- Диуретики ликвидируют симптомы легочного и системного венозного застоя у лиц с СН.
- Диуретики приводят к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных со слабо выраженными симптомами СН, поэтому их следует назначать в комбинации с ИАПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина.
- Дозу ЛС определяют в соответствии с индивидуальными потребностями пациента, также следует проводить постоянный врачебный мониторинг.
- Петлевые диуретики преимущественно необходимы при умеренно выраженной или тяжелой СН.
- Тиазиды можно применять в комбинации с петлевыми диуретиками для лечения стойких отеков, но с осторожностью, избегая обезвоживания, гиповолемии, гипонатриемии и гипокалиемии.
- Во время терапии диуретиками важно мониторировать концентрацию калия, натрия и креатинина.

Диуретики и ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина/АА

- При терапии ИАПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина уменьшение объема циркулирующей крови и гипонатриемия вследствие чрезмерного диуреза могут повышать риск возникновения гипотензии и почечной дисфункции.
- Если вместе с диуретиком применяются ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина/АА, заместительная терапия препаратами калия не нужна.
- При применении калийсберегающих диуретиков, например АА, вместе с ИАПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина может развиваться тяжелая гиперкалиемия. Поэтому следует избегать назначения неальдостероновых калийсберегающих диуретиков. Комбинация АА и ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина должна использоваться только под постоянным наблюдением врача.

Принципы применения диуретиков при СН

Начало терапии

- Проверить функцию почек и концентрацию электролитов в крови.
- Большинству пациентов назначают петлевые, а не тиазидные диуретики, вследствие высокой эффективности первых относительно стимулирования диуреза и натрийуреза.

Дозирование диуретиков

- Начинать с низкой дозы и повышать ее до достижения уменьшения выраженности симптомов застоя (табл. 2).



Таблица 2. Дозы диуретиков у пациентов с СН

Препарат	Начальная доза (мг)		Средняя суточная доза (мг)	
Петлевые диуретики*				
• фуросемид	20-40		40-240	
• буметанид	0,5-1		1-5	
• торасемид	5-10		10-20	
Тиазиды**				
• бендрофлуметиазид	2,5		2,5-10	
• гидрохлортиазид	25		12,5-100	
• метолазон	2,5		2,5-10	
• индапамид	2,5		2,5-5	
Калийсберегающие диуретики***	+ ИАПФ/БРА****	- ИАПФ/БРА	+ ИАПФ/БРА	- ИАПФ/БРА
• спиронолактон/эплеренон	12,5-25	50	50	100-200
• амилорид	2,5	5	20	40
• триамтерен	25	50	100	200

* Дозу следует корректировать соответственно водному статусу/массе тела; передозировка может провоцировать почечную недостаточность и ототоксичность.

** Не применять тиазиды, если расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин, за исключением тех случаев, когда тиазидные диуретики назначаются вместе с петлевыми.

*** Среди других калийсберегающих диуретиков преимущественно следует использовать АА.

**** БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

- Дозу следует корректировать, например после установления «сухой» массы тела пациента, во избежание риска почечной дисфункции и обезвоживания. Стремиться поддерживать постоянную «сухую» массу с помощью максимально возможной низкой дозы диуретика.
- При амбулаторном лечении СН пациент может самостоятельно корректировать дозу диуретика на основании результатов ежедневного измерения массы тела и выраженности симптомов задержки жидкости. Для этого ему необходимо предоставлять соответствующую информацию.
- Возможные действия по устранению осложнений при лечении диуретиками приведены в таблице 3.

Антикоагулянты (антагонисты витамина К)

Варфарин (или другой альтернативный пероральный антикоагулянт) рекомендован лицам с СН и с постоянной, персистирующей или пароксизмальной МА при отсутствии противопоказаний к назначению антикоагулянтов. Применение этих препаратов в адекватной дозе снижает риск тромбоэмболических осложнений, в т.ч. инсульта.

Класс рекомендаций I, уровень доказательности А.

Антикоагулянтная терапия также рекомендована пациентам с внутрисердечным тромбом, наличие которого подтверждено методом визуализации, или с признаками системной эмболии.

Класс рекомендаций I, уровень доказательности С.

Ключевые доказательства

- Доказательства эффективности антикоагулянтов относительно снижения риска тромбоэмболий у пациентов с МА собраны в сводных рекомендациях Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов.

- В серии РКИ с привлечением пациентов с МА, а кроме того, с СН, варфарин снижал риск инсульта на 60-70%.
- Варфарин был эффективнее антитромбоцитарной терапии в отношении снижения риска инсульта, а также при использовании у больных с высоким риском инсульта, а именно с СН.
- Не существует доказательств эффективности антикоагулянтной терапии у всех других пациентов с СН, за исключением лиц с искусственным клапаном сердца.

Антитромбоцитарные ЛС

Ключевые доказательства

- Антитромбоцитарные ЛС не являются такими же эффективными, как варфарин, относительно снижения риска тромбоэмболий у пациентов с МА.
- В объединенном анализе данных двух небольших исследований, в которых сравнивали варфарин и аспирин у лиц с СН, риск госпитализации по поводу СН был существенно выше у больных, которых лечили аспирином.
- Не существует доказательств того, что антитромбоцитарные ЛС снижают риск атеросклероза у пациентов с СН.

Ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины)

У пожилых людей, которые страдают СН с систолической дисфункцией вследствие ишемической болезни сердца, лечение статинами может снижать частоту госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии.

Класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В.

Ключевые доказательства

- В большинстве проведенных исследований с применением статинов не принимали участие пациенты с



Таблица 3. Возможные мероприятия при возникновении осложнений лечения петлевыми диуретиками у пациентов с СН

Осложнение	Возможные действия
Гипокалиемию/гипомагниемия	Повысить дозу ИАПФ/БРА Добавить АА Назначить калийсодержащие добавки Назначить магнийсодержащие добавки
Гипонатриемия	Ограничить потребление жидкости Прекратить использование тиазидных диуретиков или перейти на петлевые, если это возможно Снизить дозу или отменить петлевые диуретики, если это возможно Перейти на антагонисты аргинина-вазопрессина (например толваптан) Назначить внутривенное введение инотропных ЛС Применить метод ультрафильтрации
Гиперурикемия/подагра	Назначить аллопуринол при симптомах подагры Колхицин для снятия боли Избегать приема нестероидных противовоспалительных средств
Гиповолемия/обезвоживание	Оценить водный статус Снизить дозу диуретика
Недостаточный ответ на диуретики или резистентность к ним	Проверить комплайенс и количество потребляемой жидкости Повысить дозу диуретика Перейти с фуросемида на буметанид или торасемид Добавить АА Комбинировать петлевой диуретик и тиазид/метолазон Назначить петлевой диуретик 2 раза в сутки (или одноразово натошак) Внутривенное введение петлевого диуретика коротким курсом
Почечная недостаточность (чрезмерное повышение концентрации азота, мочевины и/или креатинина в крови)	Проверить наличие гиповолемии/обезвоживания Исключить использование потенциально нефротоксических ЛС (нестероидных противовоспалительных и триметоприма) Прекратить прием АА В случае одновременного использования петлевого и тиазидного диуретиков прекратить введение тиазида Снизить дозу ИАПФ/БРА Использовать метод ультрафильтрации

СН. Только в одном исследовании – CORONA – специально изучали действие статинов у лиц с СН ишемического генеза со сниженной ФВ. При этом розувастатин не снижал риск первичной конечной точки (смерть вследствие сердечно-сосудистой патологии, инсульт, ИМ) или смертность от всех причин. Частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии снизилась существенно.

- Польза статинов у пациентов с СН ишемического генеза не изучена.

Лечение пациентов, страдающих СН, с сохраненной ФВЛЖ

- На сегодня не разработана какая-либо эффективная схема лечения СН с сохраненной ФВЛЖ, которая бы обеспечивала значительное улучшение состояния и снижение смертности. Диуретики используют для контроля задержки натрия и воды, а также для устранения одышки и отеков. Важным является также адекватное лечение гипертензии и ишемии миокарда, как и контроль сердечного ритма у пациентов с МА. В двух маломасштабных исследованиях (<30 человек в каждом) обнаружено, что антагонист кальция

верапамил, который замедляет сердечный ритм, может повышать способность к физической активности и уменьшать выраженность симптомов у таких пациентов.

- В исследовании CHARМ, в которое были включены 3023 участника, не выявлено существенного снижения риска первичной комбинированной конечной точки (смерть вследствие сердечно-сосудистых событий или госпитализация по поводу СН), но продемонстрировано значительное снижение риска госпитализации по поводу СН. В исследовании PEP-CHF с участием 850 лиц не было выявлено изменений относительно первичной комбинированной конечной точки в течение всего периода наблюдения, зато отмечено существенное снижение смертности вследствие сердечно-сосудистой патологии и госпитализации по поводу СН в течение года.

Статья подготовлена редакцией журнала на основе материалов ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2008)

Полная версия руководства доступна по ссылке <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-HF-FT.pdf>



Проблемні питання сучасної діагностики та стратегії лікування муковісцидозу

Н.А. Гайструк, к.м.н., доцент, Я.В. Буденчук, О.В. Булавенко, І.В. Буденчук

Кафедра акушерства і гінекології № 2

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

Проблема муковісцидозу (МВ) є актуальною як у медичному, так і в соціальному аспектах. Стратегія її розв'язання – надзвичайно складне завдання, яке потребує залучення останніх досягнень медичної науки і практики, а також генетичних знань. МВ (кістозний фіброз) – летальне спадкове моногенне захворювання, що передається за аутомно-рецесивним типом спадковості [18, 19]. В основі його патогенезу лежить порушення транспорту іонів Cl^- і Na^+ через плазматичну мембрану клітин. Ген, мутантні форми якого можуть викликати розвиток даної хвороби, детермінує синтез трансмембранного білка (муковісцидозний регулятор мембранної провідності), відповідального за транспорт іонів Cl^- . Порушення функціонування цієї системи призводить до посиленого вивільнення хлоридів у позаклітинне середовище. Як наслідок, підвищується виділення екзокринними залозами в'язкого секрету з наступним розвитком змін, переважно в дихальній, травній та статевій системах, виникненням запальних процесів, що супроводжуються зміною балансу про- і антизапальних цитокінів. Значно підвищуються рівні прозапальних цитокінів, особливо інтерлейкінів типів 1β ; 6; 8, туморнекротизуючого фактора α , γ -інтерферону [8, 10, 12]. До синдрому мальдігестії (неможливості перетравлення їжі) при МВ дуже швидко приєднується вторинний синдром мальабсорбції, пов'язаний не з патологією апарату всмоктування, а з відсутністю продуктів усмоктування [19]. Нестача амінокислот, тригліцеридів, жирних кислот, фосфоліпідів, моносахаридів, жиророзчинних вітамінів та інших речовин, необхідних для нормальних анаболічних процесів в організмі, спричиняє розвиток гіпотрофії, а згодом і тяжкої дистрофії [1, 9]. У жінок унаслідок збільшення в'язкості цервікального слизу дещо знижується рівень фертильності. Гіперпродукція слизу у бронхах викликає їхню закупорку з наступним приєднанням інфекцій. У потовій рідині підвищується концентрація іонів Cl^- і Na^+ [14].

Незважаючи на чисельні генетичні дослідження етіології та патогенезу МВ, частота цієї патології залишається високою. Тривалість життя таких хворих становить 25-40 років в економічно розвинутих країнах світу і 12-16 років в Україні [1-3, 5]. Така різниця зумовлена ефективністю застосування підтримуючих лікувальних заходів та препаратів.

Отже, проблема МВ є актуальною і сьогодні.

Клініка

Клінічно хвороба проявляється у вигляді наступних чотирьох форм.

1. **Вроджена.** Характеризується надлишковим заповненням кишкового тракту меконієм до моменту народження. У перші дні після народження спостерігається повна кишкова непрохідність, що важко долається без хірургічного втручання. Зустрічається в 1% від усіх випадків.

2. **Бронхо-легенева.** Зумовлюється гіперпродукцією в'язкого секрету у просвіт бронхів. Клінічно виявляється на фоні перенесеної гострої респіраторної інфекції. Надлишок секрету призводить до обструктивного синдрому, приєднання вторинної інфекції. Рецидивуючий хронічний запальний процес викликає тяжкі пневмонії, гнійно-обструктивні бронхіти. До вторинних змін входять легеневе серце, пневмосклероз, емфізема. Характерні представники флори бронхіального слизу – золотистий стафілокок, гемофільна та синьогнійна палички. Хворі помирають від дихальної і серцевої недостатності. Частота даної форми хвороби складає 15-20%.

3. **Кишкова.** Спричиняється збільшеною продукцією секретів шлунково-кишкового тракту, закупоркою вивідних протоків підшлункової залози з наступними змінами печінки – жировою інфільтрацією, холестатичним гепатитом, цирозом. Частота – 5-10%.

4. **Змішана (легенево-кишкова).** Характеризується поєднанням симптомів кишкової та легеневої форм із різним ступенем вираженості. Частота – 65-75% [6, 9, 19].

При МВ виділяють чотири типи мутацій, при яких порушуються:

- безпосередньо синтез самого білка (R553X);
- процесинг білка та його доставка до цитоплазматичної мембрани ($\Delta F508$);
- регуляція функціонування процесованого білка (G551D);
- проведення іонів хлору.

На сьогодні відомо понад 1000 мутацій гена CFTR, визначено близько 90% патогенних мутацій [1, 12, 18, 19].

Діагностика

Міжнародним консорціумом по вивченню генетичних аспектів МВ 1993 р. була розроблена анкета клінічних ознак і результатів ідентифікації мутацій. На даний час існує діагностика:



- доімплантаційна (у разі штучного запліднення);
- пренатальна;
- встановлення діагнозу «муковісцидоз» після народження.

Доімплантаційна діагностика здійснюється при штучному заплідненні, включає аналіз геномів полярного тільця і бластомерів на присутність в них копій мутантного гена. Виявлення мутантних алелей проводять за стандартними методиками генетичного аналізу (полімеразна ланцюгова реакція [ПЛР], оцінка поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів, методи гібридизації). Для імплантації відбирають майбутні ембріони з генотипом, у якому відсутні мутантні алелі такого гена, як трансмембранний регуляторний білок (ТРБМ) МВ.

Пренатальна діагностика використовується у випадку зачаття дитини в родині, у якій є ризик існування гетерозиготних носіїв мутацій даного гена. З цією метою використовуються стандартні методики генетичного аналізу. Для дослідження беруть переважно клітини з амніотичної рідини. Пренатальну діагностику також проводять методом визначення ферментів мікроросинки кишечника плода в амніотичній рідині на строках вагітності 17-18 тиж. Про наявність мутацій гена в ембріона та ймовірність розвитку захворювання інформують батьків, які приймають рішення щодо долі плода.

У діагностично інформативних родин допологову діагностику можна здійснювати шляхом біопсії хоріона у I триместрі вагітності або за допомогою плацентоцентезу у II триместрі. У частково інформативних родин допологову діагностику необхідно проводити у два етапи. У I триместрі у плода визначають наявність (чи відсутність) мутантної хромосоми. За її відсутності МВ у плода виключають. За наявності мутантної хромосоми (ймовірність захворювання при цьому становить 50%) вагітність за бажанням жінки може бути перервана або продовжена з обов'язковою біохімічною діагностикою на строках 17-18 тиж. Широко використовується проведення ультрасонографії, за допомогою якої можна виявити дилатацію тонкого кишечника та перитонеальну кальцифікацію, що пов'язані з розвитком меконіального ілеусу.

Діагностика після народження. Про хворобу свідчать меконіальний ілеус, підвищена ехогенність кишечника плода. Високорезультативною і точною є діагностика з проведенням неонатального скринінгу на МВ із визначенням імунореактивного трипсину в сухих плямах крові, а також з детекцією мутацій гена ТРБМ за допомогою таких методик, як ПЛР, гібридизація ДНК обстежуваного з міченим зондом, метод Fluorescent In Situ Hybridization (FISH), аналіз довжини рестрикційних фрагментів, аналіз ДНК-мікрочіпів (DNA-microarray).

Молекулярно-генетичний аналіз повинен містити в собі як пряму детекцію гена, так і сімейний аналіз поліморфних ДНК-маркерів, тісно зчеплених із геном МВ. Такі дослідження проводяться в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України.

В Україні молекулярна доклінічна діагностика ще широко не запроваджена. На жаль, слабо використовуються такі методи:

- скринінг новонароджених на МВ за допомогою імунореактивного трипсину чи молекулярної діагностики мутацій у ТРБМ-гені;
- визначення різниці назального трансепітеліального потенціалу;
- проведення потової проби з використанням системи Macroduct та аналізатора Wescor.

На даний час з'явилася можливість проведення дослідження рівня еластази калу за допомогою неінвазивного методу – показника екзокринної функції підшлункової залози.

Діагноз «муковісцидоз» вважається достовірним за наявності таких критеріїв:

- однієї чи більше характерних змін фенотипу або наявності МВ у братів чи сестер (сімейний анамнез);
- підвищеної концентрації хлоридів поту, одержаних при проведенні пілокарпінового іонтофорезу у двох або більше аналізах;
- ідентифікації двох мутацій у ТРБМ-гені [4, 11, 12].

Зміни фенотипу при МВ, що мають діагностичне значення

Для МВ характерні наступні зміни у травній системі та харчовому статусі.

Кишечник:

- меконіальний ілеус;
- синдром обструкції дистальних відділів тонкої кишки (еквівалент меконіального ілеусу);
- випадіння прямої кишки.

Підшлункова залоза:

- панкреатична недостатність із типовими змінами випорожнень;
- рекурентний панкреатит.

Гепатобіліарна система

Більшість проявів пошкодження печінки при МВ на ранніх стадіях є безсимптомними. Дуже рідко вони можуть виявлятися вже в неонатальному періоді у вигляді:

- синдрому холестазу;
- холестатичного неонатального гепатиту;
- мальабсорбції жирів;
- гіпотрофії;
- вітамін К-залежних геморагічних захворювань.

У більшості дітей раннього віку розвивається клінічна картина холестазу при тяжкому перебігу МВ. Найбільш часті прояви пошкодження печінки у дорослих при МВ:

- транзиторне підвищення активності амінотрансфераз;
- безсимптомна гепатомегалія;
- гепатоспленомегалія;
- кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу при синдромі портальної гіпертензії.

Гепатомегалія може бути викликана стеатозом, фіброзом, цирозом печінки або недостатністю кровообігу за правошлунковим типом у тяжкохворих дітей. Збільшення розмірів лівої долі печінки, що пальпується в епігастрії, є першим сигналом серйозного захворювання.

Цироз печінки при МВ спочатку носить фокальний характер, а згодом прогресує в мультилобулярний біліарний цироз, що часто ускладнюється розвитком



синдрому портальної гіпертензії. Функція печінки тривало зберігається, а ознаки печінкової недостатності розвиваються рідко. Цироз печінки, що виявляється у 9% дітей, у половині випадків ускладнюється розвитком портальної гіпертензії та спленомегалії. Остання часто має асимптомний перебіг, інколи може розвинути інфаркт селезінки чи переселеніт.

Гіперспленізм пов'язаний із розвитком тяжкої стадії хвороби.

Жовчовивідні шляхи:

- безсимптомні жовчні конкременти (виявляються при УЗД у 20% пацієнтів);
- гіпоплазія жовчного міхура (10-20% пацієнтів);
- стриктури біліарного тракту;
- склерозуючий холангіт.

Зменшення ваги тіла та відставання у фізичному розвитку – ускладнення МВ, які часто посилюються у зв'язку зі збільшенням мальабсорбції жирів та зниженням синтезом білків ураженою печінкою.

Перераховані вище ураження гепатобіліарної системи виникають переважно внаслідок пошкодження мембран гепатоцитів продуктами перекисного окислення ліпідів та в результаті порушення структури мембран гепатоцитів – пошкодження біліпідного шару есенціальних фосфоліпідів. Тому для відновлення структурно-функціональної активності печінки необхідно застосовувати гепатопротектор, що забезпечує відновлення структури мембран гепатоцитів і, як наслідок, їхньої функції. Такими гепатопротекторами є Ессенціале® Н та Ессенціале® форте Н (Санофі-Авентіс, Франція).

Порушення харчового статусу – прояв недостатнього засвоєння компонентів їжі:

- дефіцит маси тіла порівняно з віковою нормою;
- дефіцит довжини тіла порівняно з віковою нормою.

Гіпопротеїнемія з набряками та анемією, вторинний дефіцит жиророзчинних вітамінів:

- синдром гострої втрати солі, хронічний метаболічний алкалоз;
- обструктивна азооспермія у чоловіків, пов'язана з уродженою білатеральною аплазією сім'явиносної протоки;
- зниження фертильності у жінок унаслідок підвищення в'язкості цервікального слизу.

Окрім перерахованих вище характерних змін фенотипу, у хворих на МВ можуть бути інші клінічні прояви.

- У ранньому дитячому віці:
 - солоня на смак шкіра;
 - дуже швидке виникнення зморщок на шкірі пальців у воді;
 - затримка приросту маси у дитини без наявності стеатореї;
 - зтяжна обструктивна жовтяниця;
 - псевдосиндром Бартера з гіпонатріємією/гіпокаліємією та метаболічним алкалозом;
 - гемолітична анемія чи набряки, що супроводжують дефіцит вітаміну Е;
 - астма.

- У дітей старшого віку:
 - зниження толерантності до глюкози з полідіпсією, поліурією та втратою маси тіла;
 - збільшення печінки;
 - портальна гіпертензія зі спленомегалією та варикозним розширенням вен стравоходу;
 - низький зріст, затримка пубертату;
 - підвищена сухість у роті, в'язка, густа слина.
- У дорослих:
 - чоловіча безплідність, пов'язана з уродженою білатеральною агенезією сім'явиносної протоки.

Важливим доповненням до підтвердження діагнозу «муковісцидоз» є дані таких діагностичних заходів, як:

- рентгенографія;
- УЗД;
- біохімічний аналіз крові;
- імунологічний метод обстеження та ін., що набули широкого застосування в економічно розвинутих країнах завдяки зручності їхнього проведення та точності отриманих результатів [4, 7, 11].

Основним методом лабораторної діагностики залишається потовий тест, який необхідно проводити у всіх випадках підозри на МВ. Стандартний потовий тест з пілокарпіновим електрофорезом у хворих на МВ виявляє підвищення у потовій рідині хлоридів і натрію. Діагностичним критерієм МВ є вміст у поті хлоридів і натрію > 60 ммоль/л у дітей та > 70 ммоль/л у підлітків і дорослих за результатами двох або більше тестів, проведених в окремі дні. Мінімальна кількість поту, яку слід аналізувати, – 100 мг. Помилкові результати отримують у ~ 2% проведених тестів.

Однак цей метод не можна застосовувати з високою точністю для хворих на МВ з набряками чи гіпопротеїнемією у разі приймання ними клоксациліну та його похідних і при деяких супутніх захворюваннях і симптомах (тяжка гіпотрофія та виснаження, нефроз, недостатність надниркових залоз, гіпотиреозидизм, мукополісахаридози, СНІД та ін.). Дослідження ДНК з ідентифікацією двох мутацій гена ТРБМ є абсолютним підтвердженням діагнозу МВ, а також має певне прогностичне значення. Слід пам'ятати, що невиявлення мутацій не свідчить про відсутність захворювання [1-4].

Лікування

Повністю вилікувати хворих на МВ на теперішній час неможливо, оскільки хвороба обумовлена порушенням структури гена у всіх клітинах організму.

Лікування таких пацієнтів розпочинається одразу після встановлення діагнозу, триває упродовж усього життя і включає:

- базову терапію, спрямовану на корекцію дисфункції органів і пов'язаних з цим симптомів;
- терапію, направлену на попередження та усунення ускладнень.

Позитивних результатів вдається досягти у першу чергу за рахунок чіткої організації виконання лікувально-реабілітаційної програми [14, 15].

Принципи терапії хворих на МВ:

- зберігання функції легенів шляхом забезпечення евакуації бронхіального секрету та боротьби з інфекцією дихальних шляхів;



- відновлення нутритивного статусу з корекцією панкреатичної недостатності, дієтичною компенсацією енерговитрат та недостатнього засвоювання компонентів їжі;
- підтримка функцій гепатобілярної системи;
- психоемоційна адаптація.

Очищення бронхіального дерева від в'язкого мокротиння досягається через вплив фізичних та фармакологічних чинників.

Фізичні методи евакуації мокротиння: застосування для пацієнтів спеціальних дренажних позицій із вібро-, кінезіомасажем або без нього, вправи дихальної гімнастики, фізичні вправи, спорт. Ці процедури обов'язково слід проводити щоденно двічі-тричі на добу за індивідуальними програмами, що розробляються залежно від віку, тяжкості стану пацієнта, особливостей бронхолегеневого процесу.

Додаткове значення мають вправи з позитивним тиском під час видиху за допомогою спеціальної маски, флатера. Такі вправи протипоказані при загостреннях, значній емфіземі, кровохарканні, після легеневих кровотеч.

Видаленню харкотиння сприяють і постійні фізичні вправи, які при адекватній толерантності слід виконувати щоденно. Це тренує м'язи, покращує емоційний фон. У першу чергу практичними навичками проведення процедур повинні оволодіти батьки хворих.

Фізіотерапія може модифікуватись, а під час загострення бронхолегеневого процесу та за умов поганого відділення харкотиння її необхідно поєднувати з використанням муколітичних препаратів.

Сьогодні у зарубіжних клініках для поліпшення мукоциліарного кліренсу доволі широко використовується рекомбінантна людська ДНК-аза. Дослідженнями доведено, що застосування ДНК-ази інгаляційно покращує функцію легень, зменшує частоту загострень.

Санаційна бронхоскопія може використовуватися тільки за умови неефективності інших методів видалення бронхіального секрету (показаннями до неї є виражений обтураційний синдром, нерозправлені ателектази).

За наявності гіперреактивності бронхів доцільно використовувати бронходилататори (β_2 -агоністи, антихолінергічні препарати) у дозах, що застосовуються при лікуванні бронхіальної астми.

У період загострень захворювання лікування повинно здійснюватись у спеціалізованому пульмонологічному відділенні, при цьому слід уникати контактів із хворими на гостру респіраторну патологію. У зв'язку з перехресним інфікуванням рекомендується окрема госпіталізація хворих на МВ, колонізованих та неколонізованих синьогнійною паличкою.

Для боротьби з синьогнійною чи іншою бактеріальною інфекцією, яка викликає прогресування легеневого процесу, застосовують **антибактеріальну терапію**. Основними принципами антибіотикотерапії при МВ є:

- вибір препаратів відповідно до чутливості отриманої мікрофлори;
- мікробіологічний контроль терапії з кількісним визначенням збудників;

- агресивність терапії з призначенням комбінацій двох-трьох антибіотиків у максимальній віковій дозі, пролонговано (до 1-1,5 міс);
- основним шляхом введення препаратів у період загострення слід вважати внутрішньовенний;
- профілактичне використання антибіотиків.

Антибіотики широкого спектра дії призначають при перших симптомах загострення з наступною корекцією за результатами мікробіологічного дослідження мокротиння. Виявлення збудників у планових посівах мокротиння, які повинні проводитись один раз у два-три місяці, за відсутності симптомів також є показанням до призначення відповідної антибактеріальної терапії.

Дієта хворих на МВ повинна містити високу енергетичну цінність, яка перевищує вікову потребу на 20-50%. Вона має бути максимальною у хворих з низькими масо-ростовими показниками, а також під час загострень бронхолегеневого процесу. Збільшення енергоспоживання досягається за рахунок двох-трьох додаткових прийомів висококалорійної їжі протягом дня. По можливості необхідно рекомендувати вільний вибір їжі, особливо дітям старшого віку і дорослим. Раціон хворих мусить якомога менше відрізнятися від того, що споживають здорові члени родини.

У добовому раціоні жири повинні забезпечувати 35-45% калоражу, білки – 15%, вуглеводи – 45-50%. При достатній замісній ферментотерапії обмежувати споживання жирів недоцільно, оскільки це призводить до дефіциту есенціальних жирних кислот та жиророзчинних вітамінів. Із сучасних позицій загальна кількість жирів у добовому раціоні має бути підвищеною, перевага надається рослинним жирам.

Враховуючи те, що хворі втрачають багато хлоридів і натрію, кількість солі у дієті слід збільшити на 2-5 г на добу, особливо при підвищенні температури навколишнього середовища.

В основі корекції порушень процесів травлення лежить **замісна терапія ферментами підшлункової залози**.

Додатково при лікуванні синдрому мальабсорбції на фоні замісної терапії ферментами у підлітків з ознаками підвищеної секреції шлункового соку та рефрактерною стеатореєю застосовують антисекреторні препарати – блокатори H_2 -рецепторів гістаміну.

Критеріями правильно підбраної дієти і дози ферментів є нормалізація кількості та характеру випорожнень, відсутність нейтрального жиру за результатами трьох копрограм, нормалізація показників екскреції фекального жиру до 5 г/доб, нарощення маси тіла. Дослідження авторів свідчать, що нормалізація трофіки дітей, хворих на МВ, зменшує тяжкість перебігу захворювання, сприяє покращанню функції органів дихання.

Пацієнтам із МВ слід проводити **корекцію жиророзчинних вітамінів А та Е**. Необхідні добові дози для ентального призначення такі:

- вітамін А – від 1000 до 5000 Од у залежності від віку;
- вітамін Е:
 - новонародженим – 10 мг/доб;
 - дітям до трьох років – 30-50 мг/доб;



- дітям старше трьох років – 50-100 мг/доб;
- підліткам, дорослим – 200 мг/доб.

Для **корекції вмісту мікроелементів** пропонують наступний склад у добових дозах:

- цинк – 10-15 мг;
- молібден – 250-300 мг;
- мідь – 2-3 мг;
- марганець – 3-4 мг;
- хром – 100-150 мкг;
- селен – 100-125 мкг;
- йод – 100-150 мкг.

З цією метою слід використовувати препарати, що містять необхідні дози полівітамінних комплексів і мікроелементів; до складу багатьох з них також входить антиоксидант β-каротин.

Враховуючи порушення процесів травлення, проведення дуже частої масивної антибактеріальної терапії призводить до відхилень у складі кишкової мікрофлори, тому доцільним є використання у комплексному лікуванні біопрепаратів з цілющою мікрофлорою – біфідо-, лактобактеріями, а також продуктів харчування, збагачених ними (кефір, йогурт).

З метою профілактики та лікування уражень гепатобіліарної системи показано призначення гепатотропних препаратів Ессенціале Н або Ессенціале форте Н, що містять есенціальні фосфоліпіди (високоочищена фракція фосфатидилхоліну), подібні за структурою до ендогенних фосфоліпідів мембран людського організму. Препарати чинять мембранопротекторну і холеретичну дію, сприяють диференціюванню, росту та регенерації гепатоцитів, поліпшують обмінні процеси в гепатоциті. Також Ессенціале Н та Ессенціале форте Н покращують жовчоутворюючу та жовчовидільну функції печінки [4-6, 12, 13].

Ессенціале Н призначають по 5-10 мл/доб внутрішньовенно на крові пацієнта протягом 10 днів з наступним переходом на прийом Ессенціале форте Н по 2 капсули 2-3 рази на добу під час їди. З профілактичною метою рекомендується проводити курси лікування Ессенціале Н та Ессенціале форте Н два-три рази на рік протягом місяця, а за наявності ознак ураження печінки – майже постійно, з перервами два рази на рік по одному місяцю.

Висновки

1. МВ – летальне спадкове захворювання, що передається моногенно за аутосомно-рецесивним типом.
2. Сучасні методи діагностики МВ дають змогу точно встановити діагноз, але їх використання у нас в країні обмежене через брак матеріального та технічного забезпечення діагностичних центрів. В Україні, на жаль, ще досить широко застосовуються застарілі методи, як наприклад діагностування за фенотипом пацієнта та окремих симптомів захворювання. Це зумовлює високу ймовірність встановлення хибного діагнозу і призначення неправильної стратегії лікування.
3. Захворювання на МВ вимагає підтримуючої терапії: застосування препаратів панкреатичних ферментів у поєднанні з відповідною дієтою; проведення евакуації бронхіального секрету; антибактеріальної терапії;

лікування супутніх порушень, особливо гепатобіліарної системи, які досить добре корегуються застосуванням препаратів Ессенціале Н та Ессенціале форте Н. За умов ідеальної стратегії ведення підтримуючої терапії середня тривалість життя хворих може становити близько 40 років.

Література

1. Горovenko Н.Г. Сучасні проблеми діагностики і лікування муковісцидозу. – К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика. – С. 1.
2. Програма по покращанню медичної допомоги дітям, хворим на муковісцидоз (у рамках програми «Діти України»). – С. 1.
3. Горovenko Н.Г. Стандартизація методів діагностики і лікування хворих різного віку на муковісцидоз. – К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика.
4. Аряев М.Л., Кононенко Н.А., Старець О.О. та співавт. Діагностика, лікування та профілактика муковісцидозу. – Одеський державний медичний університет, Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика.
5. Pukhalsky A.L., Kapranov N.I., Kalashnikova E.A. et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis patients with lung Pseudomonas aeruginosa infection. *Mediat. Inflamm.* 1999; 8: 159-167.
6. Пухальський А.Л., Шабалова Л.А., Шмарина Г.В. и др. Использование нимесулида в лечении больных муковисцидозом // Пульмонология. – 2001. – № 3. – С. 46-50.
7. Shmarina G.V., Pukhalsky A.L., Kokarotseva S.N. et al. Improvement of nutrient absorption may enhance systemic oxidative stress in cystic fibrosis patients. *Mediat. Inflamm.* 2001; 10: 61-67.
8. Am. J. Respir. Crit. Infection with Burkholderia cepacia in Cystic Fibrosis.
9. *Care Med.*, Volume 163, Number 1, January 2001, P. 43-48.
10. Caramalho I., Lopes.Carvalho T., Ostler D. et al. Regulatory T cells selectively express Toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.* 2003; 197: 403-401.
11. De Boeck K., Wilschanski M., Castellani C., Taylor C., Cuppens H., Dodge J., Sinaasappel M. on behalf of the Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*, 2006; 61: 627-635.
12. Banner K.H., De Jonge H., Elborn S., Growcott E., Gulbins E., Konstan M., Moss R., Poll C., Randell S.H., Rossi A.G., Thomas L., Waltz D. Highlights of a workshop to discuss targeting inflammation in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009; 8: 1-8.
13. Munck A., Duhamel J.-F., Lamireau T., Le Luyer B., Le Tallec C., Bellon G., Roussey M., Foucaud P., Louis Ginies J., Houzel A., Marguet C., Guillot M., David V., Kapel N., Dyard F., Henniges F. Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009; 8: 14-18.
14. Dunnink M.A., Doeleman W.R., Trappenburg J.C.A., de Vries W.R. Respiratory muscle strength in stable adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009; 8: 31-36.
15. Lee A., Holdsworth M., Holland A., Button B. The immediate effect of musculoskeletal physiotherapy techniques and massage on pain and ease of breathing in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009; 8: 79-81.
16. Patrick L., Bufi N.D. Cystic Fibrosis: Therapeutic Options For Co-management. *Alt. Med. Rev.* 1997; 2 (2): 104-115.
17. Rosenecker J., Huth S., Rudolph C. Gene therapy for cystic fibrosis lung disease: current status and future perspectives. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2006; 8 (5): 439-45.
18. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – М.: Мир, 1989. – С. 158-162.
19. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: ГЭОТАР Мед, 2002. – С. 138-141.

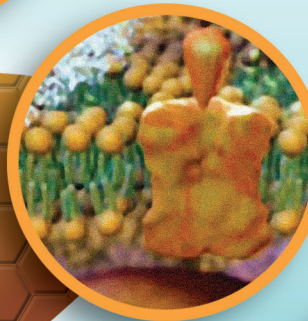


Ессенціалє® форте Н

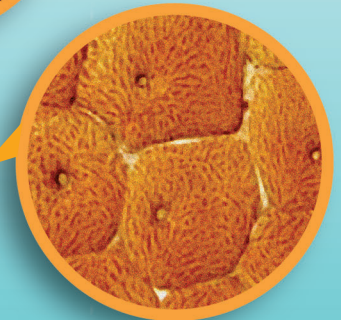
ВІДНОВЛЮЄ ПЕЧІНКУ КЛІТИНА ДО КЛІТИНКИ



пошкодження
печінки внаслідок дії
негативних факторів



мембранна терапія
пошкоджених
клітин печінки



відновлені
клітини печінки
після курсу
терапії Ессенціалє®

- ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ
- ЗАХИЩАЄ МЕМБРАНИ ГЕПАТОЦИТІВ ТА ВІДНОВЛЮЄ ЇХНЮ ЦІЛІСНІСТЬ
- ВІДНОВЛЮЄ ФУНКЦІЮ КЛІТИН ПЕЧІНКИ
- НОРМАЛІЗУЄ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ

«Клінічна ефективність Ессенціалє®
доведена у 217 мультицентрових
дослідженнях за участі
13 435 пацієнтів»

Дозування: 2 капсули 3 рази на добу.
Курс лікування: 8–12 тижнів.



UA_LEPL_08.08.02

Р.П. МОЗ України № UA/8682/01/01 від 15.08.08,
UA/8626/01/01 від 15.08.08.

Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем
та уважно ознайомтеся з інструкцією.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Реклама лікарського засобу. Виробник: «Санofi-Авентіс».



Група
sanofi aventis

Здоров'я — це важливо



Современные подходы к лечению инсомнии

О.Г. Морозова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой рефлексотерапии ХМАПО
М.О. Арефьева, ассистент кафедры физической реабилитации и спортивной медицины
НМУ им. А.А. Богомольца



П.А. Никифоров, цикл «Бессоница»

В современном мире проблема расстройства сна приобретает все большее медико-социальное значение. Судите сами. С инсомнией (бессонницей) периодически сталкивается до 45% взрослого населения в развитых странах. По данным Международного научно-исследовательского центра медицины сна, бессонницей чаще страдают женщины, особенно в так называемые кризисные этапы жизни. За последние 30 лет катастрофически уменьшилась длительность сна. Если в 1978 г. этот показатель в США в среднем составлял около 7 ч 10 мин, то сейчас более 60% женщин в возрасте от 30 до 60 лет спят в среднем по 6 ч в сутки. В таких странах, как Япония, Гонконг, этот показатель еще меньше. В Украине до 26% пациентов, обратившихся к врачу, указывают на проблемы

со сном (Бурчинский С.Г., 2008). Наиболее частыми в последние годы стали жалобы на проблемы с засыпанием, частые ночные пробуждения, утреннюю и дневную усталость и раздражительность. Эти факторы существенно снижают качество жизни.

Этиология и патогенез

Часто используемый (даже врачами) термин «бессонница» размыт и неадекватен, так как в многочисленных объективных исследованиях, проведенных в различных сомнологических центрах, не выявлено полного отсутствия сна у больных, которые предъявляли подобные жалобы [2]. Профессионально инсомния явно «предпочитает» работников сферы юриспруденции, медицины, образования, культуры и искусства. Чаще всего эта болезнь сна проявляется осенью и зимой, что связано с уменьшением светового дня, а также весной, когда обостряются хронические заболевания и расстройства нервной системы. Инсомния влечет за собой раздражительность, ухудшение настроения и снижение концентрации внимания. Нарушения сна могут обуславливать:

- падение общего уровня здоровья;
- снижение иммунологического гомеостаза;
- тревожно-депрессивные расстройства;
- головную боль и мигрень;
- снижение производительности труда;
- рост травматизма (до 20% водителей хотя бы однажды засыпали за рулем);
- повышение частоты и утяжеление соматических заболеваний;
- «сердечные», «дыхательные» и другие катастрофы во время сна.

Сон – физиологическое состояние, возникающее преимущественно в темное время суток, которое характеризуется торможением активного взаимодействия со средой. Осознаваемая психическая деятельность прекращается не полностью. Внешне сон проявляется некоторым стереотипным положением тела, минимальной двигательной активностью, снижением реакций на стимулы, обратимостью и характерными циклическими изменениями мозговых функций. Сон – циклический процесс. Каждый цикл состоит из двух фаз: фазы медленного сна – non-rapid eye



movement (NREM-сон) и фазы быстрого (парадоксального) сна – rapid eye movement (REM-сон) с быстрыми движениями глазных яблок. В фазу NREM-сна на электроэнцефалограмме определяется медленная активность, затихает вегетативная деятельность, замедляется пульс, снижается артериальное давление. В фазу REM-сна в мозге регистрируется быстрая ритмическая активность, возникают вегетативные и эндокринные «бури», эпизоды апноэ (длительностью < 10 с); колеблются артериальное давление, частота дыхания, сердечных сокращений; именно в это время видятся сны. Фаза NREM-сна занимает 75-80% и REM-сна – 25-20% от продолжительности одного цикла, который в целом длится около 60-90 мин. За один сон наблюдается от 3 до 6 циклов. Основная функция NREM-сна – восстановительная, а REM-сна – психической адаптации. Свойствами NREM-сна определяется глубина сна. Доказано, что во время сна происходят определенные изменения в головном мозге, сопровождающиеся соответствующими реакциями вегетативной и гуморальной регуляции. С ними связывают психологическую переработку опыта, стабилизацию психоэмоциональной сферы, синхронизацию систем и процессов, восстановление энергетического потенциала. Все это направлено на обеспечение эффективного бодрствования.

Потребность во сне у разных лиц варьирует от 6 до 8-10 ч в сутки и более, устанавливается в раннем подростковом возрасте и далее на протяжении жизни мало меняется. Физиологические определители сна – возраст, суточная периодика дня и ночи и ее нарушения, геомагнитные влияния, физический и эмоциональный стресс и другие.

В Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-4) Американской психиатрической ассоциации (1994) инсомния характеризуется как дефицит качества и количества сна, необходимых для нормальной дневной деятельности, а в МКБ-10 инсомния, гиперсомния и нарушения ритма

сна в целом определяются как «первично психогенные состояния с эмоционально обусловленным нарушением качества, длительности или ритма сна» [3]. В зависимости от течения выделяют острую, подострую и хроническую инсомнию, по степени выраженности – слабо выраженную, средней степени выраженности и выраженную.

Основными причинами расстройств сна являются: стресс (психофизиологическая инсомния); неврозы; психические, неврологические, соматические, эндокринно-обменные заболевания; применение психотропных препаратов; злоупотребление алкоголем; токсические факторы; синдромы, возникающие во сне (обструктивное апноэ, двигательные нарушения); болевые феномены; неблагоприятные внешние условия (шум, влажность); сменная работа; перемена часовых поясов; несоблюдение гигиены сна.

Классификация

В соответствии с причинным фактором инсомнию классифицируют на первичную и вторичную (таблица) [4, 5].

Принято считать, что патогенез первичной инсомнии неизвестен. Между тем в исследованиях последних лет установлено, что у большинства таких пациентов отмечается состояние повышенной активации в период сна [4]. В контролируемом исследовании, в котором изучали метаболизм глюкозы головного мозга методом позитронно-эмиссионной томографии, у пациентов исследуемой группы отмечался ее повышенный метаболизм как в состоянии бодрствования, так и во время сна. При полисомнографическом исследовании у них отмечено увеличение бета-активности и снижение тета- и дельта-активности головного мозга. В то же время при изучении уровня секреции гормонов в исследуемой группе наблюдались высокие концентрации адренокортикотропного гормона и кортизола [6].

Таблица. Классификация инсомнии у взрослых

Первичная инсомния	Вторичная инсомния
1. Идиопатическая – инсомния неустановленной причины, возникающая в детстве или в подростковом возрасте с регулярно повторяющимися «приступами».	1. Индуцированная – инсомния, вызванная активными психологическими стрессами или невротическим расстройством.
2. Психофизиологическая – адаптационная инсомния, вызванная плохими условиями для сна, с формированием порочного круга нежелательных психофизиологических реакций и частыми пробуждениями в период сна.	2. Инсомния неправильной гигиены сна – «инсомния неправильного образа жизни», вызванная искусственным нарушением цикла бодрствование/сон.
3. Парадоксальная – «инсомния несоответствий» – характеризуется существенным несоответствием между собственными ощущениями пациента о качестве и количестве сна и реальными данными в ходе проведения полисомнографии.	3. Инсомния психических расстройств – бессонница в активный период психических заболеваний.
	4. Инсомния болезненных состояний – бессонница, обусловленная наличием определенных заболеваний, нарушающих сон.
	5. Инсомния злоупотреблений – бессонница при приеме/отмене лекарственного препарата, злоупотреблении алкоголем, кофеином.



Вторичная инсомния более распространена, чем первичная. Поскольку клиническая картина первичной и вторичной инсомнии очень сходна, существует правило, помогающее поставить правильный диагноз: «Если симптомы заболевания сохраняются, несмотря на устранение возможных причин, необходимо лечение первичной инсомнии». В то же время следует учитывать, что у одного и того же пациента может быть одновременно несколько причин заболевания [4].

Инсомния включает пре-, интра- и постсомнические расстройства [4]. Пресомнические нарушения – это трудности начала сна, и наиболее частой жалобой является трудность засыпания; при длительном течении могут формироваться «ритуалы отхода ко сну», а также «боязнь постели» и страх «ненаступления сна». При полисомнографическом исследовании таких пациентов отмечают значительное нарастание времени засыпания, частые переходы из I и II стадий первого цикла сна в бодрствование. Интрасомнические расстройства включают частые ночные пробуждения, после которых пациент долго не может уснуть, и ощущения «поверхностного», «неглубокого» сна. На полисомнографии это проявляется значительным увеличением поверхностных стадий (I и II NREM-сна), частыми пробуждениями, длительными периодами бодрствования внутри сна (бодрствование при спонтанных пробуждениях), увеличением двигательной активности. Постсомнические расстройства (расстройства, возникающие в ближайший период после пробуждения) – это проблема раннего утреннего пробуждения, сниженной работоспособности, ощущения «разбитости». Пациенты недовольны проведенной ночью и характеризуют сон как «невосстановительный». К постсомническим расстройствам можно отнести и неимперативную дневную сонливость.

Диагностика

Поскольку существуют значительные межперсональные различия потребности во сне, необходимо дифференцировать мало спящих здоровых людей от больных инсомнией [5]. Для полноценной и адекватной диагностики инсомнии врач должен учитывать следующее:

- индивидуальный хронобиологический стереотип человека (сова/жаворонок);
- особенности культур (например сиеста в странах с жарким климатом);
- профессиональную деятельность (ночная и сменная работа, транстемпоральные перелеты);
- определенную клиническую картину;
- результаты психологического тестирования (оценка особенностей личности, а также уровней депрессии и тревоги);
- результаты полисомнографического исследования.

Методика полисомнографического исследования предполагает одновременную регистрацию нескольких параметров, таких как электроэнцефалография, электромиография, электроокулография, что является минимально необходимым набором для оценки структуры сна. Кроме того, желательна регистрация показателей дыхания и вегетативной активности (частота сердечных сокращений, артериальное давление, температура тела). Обязательным условием постановки правильного диагноза является адекватная оценка патологии, сопровождающей инсомнию (соматической, неврологической, психиатрической), а также возможного токсического и лекарственного воздействия. Следует отметить, что расстройства циркадного ритма, к которым относят расстройства сна в результате сменной работы, синдром запаздывающего сна (наступление сна с опозданием более чем на 2 ч от обычного времени), синдром добровольной депривации (добровольное лишение себя сна в установленное время), обязательно должны рассматриваться при диагностике инсомнии, но они не могут расцениваться как инсомния [4].

Лечение

Первоочередная задача лечения бессонницы состоит в выяснении и устранении ее причин без применения сильнодействующих лекарственных средств. Основными подходами в лечении нарушений сна являются поведенческая (изучение и коррекция режима и гигиены сна) и медикаментозная терапия. Кроме фармакологических методов, в лечении инсомнии используют психотерапию, иглорефлексо-терапию, фитотерапию, фототерапию (лечение ярким белым светом), программу «музыка мозга» (энцефалофонию) [5].

Гигиена сна включает следующие рекомендации [7]:

- ложиться спать и вставать в одно и то же время;
- исключить дневной сон, особенно во второй половине дня;
- не употреблять на ночь чай и кофе, а также алкоголь;
- уменьшить умственную нагрузку, избегать стрессовых ситуаций, особенно в вечернее время;
- выполнять физическую нагрузку в вечернее время, но не позднее, чем за 3 ч до сна;
- перед сном регулярно принимать водные процедуры (прохладный душ);
- обеспечить комфортный режим в спальном комнате (проветривание, температура не более 21 °С).

Роль психотерапии (аутогенная тренировка, гипно-суггестивные методы, индивидуальная и групповая психотерапия) в лечении инсомнии заключается в коррекции существующих психопатологических симптомов и синдромов. Особое внимание необходимо уделять снижению уровня тревожности. Фототерапия



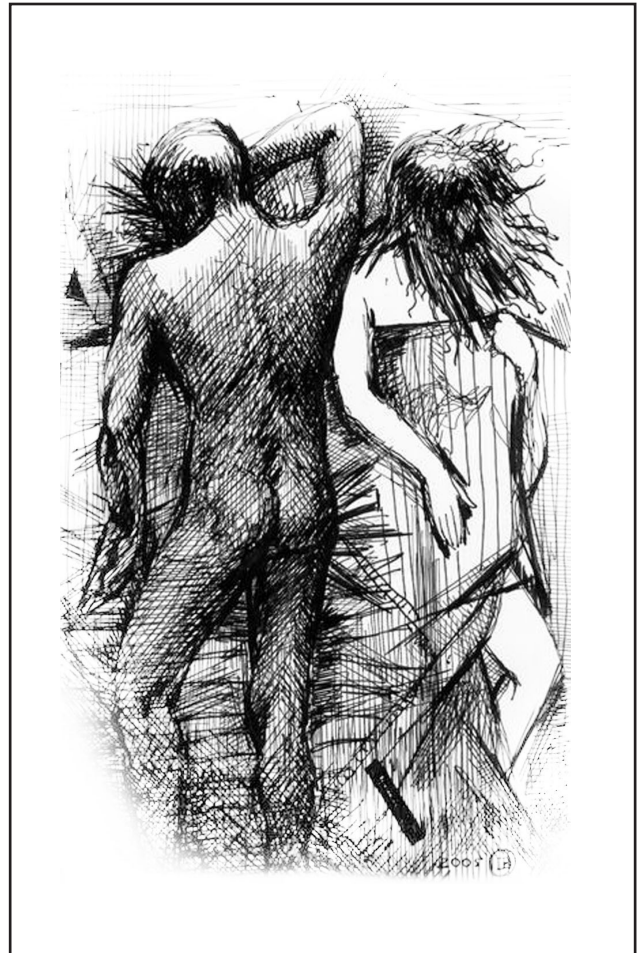
инсомнии – лечение ярким белым светом интенсивностью от 2000 до 10 000 люкс. Метод основан на современных представлениях о влиянии яркого света на нейротрансмиттерные (серотонин, допамин, мелатонин) системы мозга, что позволяет через систему глаз, гипоталамус и эпифиз управлять циркадными ритмами.

Энцефалофония («музыка мозга») – прослушивание пациентом музыки, полученной путем преобразования его электроэнцефалограммы в музыку с помощью специальных методов компьютерной обработки. Метод способствует изменению функционального состояния человека. По данным двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, эффективность энцефалофонии у больных инсомнией не менее 82% [5].

Существует метод, основанный на том, что тепло в некоторой мере снижает активность процессов в головном мозге, поэтому можно погрузиться в сон, подышав немного теплым воздухом, нагретым собственным дыханием. Наиболее активной гипногенной зоной является срединная околоносовая часть лица. Установлено, что у большого процента больных склерозом сосудов головного мозга даже кратковременное воздействие тепла (до 45° С) на носощечную область усиливает процессы торможения.

Историки считают, что самым первым снотворным препаратом было «лекарство от всех болезней» – алкоголь, дату открытия которого нельзя установить даже приблизительно. Однако рассматривать его как снотворное невозможно из-за наличия в его спектре действия возбуждающего и диуретического компонентов, а также выраженного эффекта последействия (похмелья) и опасности алкогольной зависимости. Фармакологическая коррекция инсомнии активно проводится уже на протяжении 100 лет и включает различные группы лекарственных препаратов. По доступности для самостоятельного использования пациентом лекарственные средства подразделяются на препараты рецептурного и безрецептурного отпуска.

Мелатонин, секретируемый эпифизом, долгое время обсуждался во многих публикациях как перспективное средство для лечения расстройств сна. Выработка мелатонина снижается с возрастом, а когда его секреция десинхронизируется с циклом дня и ночи, возникают расстройства сна [8]. Период полураспада мелатонина составляет всего 30–50 мин, поэтому резидуальный эффект препарата к утру минимален. Мелатонин может взаимодействовать с лютеинизирующим гормоном, и его не следует назначать девочкам препубертатного возраста и беременным женщинам. В клинических исследованиях не подтверждена способность мелатонина улучшать качество сна и продлевать его время (Zhdanova I.V. et al., 2001). При приеме мелатонина в раннее вечернее время ускоряется смена циркадных фаз, что способствует преодолению



П.А. Никифоров, цикл «Бессоница»

нию трудностей с засыпанием. Прием мелатонина ранним утром сдвигает циркадные фазы в сторону запаздывания, что может помочь пациентам, которые рано засыпают и рано просыпаются.

Широко распространенным безрецептурным снотворным средством растительного происхождения является корень валерианы. Норвежские ученые провели исследование седативного действия валерианы лекарственной [9], поскольку существующие данные о ее успокаивающем и седативном действиях весьма противоречивы. Входящие в состав валерианы валепотриаты – сложные органические эфиры – обладают мощным седативным эффектом, но в то же время они крайне неустойчивы, и при термической обработке или просто при хранении препарата быстро разрушаются. В результате проведенного исследования выяснилось, что достоверно различалась только общая оценка качества сна, которую участники эксперимента ставили сами себе. Общее улучшение сна всего на 5,5% отмечено среди людей, принимавших валерьянку, по сравнению с группой плацебо. При этом объективные параметры сна – время засыпания, продолжительность сна, пробуждение среди ночи, эффективность сна, самочувствие в течение дня – в обеих группах статистически не различались. И это при том, что



разовая доза экстракта валерианы была довольно большой – 600-800 мг (в отечественных аптеках валериана представлена в таблетках по 20 и 30 мг). Таким образом, исследование показало, что валериана – это препарат, демонстрирующий весьма скромное седативное действие (или его полное отсутствие), но абсолютно неприемлем в качестве препарата для эффективного лечения инсомнии.

В Украине часто при расстройствах сна применяют безрецептурные препараты антигистаминного ряда, в частности доксиламин (донормил и др.). Особенностью механизма действия доксиламина является то, что он действует одновременно на М-холинэргические и на H_1 -гистаминовые рецепторы в ЦНС. Таким образом, наряду со снотворным и успокаивающим действиями, возникают такие побочные эффекты, как сухость во рту, нарушения аккомодации, запоры, дизурия. Особенность действия вышеупомянутых препаратов – отсутствие прямого влияния на сомногенные структуры. Из-за весьма длительного периода полувыведения доксиламин потенцирует действие ингибиторов ЦНС, обладает утренним и дневным последствием, а по снотворному воздействию менее эффективен, чем зопиклон и залеплон. Противопоказан при закрытоугольной глаукоме, аденоме предстательной железы.

С 1903 г. по настоящее время было синтезировано более 2500 производных барбитуровой кислоты. Барбитураты (фенобарбитал) запрещены к применению в ряде стран, исключены из списка обязательных лекарственных средств ВОЗ, однако в Украине, к сожалению, продолжают широко использоваться в качестве успокоительного и снотворного средства, хотя в других странах быстро вытесняются менее токсичными и более безопасными препаратами [11]. В некоторых странах показания к применению барбитуратов строго ограничены предоперационной медикаментозной подготовкой, эпилепсией и тяжелой хронической инсомнией. Пациентам, ранее принимавшим барбитураты, не рекомендуется использовать их по другим показаниям из-за высокой вероятности развития зависимости по алкогольному типу и наличия опасных побочных эффектов. Следует особо отметить, что барбитураты ускоряют собственный микросомальный метаболизм и микросомальный метаболизм препаратов, принимаемых одновременно, что приводит иногда к непредсказуемым лекарственным взаимодействиям. Барбитураты противопоказаны при заболеваниях печени, почек. Медленное выведение (период полувыведения $[T_{1/2}]$ 20-40 ч) приводит к выраженному дневному последствию. Барбитураты абсолютно неприемлемы в качестве противинсомнического лекарственного средства.

Бензодиазепины – наиболее известные из средств с выраженным снотворным компонентом в спектре действия. Бензодиазепины взаимодействуют с

ГАМК-рецепторами и вызывают седативный, анксиолитический, снотворный, центральный миорелаксантный, противосудорожный и антидепрессивный эффекты разной степени выраженности. В качестве снотворных назначают препараты с наиболее выраженным снотворным компонентом – бротизолам, мидазолам, триазолам ($T_{1/2}$ 8 ч), нитразепам, оксазепам, темазепам ($T_{1/2}$ 5-15 ч), флунизепам, флуразепам ($T_{1/2}$ 20-50 ч) [11]. Бензодиазепины, в отличие от препаратов уже названных групп, являются препаратами избирательного рецепторного действия, характеризуются широким терапевтическим интервалом и низкой токсичностью. Обладающие выраженным транквилизирующим действием, они незаменимы для пациентов с инсомнией на фоне невротозов или тревожно-фобического синдрома. При этом у лиц, деятельность которых связана с необходимостью управления транспортом или операторскими функциями, имеющих ситуационные расстройства сна, их прием ограничен [12]. При длительном приеме бензодиазепинов может развиваться привыкание (психологическое и физическое), стремление к постоянному повышению дозы, что чревато риском развития лекарственной зависимости.

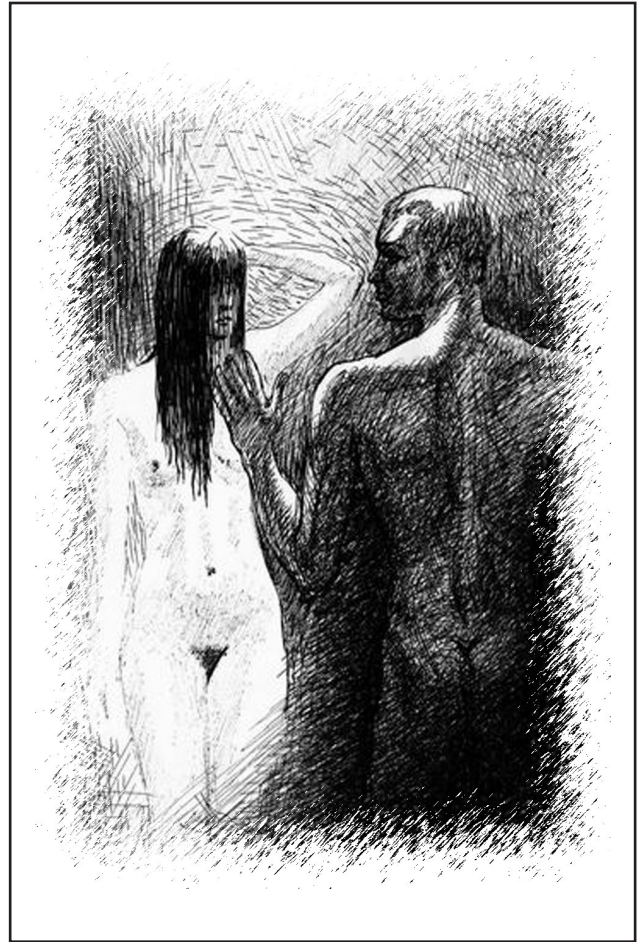
Новым шагом в развитии фармакологии снотворных средств стало внедрение в практику производных циклопирролона, в частности зопиклона (1986). Важным аспектом действия этого средства является отсутствие влияния на структуру сна. Это препарат сравнительно короткого действия ($T_{1/2}$ 5-6 ч). Подобно бензодиазепинам, взаимодействует с ГАМК-комплексом, однако обладает большей селективностью и связывается только с рецепторами ЦНС. Поэтому его побочные эффекты (слабость, подавленное настроение, металлический или горький привкус во рту, иногда тошнота и рвота) слабее и проявляются реже. В ряде случаев наблюдается утреннее и дневное последствие. Оптимальная терапевтическая доза составляет 7,5 мг.

Представитель имидазопиридинов – золпидем (1988) – является селективным блокатором субтипа $w1$ -рецепторов ГАМК-комплекса. Золпидем не связывается с другими подтипами рецепторов как с центральными, так и периферическими, не вызывает привыкания, антероградной амнезии и дневного последствия. Достаточно сказать, что при прочих равных условиях все типичные для бензодиазепинов побочные эффекты золпидема по частоте и выраженности не отличались от эффекта плацебо, в то время как у зопиклона побочных действий было на 42% больше, чем при приеме плацебо (Long F.W., 1998). Золпидем характеризуется быстрым наступлением гипнотического эффекта, его $T_{1/2}$ составляет от 1,5 до 2,5 ч. Это позволяет пациентам принимать препарат поздно вечером или ночью, когда они испытывают трудности



с засыпанием, не опасаясь утреннего ухудшения когнитивных функций. Золпидем сокращает период засыпания и увеличивает общую длительность сна, но в отличие от неселективных бензодиазепинов не влияет на REM-фазу и медленноволновой сон. Обычно препарат назначают в дозе 10 мг для приема перед сном, но у пациентов старше 65 лет или с заболеваниями печени дозу снижают до 5 мг. Наиболее частыми побочными эффектами являются сонливость (5%), головокружение (5%), головная боль (3%) и желудочно-кишечные симптомы (4%). Большинство побочных эффектов являются дозозависимыми и возникают на фоне приема более 20 мг препарата в день.

Поскольку наиболее важной фармакодинамической характеристикой снотворного средства является селективность его субстанции к рецепторам, что обуславливает меньшее количество и частоту побочных эффектов, а также возможность использования минимальной дозы препарата, в 1996 г. был разработан наиболее современный из так называемых Z-препаратов – залеплон (торговое название Анданте, «Рихтер Гедеон»). Так же, как зопиклон и золпидем, залеплон относится к небензодиазепиновым гипнотикам, однако в отличие от указанных средств обладает иной химической структурой и относится к производным пиразолопиримидина. Основной фармакологической особенностью залеплона является его максимальная, по сравнению с другими средствами, селективность действия на специфические омега-1-рецепторы – составную часть ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса (Patat A. et al., 2001; Barbera J., Shapiro C., 2005). Отсутствие у залеплона сродства к другим структурно-функциональным компонентам указанного комплекса обуславливает то обстоятельство, что у этого препарата практически не выражены анксиолитический, миорелаксирующий и противосудорожный эффекты, типичные для бензодиазепинов, но нежелательные для собственно снотворного препарата. Кроме того, согласно последним данным, залеплон обладает способностью повышать высвобождение мелатонина (Bodizs R., 2006) – основного эндогенного регулятора циркадных ритмов в организме. От зопиклона и залеплона его отличает наименьшее время $T_{1/2}$ – всего 40–60 мин. Наступление сна происходит через 10–25 мин после приема залеплона, потому он наиболее эффективен при затруднениях засыпания. Препарат выводится из организма в течение 1,5–2 ч, что обуславливает практически полное отсутствие нежелательных утренних побочных эффектов – вялости, сонливости, снижения концентрации внимания, характерных для других препаратов. Препарат также характеризуется полным отсутствием какого-либо влияния на соматическую сферу, что позволяет безопасно применять его при наличии сопутствующей патологии [12].



П.А. Никифоров, цикл «Бессоница»

Для унификации назначения снотворных препаратов предложены несколько принципов их применения [7]:

1. Использовать короткоживущие препараты (в первую очередь – залеплон). Такие лекарственные средства не создают постсомнических проблем, не вызывают вялости и сонливости в течение периода бодрствования, не оказывают негативного влияния на моторные функции человека, что делает их более безопасными для людей, занятых операторской деятельностью, и водителей.

2. Длительность назначения снотворных препаратов не должна превышать 3 нед (оптимально 10–14 дней). Это время, которое отводится врачу для уточнения причины инсомнии. За этот период, как правило, не формируются привыкание и зависимость, а также не возникает проблемы отмены препарата. Отсутствие нормализации сна в течение 1–2 нед при соблюдении назначенного режима приема препарата может свидетельствовать о наличии скрытого соматического или психического заболевания, для выявления которого следует провести тщательное обследование.

3. Пациентам старших возрастных групп следует назначать половинную суточную дозировку снотворных препаратов, а также учитывать их возможное взаимодействие с другими лекарствами. Это обусловлено тем, что у людей этого возраста бессонница часто



развивается на фоне соматических заболеваний, таких как атеросклеротическое поражение сосудов, артериальная гипертензия, хронические неспецифические заболевания легких и др. Многие препараты, назначаемые для терапии перечисленных заболеваний, обладают дополнительным снотворным эффектом (например комбинированные средства, содержащие резерпин или циннаризин). Кроме того, у лиц пожилого возраста снижена ферментная активность печени, что обуславливает замедление инактивации препаратов. Важно также учитывать возрастные физиологические изменения многих медиаторных церебральных систем, что создает проблему взаимодействия психотропных препаратов и стареющего мозга. В первую очередь это касается дофаминергических систем и усиливает возможность возникновения экстрапирамидных (чаще гипокинетических, реже гиперкинетических) осложнений.

4. В случае хотя бы минимальных подозрений на наличие синдрома апноэ во сне как причины инсомнии и невозможности полисомнографической верификации лучше использовать в качестве снотворных Z-препараты (залеплон, зопиклон, золпидем) негативное влияние которых на функцию дыхания до настоящего времени не обнаружено. При выявлении синдрома апноэ во сне как причины инсомнии наиболее эффективным является лечение нарушений дыхания во сне с помощью приборов, создающих постоянный ток воздуха (CPAP или BiPAP).

5. Если при субъективной неудовлетворенности длительностью сна объективно зарегистрирована его продолжительность ≥ 6 ч, следует применять психотерапию.

6. Пациентам, длительно получающим снотворные препараты, необходимо проводить «лекарственные каникулы», что позволяет уменьшить дозу этих препаратов или сменить их. В первую очередь это касается бензодиазепинов. Определенную помощь в ведении расстройств, сопровождающих отмену препаратов, может оказать фототерапия, проводимая в рамках «лекарственных каникул».

Литература

1. Murphy P., Campbell S. Sex Hormones, Sleep and Core Body Temperature in Older Postmenopausal Women // *Sleep.*, 2007; 30 (12): 1788-1794.
2. Attarian H. Helping patients who say they cannot sleep // *Postgrad. Med.*, 2000; 7: 127-42.
3. Бабак С.Л. Дневная сонливость, нарушения сна и ночная дыхательная недостаточность в практике терапевта // *Consilium Medicum.* – 2006. – Т. 4, № 9.
4. Бабак С.Л., Голубев Л.А., Горбунова М.В. Хроническая инсомния в клинической практике терапевта // *Русский медицинский журнал.* – 2008. – Т. 16, № 5.
5. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы / Под ред. проф. Левина Я.И. – М.: Медпрактика, 2005.
6. Perlis M.L., Smith M.T., Pigeon W.R. Etiology and pathophysiology of insomnia. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. eds. *Principles and practice of sleep medicine.* 4-th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2005: 714-25.
7. Ковров Г.В., Левин Я.И. Лечение инсомнии // *Русский медицинский журнал.* – 2002. – Т. 10, № 28. – С. 1294-1299.
8. Shochat T., Haimov I., Lavie P. Melatonin – the key to the gate of sleep // *Ann. Med.*, 1998; 30: 81-7.
9. Oxman A.D., Flottorp S., Nevelsrud K., Fretheim A., Odgaard-Jensen J. et al. (2007). A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal Remedy (Valerian) for Insomnia // *PLoS ONE.* 2 (10): e1040 doi:10.1371/journal.pone.0001040.
10. Ковров Г.В., Любшина О.В., Мачулина А.И. Перспективы применения донормила в лечении инсомнии // *Русский медицинский журнал.* – 2007. – Т. 15, № 24.
11. Горьков В.А., Раюшкин В.А., Чурилин Ю.Ю. Эволюция фармакологии снотворных средств: от алкоголя к золпидему // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 1999. – № 8. – С. 63-67.
12. Бурчинский С.Г. Залеплон (анданте): новые возможности фармакотерапии инсомний // *Український ревматологічний журнал.* – 2007. – № 4 (30). – С. 19-24.





Беременным следует ограничивать потребление кофеина

Кофеин – наиболее часто употребляемый при беременности ксенобиотик, оказывающий неблагоприятное воздействие на плодово-плацентарный комплекс. Установлено, что его концентрация в материнском организме находится в обратной зависимости от массы тела при рождении (МТР), особенно при дополнительном влиянии других факторов, например курения. В 2001 г. Британский комитет по токсичности пищевых ингредиентов (Committee on Toxicity of Chemicals in Food) пришел к заключению, что потребление кофеина > 300 мг/сут может сопровождаться уменьшением МТР и привести к самопроизвольному выкидышу. Однако такую взаимосвязь нельзя считать окончательно доказанной.

Выявлено, что кофеин быстро всасывается и свободно проходит плацентарный барьер. При этом его трансформация зависит от многочисленных генетических и внешних факторов, например от никотина. К тому же интенсивность метаболизма кофеина в материнском организме, а не его концентрация в крови, оказывает основное влияние на развитие задержки роста плода. Британские исследователи предприняли попытку оценить верхнюю границу допустимого потребления кофеина при беременности во взаимосвязи с неблагоприятными перинатальными исходами, в частности с задержкой роста плода.

Методы и ход исследования

В исследование были включены все беременные групп низкого риска, наблюдавшиеся в двух крупных клиниках в период с сентября 2003 по июнь 2006 г. Критериями для включения служили возраст женщин от 18 до 45 лет и одноплодная беременность с точно установленным с помощью УЗИ сроком гестации. Исключались пациентки с экстрагенитальными заболеваниями, психическими расстройствами, ВИЧ-инфекцией и гепатитом В.

Наличие кофеина в слюне определяли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. На основании исследования проб слюны, взятых через 1 и 5 ч после нагрузочной дозы, рассчитывали период его полувыведения. Концентрацию котинина в слюне изучали с помощью иммуноферментного анализа. По результатам исследования пациенток разделили на активно курящих (более 5 нг никотина в 1 мл слюны), пассивно курящих (1–5 нг/мл) и некурящих (менее 1 нг/мл).

Результаты

В течение трех лет в двух акушерских клиниках 13 071 женщине было предложено принять участие в исследовании. Из них свое согласие дали 2635 (20%) беременных, у которых распространенность внутриутробной задержки роста плода наблюдалась в 343 случаях (13%).

Среднее потребление алкоголя среди участниц во время беременности составило 0,4 Ед/сут, кофеина – 159 мг/сут. В динамике отмечено прогрессивное снижение приема кофеина с 238 мг/сут до зачатия до 139 мг/сут в период с 5-й по 12-ю неделю беременности. Сравнительно низкое потребление кофеина зарегистрировано у пациенток до начала III триместра

беременности. В дальнейшем отмечалась тенденция к его увеличению до 153 мг/сут. Около 62% суточного потребления кофеина беременными обеспечивалось за счет чая. Другими его источниками были: кофе (14%), кола (12%), шоколад (8%) и другие напитки (2%). Горячий шоколад, энергетические напитки и алкогольные коктейли в качестве источника кофеина составили соответственно 2; 1 и менее 1%.

Прямая взаимосвязь между общим потреблением кофеина при беременности и развитием задержки роста плода была статистически значимой. В сравнении с употреблением кофеина < 100 мг/сут отношение рисков (ОР) для задержки роста плода возрастало до 1,2 при его приеме 100–199 мг/сут. При употреблении 200–299 и ≥ 300 мг/сут ОР составило соответственно 1,5 и 1,4. Данная взаимосвязь была значимой для всех триместров беременности.

Употребление кофеина в дозе более 300 мг/сут сопровождалось уменьшением МТР в среднем на 60–70 г. Таким образом, обнаружена достоверная обратная зависимость между МТР и количеством потребляемого кофеина ($p = 0,004$). Эта взаимосвязь прослеживалась на протяжении всей беременности.

У небольшого числа женщин ($n = 109$) зарегистрировано существенное снижение потребления кофеина с 300 мг/сут до зачатия до 50 мг/сут уже в период с 5-й по 12-ю неделю беременности. В то же время 193 женщины продолжали потреблять кофеин в дозе более 300 мг/сут. Между двумя подгруппами разница по МТР составила в среднем 161 г ($p = 0,02$). Ожидаемый риск развития задержки роста плода находился в прямой линейной зависимости от количества потребляемого кофеина.

Активно курящие беременные имели почти двукратный риск развития задержки роста плода в сравнении с некурящими (ОР 1,9; $p < 0,001$). МТР детей активно курящих женщин была на 178 г меньше ($p < 0,001$).

Выводы

Употребление кофеина во время беременности повышает риск развития задержки роста плода. Взаимосвязь сохраняется и с учетом поправки на курение и прием алкоголя. При этом не обнаружено порогового значения для употребления кофеина, ниже которого исключался бы риск развития этого осложнения.

Достоверная взаимосвязь между потреблением кофеина и МТР прослеживается на протяжении всего периода гестации, что не позволяет выделить наиболее опасные периоды для развития задержки роста плода.

Взаимосвязь потребления кофеина с развитием задержки роста плода наиболее выражена у беременных с быстрым метаболизмом ксенобиотика.

Авторы исследования считают, что уже на этапе планирования беременности необходимо советовать женщинам ограничить прием кофеина (с учетом всех его возможных источников). При установлении беременности потребление кофеина должно быть по возможности прекращено или значительно уменьшено.

CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. BMJ. 2008; 337: a2332



Кормление рожениц не оказывает влияния на исход родового акта

Британскими специалистами проведено исследование по определению взаимосвязи интранатального приема пищи с течением родового акта и исходом родов.

Методы и ход исследования

Испытание проходило в период с июня 2001 по апрель 2006 г. в одной из клиник Лондона. Критериями для включения в него были: возраст пациенток 18 лет и старше, предстоящие первые роды, гестационный возраст более 36 нед, отсутствие сахарного диабета, одноплодная беременность, головное предлежание плода, регулярная родовая деятельность и раскрытие шейки матки не более 6 см. Из исследования исключались повторнородящие, пациентки с акушерской патологией либо экстрагенитальными заболеваниями, роженицы с выраженным болевым синдромом, которым назначали опиаты с целью анальгезии.

Методом случайного отбора беременные были разделены на две клинические группы. Женщины первой группы во время родового акта получали питание, состоящее из хорошо усваиваемых продуктов с низким содержанием жира: хлеб, бисквит, овощи и фрукты, обезжиренные йогурты, бульоны, изотонические питьевые растворы, фруктовые соки. При этом питьевой режим был абсолютно либеральным. Пациенткам второй группы предлагали только питьевую воду и кубики льда, прием пищи исключали.

С целью оценки динамики родового акта влагалищное исследование выполняли с интервалом в 4 ч. При наличии показаний осуществляли постоянный наружный мониторинг состояния плода и маточных сокращений. В соответствии с внутренним клиническим протоколом вводили окситоцин. Во время проведения исследования не применяли антациды. Решение об оперативном родоразрешении принимал дежурный акушер.

В качестве основного исхода оценивали частоту самопроизвольных родов через естественные родовые пути, как второстепенные — продолжительность родового акта. Обязательно принимали во внимание случаи оперативных влагалищных родов, кесарева сечения и необходимость родоусиления. Из неонатальных исходов учитывали оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте, массу тела ребенка при рождении и необходимость проведения новорожденному реанимации или интенсивной терапии.

Результаты

В исследование были включены 2426 первородящих женщин, 1219 из которых составляли первую группу и 1207 — вторую. Обе группы были сопоставимы по возрасту участниц, их этнической принадлежности, массе

тела, особенностям питания непосредственно перед началом родовой деятельности, необходимости внутривенного введения жидкости и применению простагландинов или окситоцина. Во второй группе зарегистрирован один случай материнской смертности вследствие субарахноидального кровоизлияния. Эпизодов аспирации желудочного содержимого не зафиксировано.

Частота нормальных влагалищных родов в обеих группах была одинакова (44%): 533 и 534 соответственно. 137 (5,6%) женщин двух групп не получали во время родов ни пищи, ни воды. 20% беременных второй группы не выполнили условия протокола исследования и употребляли какие-либо пищевые продукты. В то же время 29% женщин первой группы отказались от приема пищи. При сравнении групп пациенток, получавших питание во время родов, также не установлено достоверных различий по частоте нормальных влагалищных родов (44 и 44% соответственно).

Согласно указанным выше критериям не обнаружено значимых различий в продолжительности родового акта: среднее значение для обеих групп — 597 и 612 мин соответственно. Кроме того, не установлено также различий по частоте оперативных влагалищных родов (27 и 26% соответственно; $p = 0,64$), кесарева сечения (30 и 30%; $p = 0,86$), эпизодов рвоты во время родов (35 и 34%; $p = 0,41$), применения эпидуральной анальгезии (66 и 67%) и применения окситоцина с целью родоусиления (53 и 56%; $p = 0,19$). Сопоставимыми оказались и оцениваемые неонатальные исходы.

Выводы

Питание во время родов не оказывает влияния на течение родового акта, развитие акушерских осложнений и неонатальные исходы.

По мнению авторов, при необходимости питания во время родов женщины должны избегать потребления твердой, трудно перевариваемой пищи, поскольку считается, что при ее потреблении наиболее часто регистрируют осложнения в виде синдрома Мендельсона (аспирация желудочного содержимого).

Кормление пациенток во время родов не представляет опасности в плане развития аспирационного синдрома, особенно при широком использовании регионарной анестезии и отказе от общего обезболивания с интубацией трахеи. Однако в исследовании не выявлено сравнительного улучшения акушерских и неонатальных исходов в группе интранатального питания.

O'Sullivan G. et al. Effect of food intake during labour on obstetric outcome: randomised controlled trial. BMJ 2009; 338; b784

**До відома лікарів акушерів-гінекологів!
Шановні колеги!**

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції та пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України з міжнародною участю «Невідкладні стани в акушерстві, гінекології та дитячій гінекології», що будуть проходити 23-25 вересня 2009 р. в м. Чернівці за адресою: вул. Гете, 1 (Драматичний театр ім. О. Кобилянської), Театральна площа.

Основними доповідачами є провідні фахівці України з питань акушерства та гінекології: Б.М. Венцківський, І.Б. Вовк, І.З. Гладчук, Ф.С. Глумчер, І.Ю. Гордієнко, В.І. Грищенко, О.В. Грищенко, В.М. Запорожан, О.О. Зелінський, Л.Б. Маркін, Н.М. Рожковська, А.Я. Сенчук, Т.Ф. Татарчук, В.К. Чайка, О.М. Юзько.

Календар заходів

23 вересня

Курс лекцій проводить комітет «Освіта» Асоціації акушерів-гінекологів України (конференц-зал готелю «Черемош», вул. Комарова, 13а).

- Скринінг-програми та селективне обстеження при пренатальній діагностиці.
- Стан проблеми та шляхи вдосконалення служби планування сім'ї.
- Оральні контрацептиви: можливі ризики, реальні переваги.
- Дискусійні питання запобігання непланованої вагітності.
- Післяабортні захворювання та шляхи їх профілактики.
- Інноваційні хірургічні технології в гінекології.

Тематика основних доповідей

- Організація невідкладної допомоги та інтенсивної терапії при критичних станах в акушерстві та гінекології.
- Зупинка акушерських кровотеч та інтенсивна терапія.
- Емболія навкололлідними водами.
- Сепсис в акушерстві (діагностика, тактика, профілактика).
- Перитоніт після кесарева розтину.
- Тяжка прееклампсія, еклампсія, HELPP-синдром як форма гестозу.
- Інфузійно-трансфузійна терапія.
- Гострий живіт у гінекологічній практиці.
- Патологічні маткові кровотечі.
- Синдром гіперстимуляції яєчників.
- Критичні та термальні стани плода і можливості пренатальної корекції.
- Невідкладні стани в дитячій гінекології та сучасні принципи надання допомоги.
- Ювенільні маткові кровотечі.

Сателітні симпозиуми фармацевтичних компаній

23 вересня з 9.30 до 12.00 та з 15.00 до 18.00 (конференц-зал готелю «Черемош»).

Стендові доповіді молодих учених

Представлення **23-24 вересня** з 8.00 до 9.00 (конференц-зал готелю «Черемош»).

Дружня вечера відбудеться **24 вересня** о 19.00. Вартість 50 у.о.

Заїзд та реєстрація учасників – з 7.00 23 вересня до 8.30 24 вересня у фойє готелю «Черемош» (при собі мати посвідчення члена Асоціації).

Реєстраційний внесок за участь у конференції – 400 грн, для членів Асоціації – 300 грн.

Заявки на виступи подавати за адресою секретаріату: вул. Стрітенська, 7/9 КДП НДСЛ «Охматдит», м. Київ, 01025 Абабкова Галина Миколаївна; тел/факс: 8 (044) 272-10-11.

До 01.09.2009 р. необхідно повідомити про дату і час прибуття.

Інформацію щодо бронювання місць та поселення можна отримати в оргкомітеті за тел.:

8 (03722) 4-44-04, 7-67-04;

e-mail: krolvic@mail.ru

моб.: 8 (097) 471-34-26 Світлана Михайлівна Ясніковська

⚠ За умови попереднього повідомлення щодо прибуття 23-24 вересня з 6.00 до 8.00 год ранку на залізничному вокзалі на приїжджих чекатиме транспорт з емблемою Асоціації для трансферу до готелю.

Оргкомітет

Інформаційний партнер  **Медицинские аспекты**
журнал **здоровья женщины**



С.А. Кубанський,
завідувач відділу з правових питань
Київської міської профспілки працівників охорони здоров'я

Працюю лікарем-стоматологом у міській лікарні. Під час відпустки у мене захворів син 5 років, але перенести чи продовжити мені відпустку адміністрація відмовилася. Чи законна така відмова?

Л. Челіженко, м. Рахів

Згідно з п. 1 ч. 2 ст. 11 Закону України «Про відпустки», щорічна відпустка повинна бути перенесена на інший період або продовжена у разі тимчасової непрацездатності працівника, засвідченої у встановленому порядку. Це здійснюється відповідно до Інструкції про порядок видачі документів, що засвідчують тимчасову непрацездатність громадян, затвердженої наказом МОЗ України від 13.11.2001 р. № 455, шляхом видачі листка тимчасової непрацездатності.

Пунктом 3.11 цієї інструкції зазначено, що коли мати або інша працююча особа, яка доглядає за хворою дитиною, перебуває у цей час у щорічній (основній чи додатковій) відпустці у зв'язку з навчанням або творчій відпустці, у відпустці для догляду за дитиною до досягнення нею трирічного віку, відпустці без збереження заробітної плати, то листок непрацездатності видається лише з дня, коли мати або інша працююча особа, яка здійснює догляд за хворою дитиною, повинна стати до роботи.

У разі відсутності листка тимчасової непрацездатності щорічна відпустка не може бути продовжена чи перенесена на інший період.

Таким чином, відмова керівництва у продовженні або перенесенні вашої щорічної відпустки є цілком правомірною.

Чи можу я відмовитися від чергової відпустки й отримати за це грошову компенсацію та чи має право керівник змусити мене піти у відпустку?

М. Дуплина, м. Первомайськ

Порядок надання відпусток працівникам регулюється Законом України «Про відпустки» та низкою інших спеціальних законодавчих

і підзаконних актів. Так, ст. 24 зазначеного закону передбачено можливі випадки, коли працівник має право вимагати грошову компенсацію за невикористані дні відпустки. Отже, під час звільнення працівника йому виплачується грошова компенсація за всі не використані ним дні щорічних відпусток, а також додаткової відпустки працівникам, які мають дітей.

У разі переведення працівника на роботу на інше підприємство грошова компенсація за невикористані дні щорічних відпусток за його бажанням повинна бути перерахована на рахунок того підприємства, куди перейшов працівник.

За бажанням працівника частина щорічної відпустки замінюється грошовою компенсацією. При цьому тривалість наданої працівникові щорічної та додаткових відпусток не повинна бути менше ніж 24 календарні дні.

Таким чином, за вашим бажанням після використання щорічної основної відпустки тривалістю не менше 24 календарних днів за решту днів невикористаної щорічної відпустки ви маєте право на отримання грошової компенсації.

Якщо працівник із якихось причин не скористався своїм правом на щорічну відпустку за кілька попередніх років, він має право використати її, а в разі звільнення, незалежно від підстав, йому мають сплатити грошову компенсацію за всі невикористані дні відпусток. Чинним законодавством не встановлено терміну давності, після якого втрачається право на щорічну відпустку.

У той же час ст. 11 Закону України «Про відпустки» встановлена заборона ненадання щорічних відпусток повної тривалості протягом двох років підряд, а також ненадання їх протягом робочого року особам віком до вісімнадцяти років та працівникам, які мають право на щорічні додаткові відпустки за роботу зі шкідливими і важкими умовами чи з особливим характером праці. Тому на виконання

ЮРИДИЧЕСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

вимог зазначеної статті ваш роботодавець зможе видати наказ про надання вам відпустки згідно зі встановленим щорічним графіком, що складається на кожному підприємстві, а це фактично змусить вас реалізувати своє право на відпустку.

Займаюся приватною медичною практикою. Скажіть, чи допустимо ведення всієї необхідної медичної документації та звітності, в т.ч. і на пацієнтів, в електронному вигляді.

М. Бардаковська, м. Луганськ

Чинним законодавством України, на жаль, не передбачено можливості ведення статистичної та медичної документації в електронному вигляді.

Так, п. 2.3.1. Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з медичної практики, затверджених спільним наказом МОЗ України та Держкомпідприємництва від 16.02.2001 р. № 38/63, визначено, що суб'єкти господарювання, які здійснюють медичну практику, повинні дотримуватися вимог щодо ведення медичної документації (обліку та звітності) за формами державної статистичної звітності, затвердженими наказом МОЗ України. У свою чергу, таким документом сьогодні є Наказ МОЗ України від 10.07.2007 р. № 378 «Про затвердження форм звітності з питань охорони здоров'я та інструкцій щодо їхнього заповнення», але ним визначено ведення статистичної звітності та медичної документації на паперових носіях.

Проте зазначеними нормативними актами не заборонено використання комп'ютерної техніки чи певних програм для здійснення такого обліку. Тому вважаємо за можливе ведення електронної бази документів, але з обов'язковим роздруковуванням на папері всіх необхідних форм обліку та звітності медичної документації з подальшим візуванням відповідальними особами.

Працюю в недержавному медичному закладі лікарем-гінекологом за строковим трудовим договором, термін дії якого завершується. Мені пропонують працювати за контрактом. Поясніть різницю та наслідки його укладання.

О. Іванова, м. Тернопіль

Згідно із ч. 3 ст. 21 Кодексу законів про працю (КЗпП) України контракт є особливою формою трудового договору, в якому строк його дії, права, обов'язки і відповідальність сторін (у тому числі матеріальна), умови матеріального забезпечення й організації праці

працівника, умови розірвання договору, в т. ч. дострокового, можуть встановлюватись угодою сторін. Основна його мета – індивідуалізувати трудові відносини між конкретним працівником і роботодавцем.

У цілому контрактна форма трудового договору є порівняно новою моделлю регулювання трудових правовідносин в Україні. Вона була введена у дію 1991 р. шляхом прийняття змін КЗпП України й покликана більш ефективно обслуговувати потреби суб'єктів підприємницької діяльності в умовах переходу до нових економічних відносин, бути вигідною для обох сторін трудових правовідносин. Однак контракт несе у собі чимало негативних моментів, і головна небезпека для працівника полягає у його строковому характері.

Перехід на широке застосування контрактної системи сьогодні практично неможливий через відсутність об'єктивних економічних і організаційно-правових умов. Сфера застосування контракту визначається законами України, а коло його суб'єктів жорстко регулюється і не підлягає розширеному тлумаченню.

Чинними Основами законодавства України про охорону здоров'я не передбачено можливості укладання трудового договору з працівниками у формі контракту. Ця норма розповсюджується на суб'єкти господарювання будь-якої форми власності, в т.ч. і приватної. Водночас контракт не може впроваджуватися нормативними актами центральних і місцевих органів виконавчої влади, актами органів місцевого самоврядування, а також колективними договорами і угодами та іншими локальними нормативними актами, навіть за погодженням із профспілками. Річ у тім, що встановлення форми трудового договору належить до загальних засад регулювання праці і може визначатися винятково законами України, а не будь-якими іншими документами, оскільки таке застосування контракту на практиці і є однією з головних причин порушення прав працюючого персоналу.

Сьогоднішня ефективність контракту є неоднозначною і тому, що його часто використовують не як інструмент індивідуалізації трудових відносин, а як знаряддя, що дозволяє роботодавцю вільно і необмежено розпоряджатися робочою силою, порушуючи гарантії права на працю, закріплені в ст. 43 Конституції України і законодавстві про працю.

Таким чином, пропозиція керівника укласти з вами контракт є такою, що не відповідає законодавству України.

Уважаемые читатели!

Перед вами один из номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» (МАЗЖ) Издательского дома «Здоровье Украины».

Настоящая анкета распространяется с целью изучения мнений читателей о журнале. Мы будем вам благодарны, если вы ответите на поставленные вопросы. Заранее благодарим вас за ответы и за внимание к нашему изданию.

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Урицкого, 45, оф. 13, г. Киев, 03035 или по e-mail: health-zu@mail.ru; mazz@health-ua.com (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя

Ф.И.О. Возраст

Место работы (название медицинского учреждения и отделения)

Специальность Должность, ученая степень

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ?

.....

2. Назовите три лучших материала номера:

.....

.....

.....

3. Какие разделы в нашем журнале вам наиболее интересны?

Кардиология

Стандарты лечения

Сексология

Терапия

Неонатология

Дерматовенерология

Эндокринология

Гинекология

Маммология

Междисциплинарные проблемы

Репродуктология

Психиатрия

Антибиотикотерапия

Акушерство

Юридическая консультация

4. Оцените по 5-балльной шкале:

Необходимость в вашей повседневной клинической практике

Форму подачи

Информативность

Оригинальность дизайна

5. Какие недостатки, по вашему мнению, имеются в журнале? По возможности, приведите конкретные примеры. ...

.....

.....

6. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ.

.....

.....

Возможно, вы желаете опубликовать собственную статью. Если да, то по какой теме?

.....

.....

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно.

Укажите сведения, необходимые для отправки журнала.

Ф.И.О.

Индекс город (село) район область

улица дом. корпус квартира

тел. дом.: раб.: моб.: