



МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Особенности клінічного перебігу та лікування грипу H1N1 у вагітних Л.Н. Приступа	5
Макролиды в лечении негоспитальной пневмонии у беременных М.О. Арефьева, Л.В. Мартынюк	12
Беременность и туберкулез С.В. Зайков	17
Применение антиинфекционных химиопрепаратов при беременности и кормлении грудью (рекомендации)	56
Короста у вагітних М.В. Пацеля	67

АКУШЕРСТВО

Передчасні пологи і передчасний розрив плодових оболонок – питання діагностики і ведення недоношеної вагітності В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк	49
---	----

ГИНЕКОЛОГИЯ

Коррекция дисбиоза влагалища у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе Т.А. Плужникова	40
Эффективность иммунокорригирующей и этиотропной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, В.Н. Костинец, Н.Н. Литвинчук	69
Особенности контрацепции у женщин позднего репродуктивного возраста Andrew M. Kaunitz	73

УРОЛОГИЯ

Інфекції сечової системи у жінок Рекомендації Європейської асоціації урологів – 2010 Д.Д. Іванов	28
Недержание мочи: вопросы диагностики и лечения В.А. Пирогов, П.В. Чабанов	36

ИНФЕКТОЛОГИЯ

Токсоплазмозова інфекція у вагітних: діагностика та лікування Л.М. Вовк	44
--	----

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Вплив силімарину на здатність до запліднення N. Moosavifar, M. Jallali, H. Saberi et al.	24
--	----

ДАЙДЖЕСТ

Развитие цистита, пиелонефрита и мочекаменной болезни у крыс при дефиците витамина А в питании	39
--	----

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонс	11
-------------	----



СІНЕВО
медична лабораторія
synevo

ЄВРОПЕЙСЬКА МЕРЕЖА МЕДИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ В УКРАЇНІ

Київ Загальна площа лабораторій: **636** м. кв.
Загальна кількість персоналу: **71** чол.



Лабораторна база: вул. Північна, 2/58-А
пр-т Героїв Сталінграда, 8
Пуща-Водиця, 7 лінія

Одеса Площа лабораторій: **157** м. кв.
Кількість персоналу: **8** чол.



Лабораторія: вул. Корольова, 5

Харків Площа лабораторій: **109** м. кв.
Кількість персоналу: **6** чол.



Лабораторія: вул. Лермонтовська, 27

Вінниця Площа лабораторій: **162** м. кв.
Кількість персоналу: **11** чол.



Лабораторія: вул. Литвиненка, 40

Дніпропетровськ Площа лаб.: **290** м. кв.
Кількість перс.: **8** чол.



Лабораторія: вул. Гоголя, 15

Всеукраїнська служба інформації:
0 (800) 50 70 30 безкоштовно
зі стаціонарних

Ліцензія МОЗ АВ№394464 від 09.02.08. Сертифікат про адекватність №ІТТ-453/08 від 31.12.08
Сертифікат про адекватність бактеріологічної лабораторії №ІТТ-452/08 від 31.12.08

Відеоекскурсію по лабораторії
Ви можете подивитися на сайті:

www.synevo.ua



Редакционная коллегия

Учредитель

Игорь Иванченко

Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

Издатель

«Медицинские аспекты
здоровья женщины»

Генеральный директор

Анастасия Чапльженко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Отдел рекламы

Анастасия Чапльженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор

Мария Арефьева
m_arefyeva@inbox.ru
Arefieva@id-zu.com

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинские редакторы

Ольга Жигунова
Марина Малей

Литературные редакторы

Елена Заболотная
Алла Яворская

Дизайн/верстка

Андрей Драган

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 25.10.2010
Заказ № 25/10
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 ***
публикуются на правах рекламы.
Ответственность за содержание рекламных
материалов несет рекламодатель.
Перепечатка материалов допускается только
с разрешения редакции.
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж
тел/факс: (044) 391-31-41

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

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 перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Жабченко Ирина Анатольевна

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

Калюжная Лудия 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

Медведь Владимир Исаакович

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

Поворозник 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

Ткаченко Руслан Афанасьевич

д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии
НМУ им. А.А. Богомольца,
главный консультант ГУЗО и МЗ г. Киева по вопросам акушерской реанимации

Шулько Елизавета Евгеньевна

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

Бигер Давид

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

Гомель Виктор

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

Фернанес Эрвэ

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



Особливості клінічного перебігу та лікування грипу H1N1 у вагітних

Л.Н. Приступа, д.м.н., професор
Медичний інститут Сумського державного університету



Перші повідомлення з приводу інфікування людини вірусом грипу H1N1 (свинячий грип) з'явилися у квітні 2009 р. Вірус, що виник у Мексиці, поширився у понад 80 країнах світу. Зважаючи на те, що під час вагітності і матір, і дитина піддаються підвищеному ризику інфікування, Центри з контролю і профілактики захворювань (CDC) здійснювали посиленій нагляд за вагітними, інфікованими новим вірусом, і включали їх до групи, яка заслуговує на пріоритетне введення вакцин [32, 33, 36, 38, 78].

Відомо, що ризик захворюваності на сезонний грип серед вагітних вищий (особливо у III триместрі) [40, 72], ніж у невагітних пацієнок і жінок у післяпологовому періоді [72]. Доказом цього є підвищення рівня смертності серед вагітних протягом останнього пандемічного грипу [46, 53]. Результати попередніх пандемій грипу свідчать про те, що майбутні матері входять до групи підвищеного ризику розвитку тяжкої форми захворювання, що не є винятком під час пандемії грипу А (H1N1) 2009 р. [44, 46, 53, 61, 62, 82, 83, 85].

Механізми передачі та клінічні особливості вірусу грипу H1N1

Вірус грипу реплікується в клітинах епітелію дихальних шляхів інфікованих осіб, і основний шлях його передачі – повітряно-крапельний [5]. Разом із тим він може поширюватися через контакти із забрудненою поверхнею (частками слини, слизу, мокротиння) [4, 7]. На початку пандемії лише 32% інфікованих вагітних перебували у близькому контакті з хворими на пневмонію або з пацієнтами із симптомами грипу, а 12% – повідомили про недавню поїздку до Мексики [61, 62]. У більшості жінок не виявлено епідеміологічного зв'язку з вірусом H1N1. На відміну від попередніх епідемій, цей грип демонструє істотно вищу трансмісивність, ніж сезонний грип [45]. Інкубаційний період H1N1 – від 1 до 7 днів [29, 30].

Симптоми, зумовлені вірусом грипу, аналогічні тим, що спричинені вірусом сезонного грипу [61, 62]. Тому цей вірус може проявлятися різним ступенем тяжкості клінічного перебігу – від легкого до тяжкого, з летальним кінцем. Для пандемії 2009 р. були характерні

такі симптоми: біль у м'язах, втома, озноб, нежить, кон'юнктивіт, задишка, головний біль, а також симптоми ураження шлунково-кишкового тракту. На відміну від сезонного грипу, шлунково-кишкові симптоми, такі як діарея (12%) та блювання (18%), спостерігаються частіше [14, 76, 102, 103]. Крім того, у вагітних задишка виникає частіше, ніж у невагітних жінок репродуктивного віку та в осіб загальної популяції, хворих на грип [62].

Особливості клінічного перебігу грипу H1N1 у Каліфорнії (США)

J.K. Louie et al. (2009) наведено демографічні та клінічні дані, отримані в ході дослідження з 23 квітня по 11 серпня 2009 р. 239 жінок репродуктивного віку (15-44 років), інфікованих H1N1; із них 94 вагітних, 8 жінок після пологів і 137 невагітних, госпіталізованих із грипом H1N1 [64].

На I триместрі вагітності перебували 5% осіб, на II – 37%, на III – 57%. Зафіксовано два мимовільні аборти та 35 пологів: 3 – у II триместрі (від 25 до 28 тиж) і 32 – у III. У двох жінок народилися двійні.

У цілому у 34% вагітних, у 25% осіб у післяпологовому періоді й у 60% невагітних жінок виявлено супутню патологію, що зумовлювала підвищений ризик розвитку ускладнень на фоні грипу. Найбільш частою патологією була бронхіальна астма – у 16% вагітних і 28% невагітних жінок [64].

Найбільш поширеними клінічними симптомами у вагітних були кашель (93%), лихоманка (91%), біль у горлі (41%), задишка (41%), біль у м'язах (41%), нудота або блювота (33%) [64].

Рентгенографію грудної клітки або комп'ютерну томографію проводили 61 пацієнтці; 59% з них страждали на пневмонію або на гострий респіраторний дистрес-синдром, що співпадає з даними у групі невагітних (62%).

Інтенсивної терапії потребували 19% майбутніх матерів, 50% жінок у післяпологовому періоді та 30% невагітних пацієнок [64]. Тести на свинячий грип були помилково негативними у 38% обстежуваних [64].

Противірусне лікування отримували 81% вагітних і 80,8% невагітних жінок. Однак лише 50% вагітних і 34%



осіб у післяпологовому періоді призначали раннє противірусне лікування. Шість вагітних та одна пацієнтка в післяпологовому періоді приймали озельтамівір дозою 150 мг через кожні 12 год понад 5 діб. Ця доза була удвічі вищою за рекомендовану. Лікування антибіотиками отримували 45% вагітних і 58% невагітних жінок.

Із 22 пацієнток (18 вагітних і 4 жінки в післяпологовому періоді), які потребували інтенсивної терапії, 36% – були здоровими до вагітності, з нормальним перебігом гестації. Період від початку появи симптомів до звернення по допомогу становив 5 днів і більше у 27% осіб. Штучну вентиляцію легенів призначили 73% жінок, із них двоє були заінтубовані протягом 1-ї години після госпіталізації і двоє – у перший день перебування у стаціонарі [64]. З діагнозом респіраторного дистрес-синдрому потребували тривалої штучної вентиляції легенів 13 хворих – від 9 діб до 6 тиж або аж до кінця життя. Озельтамівір призначали 21 із 22 пацієнток, які вимагали проведення інтенсивної терапії, у т.ч. у 4 із них лікування було розпочато протягом 48 год після появи симптомів хвороби. З лікарні були виписані 6 із 18 вагітних, які потребували інтенсивної допомоги, а у решти – народилося 13 дітей (у т.ч. одна пара близнят). У відділеннях інтенсивної терапії відбулося вагінальне розродження близнятми. Крім того, були проведені один плановий кесарів розтин та чотири – за ургентними показаннями: два через брадикардію у плода, а два з метою поліпшення материнської оксигенації.

Передчасно народилося 11 із 13 дітей на строках гестації від 26 до 36 тиж, у т.ч. близнята. Усі 11 недоношених немовлят були госпіталізовані у відділення неонатології, насамперед для лікування ускладнень передчасних пологів (наприклад дихальних розладів або труднощів із харчуванням) і для спостереження. Жодна дитина не потребувала інтенсивної неонатальної допомоги. Усі 13 немовлят вижили, і ні в кого з них не було доказів наявного грипу.

В одній вагітній та в одній жінки в післяпологовому періоді виявлено мікробіологічні докази коінфекції метицилінрезистентним золотистим стафілококом, який визначили у бронхоальвеолярному лаважі та зразках тканин легенів, отриманих під час розтину [64].

За період спостереження восьмеро пацієнток померло: шестеро – під час вагітності і двоє – на 1-й і 8-й день після пологів. У шести з померлих були супутні захворювання: у двох – гіпотиреоз, у двох – бронхіальна астма, в одній – гестаційний діабет і ще в одній хворій – лімфома Ходжкіна. Усі вісім жінок потребували інтенсивної терапії. Жодна з них не отримувала противірусних препаратів протягом 48 год після появи симптомів. Час від появи симптомів хвороби до отримання противірусних засобів становив від 3 до 36 днів (у середньому 6,5 діб). У шести випадках швидке тестування на грип було негативним.

Серед 60 вагітних ті, хто отримав противірусне лікування пізніше ніж через 48 год після появи симптомів хвороби, частіше потрапляли до відділення інтенсивної терапії; померлих також було більше (13 із 30 пацієнток), ніж серед тих, хто отримував противірусні препарати вчасно (3 з 30 осіб) [64].

Таким чином, 95% вагітних були інфіковані грипом H1N1 у II або III триместрі. Майже п'ята частина з них потребувала інтенсивної терапії, а третина – мала супутні захворювання, які є визнаними чинниками ризику розвитку ускладнень від грипу.

Вісім пацієнток, у яких симптоми з'явилися протягом 2 тиж після пологів, були госпіталізовані. Четверо осіб потребували проведення інтенсивної терапії і двоє померли, що доводить про наявність високого ризику смертності відразу після пологів [64].

У цілому вагітні частіше потрапляли до стаціонару ніж невагітні жінки. Майбутніх матерів часто госпіталізували з легкою або помірною тяжкістю перебігу захворювання, однак у багатьох із них спостерігалися його швидке клінічне погіршення та прогресія.

За 4-місячний період дослідження у Каліфорнії коефіцієнт материнської смертності становив 4,3, а коефіцієнт смертності з інших причин у 2005 р. – 19,3 [95], 2006 р. – 13,3 [58]. Понад дві третини випадків материнської смертності в США щорічно обумовлені безпосередньо акушерськими чинниками, а материнська смертність від грипу є рідкістю [72]. Разом із тим ця пандемія грипу H1N1 у 2009 р. підвищила загальну материнську смертність.

Вплив вірусу H1N1 на вагітних

Під час вагітності механічні, імунологічні та гормональні зміни спричиняють підвищення рівня ризику інфікування матері та дитини [49, 62]. У період двох попередніх пандемій грипу (1918 і 1957 рр.) материнська смертність була значно вищою і становила 27 і 45% відповідно. Показник втрати вагітності протягом пандемії 1918 р. становив 52% [53]. Крім того, частіше госпіталізували вагітних із серцево-легеневими симптомами та респіраторним дистрес-синдромом [40, 72].

Майже третина майбутніх матерів із підтвердженням інфікуванням вірусом H1N1 була госпіталізована у ході нинішньої пандемії. Причому у більшості з них діагностували тяжкий респіраторний дистрес-синдром. Вірогідність несприятливих наслідків у вагітних підвищується за наявності супутніх захворювань, таких як бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легенів, імуносупресія, цукровий діабет або серцево-судинні захворювання. Можливість ускладнень зростає відповідно до збільшення гестаційного віку. Вагітні у III триместрі мають у п'ять разів вищу ймовірність бути госпіталізованими, ніж жінки після пологів або з невеликим строком гестації [53].

Згідно з даними D.J. Jamieson et al. (2009), під час нинішньої пандемії жінки були госпіталізовані через 2-15 днів від початку виникнення симптомів грипу [61]. При цьому вагітних було госпіталізовано більше, ніж осіб у загальній популяції (на 100 000 жінок 0,32 проти 0,076 відповідно) [61]. Отже, вагітні мали у чотири рази більшу ймовірність потрапити до лікарні з приводу цього захворювання у порівнянні із загальною популяцією. За цей період серед зареєстрованих смертей внаслідок інфікування вірусом H1N1 13% настало у вагітних [61], причому у I триместрі вагітності померло 16,6% жінок, у II – 16,6%, а в III – решта (66,6%).



До виникнення симптомів грипу всі пацієнтки були практично здоровими. Опісля у всіх них розвивалася первинна вірусна пневмонія, а згодом – гострий респіраторний дистрес-синдром, що вимагало штучної вентиляції легенів. Крім того, у цих пацієнток виявлено схильність до розвитку вторинної бактеріальної інфекції, рабдоміолізу з нирковою недостатністю, міокардиту та погіршення перебігу супутніх захворювань, зокрема бронхіальної астми [61].

Вплив вірусу H1N1 на плід

Наслідки грипу у вагітних відносно плода до кінця не вивчено. Так, мало що відомо про те, чи віруси грипу передаються через плаценту до плода, однак цей клас вірусів не чинить тератогенної дії на людей [3]. Вважається, що віремія розвивається рідко [107], і вертикальний шлях її передачі також незначний [60]. Високопатогенні штами вірусу грипу, такі як пташиний грип (H5N1), імовірно передаються через плаценту [89]. У недавньому дослідженні продемонстровано можливість вертикальної передачі високопатогенних штамів вірусу грипу H5N1 серед осіб із виявленням вірусних геномних часток у цитотрофобласті плаценти і дихальному тракті плода [51]. У ході попередніх пандемій в інфікованих вагітних, особливо хворих на пневмонію, спостерігалася висока частота мимовільних абортів і передчасних пологів [53, 77]. За даними одного дослідження, понад 50% майбутніх матерів із грипом, ускладненим пневмонією, мали передчасні пологи та народили недоношених немовлят [53].

Симптоми, пов'язані з вірусом H5N1, також можуть мати згубні наслідки для формування плода. Материнська гіпертермія у I триместрі вагітності подвоює ризик розвитку дефектів нервової трубки [70] і може бути пов'язана з іншими вродженими аномаліями, такими як заяча губа і вади серця [39, 52, 86, 98]. Лихоманка у роділлі під час пологів також здатна призвести до розвитку у новонароджених енцефалопатії, церебрального паралічу або навіть до неонатальної смерті [48, 50, 79]. Чинником, що може знизити такі ризики, є скорочення тривалості лихоманки за допомогою застосування жарознижувальних засобів (ацетамінофену в поєднанні з фолієвою кислотою).

Діагностика

Для діагностики грипу ефективними є такі лабораторні тести: пряме визначення антигену, виділення вірусу у культурі клітин, а також виявлення специфічної РНК у полімеразно-ланцюговій реакції (ПЛР). Культуральне дослідження має обмежене клінічне значення через довготривалість отримання результату. Лише у кількох дослідженнях були опубліковані порівняльні дані прямої реакції антигену з ПЛР для виявлення вірусу H1N1. Порівняно з ПЛР чутливість тесту прямого виявлення антигену для цього вірусу коливалась у діапазоні від 10 до 70% [37, 59]. Отже, негативні результати дослідження антигену не виключають інфікування вірусом H1N1. На жаль, сьогодні не існує швидкого інформативного діагностичного тесту для виявлення інфекції H1N1. Експерти CDC

рекомендують для підтвердження діагнозу використовувати ПЛР [76]. На жаль, поки що не відомо, які клінічні зразки демонструють вищу інформативність при інфікуванні вірусом H1N1. ВООЗ рекомендує комбінований забір проб із верхніх дихальних шляхів – носа, носоглотки та горла. Під час забору зразків необхідно користуватися запобіжними засобами: маскою, халатом, рукавичками та захисними окулярами [100, 101].

Лікування

Зважаючи на те, що грип H1N1 може призвести до важкого перебігу захворювання і смерті вагітних та жінок у післяпологовому періоді, незалежно від результатів експрес-тестів на антиген, необхідно оперативно проводити протівірусну терапію. Нещодавно CDC надали рекомендації стосовно того, що лікування грипу не слід затримувати при негативних результатах швидких тестів [15, 17, 20, 26, 41, 94]. Користь від лікування протівірусним препаратом озельтамівіром переважає його теоретичний ризик, оскільки вагітні піддаються підвищеному ризику розвитку тяжких ускладнень внаслідок інфікування вірусом H1N1 [57, 82, 83].

Нами проведено аналіз літератури щодо застосування озельтамівіру та занамівіру під час вагітності та лактації за допомогою баз даних Medline і EMBASE. Відповідна інформація була також отримана з публікацій японських учених із застосування цих препаратів ще до поточної епідемії [54].

CDC рекомендує проводити оперативну протівірусну терапію вагітних із підозрою чи підтвердженням грипом H1N1 в ідеалі протягом 48 год після появи симптомів [9, 10, 13]. В осіб, які отримали лікування пізніше ніж через 48 год, ризик госпіталізації до відділення інтенсивної терапії або смерті був приблизно у 4 рази вищим порівняно з тими, хто розпочав лікування раніше. Ранній початок лікування протівірусними препаратами рекомендується вагітним із підозрою на інфікування вірусом H1N1 незалежно від періоду гестації. Проте результати досліджень хворих на сезонний грип свідчать про користь їх госпіталізації, навіть якщо терапію проводити пізніше ніж через 48 год від початку захворювання. Тому протівірусні препарати рекомендують вагітним, які потребують госпіталізації у випадку коли, вже минуло понад 48 год після появи симптомів. Циркулюючий у даний час вірус грипу є чутливим до інгібіторів нейрамінідази: занамівіру і озельтамівіру (табл. 1), проте він стійкий до амантадину та ремантадину [18, 19, 42, 43].

Затримка початку лікування вагітних зазвичай зумовлена несвоечасним їх зверненням по медичну допомогу та пізнім призначенням протівірусного лікування. Це пояснюється тим, що такі пацієнтки прагнуть уникнути протівірусної терапії через побоювання прояву побічної дії препаратів на плід. Діагностика грипу може ускладнюватися тим, що певні клінічні ознаки (наприклад м'язовий біль або задишка), не зумовлені грипом, виникають на фоні вагітності [81, 82].

Озельтамівір

Озельтамівір – це препарат, що гідролізується у печінці до активного метаболіту (карбоксилату





Таблиця 1. Рекомендовані препарати для лікування та профілактики вірусу грипу H1N1 у вагітних

Препарат	Доза	Показання
Занамівір	Лікування: 10 мг/доб інтраназально протягом п'яти днів Профілактика: 10 мг/доб інтраназально протягом 10 днів	Рекомендується для профілактики грипу і за наявності бронхіальної астми (обмежене системне поглинання)
Озельтамівір	Лікування: 75 мг/доб протягом п'яти днів Профілактика: 75 мг/доб протягом 10 днів	Перевага для лікування під час вагітності (наявність системних ефектів)

озельтамівіру) та досягає стійкої концентрації активної речовини у плазмі крові. Період напіврозпаду – близько 6-10 діб [56]. Терапевтична доза для дорослих становить 75 мг два рази на добу протягом п'яти днів. Розпочинати прийом препарату слід протягом 48 год від моменту появи первинних симптомів, щоб вплинути на ранню стадію реплікації вірусу (табл. 1). Для хіміопротекції рекомендовані дози по 75 мг один раз на добу протягом 10 днів після експозиції [20, 23].

Вагітність. У дослідженні з використанням *ex vivo* моделі людської плаценти доведено, що озельтамівір широко метаболізується у плаценті. Трансплацентарна передача метаболіту є неповною, з мінімальним накопиченням у тканинах плода [105]. Спостереження за 61 вагітною, яким призначали цей препарат, показали, що у них було десять абортів (у т.ч. шість медикаментозних), один випадок трисомії 21-ї хромосоми і аненцефалії [96]. Ці результати збігаються з даними Національного центру здоров'я та розвитку дитини (Токіо, Японія) щодо застосування у 90 вагітних терапевтичними дозами озельтамівіру (75 мг два рази на добу протягом п'яти днів) упродовж I триместра вагітності (табл. 2). У цих 90 випадках не виявлено збільшення вад розвитку, частота яких становила 1,1% та відповідала кількості великих вад розвитку у загальній популяції (1-3%).

Лактація. Оскільки невідомо, чи передаються віруси грипу через материнське молоко, та зважаючи на його протиінфекційні властивості у немовлят, продовження грудного вигодовування рекомендується навіть за умов, якщо мати отримує протівірусне лікування грипу H1N1 [20].

Є повідомлення про жінку, яка годувала дитину груддю і отримувала при цьому озельтамівір дозою 75 мг два рази на добу протягом п'яти днів. Максимальна кон-

центрація препарату та його активного метаболіту у молоці становила 38,2 і 39,5 нг/мл (еквівалент 43,4 нг/мл озельтамівіру) відповідно. Автори зазначають, що немовля піддається впливу озельтамівіру при максимальній концентрації його в молоці 81,6 нг/мл (еквівалент відповідає 0,012 мг/кг на день) [55, 97].

Занамівір

Після інгаляції сухого порошку біодоступність препарату становить 10-20% порівняно з 2% при оральному застосуванні. Близько 90% поглиненої дози занамівіру виводиться у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення препарату – у межах 2,5-5,1 год [8]. Терапевтична доза становить 10 мг два рази на добу протягом п'яти днів. Розпочинати лікування слід не пізніше ніж за 48 год від початку виникнення перших симптомів. Для хіміопротекції необхідна доза – 10 мг один раз на добу протягом 10 днів після експозиції [15, 20].

Вагітність. Є дані щодо трьох пацієток, які отримували занамівір. Вагітність в однієї з них закінчилася спонтанним абортom, одна вагітність була припинена та одна жінка народила здорову дитину [47]. Японські вчені надали інформацію про пацієтку, яка приймала занамівір на 4-му тижні вагітності і народила здорове доношене немовля.

Лактація. Пік концентрації занамівіру в сироватці крові після вдихання 10 мг становить від 34 до 96 нг/мл [8]. Як озельтамівір, так і занамівір вважаються сумісними з годуванням грудьми. Продовження грудного вигодовування на фоні прийому цих препаратів навряд чи істотно вплине на немовля. Коригування дози через грудне вигодовування не потрібне. Якщо матері за клінічними даними дозволено контакт та годування грудьми, то лікування озельтамівіром або занамівіром є прийнятним. Терапію необхідно розпочати протягом 48 год від моменту появи первинних симптомів [93].

Таблиця 2. Підсумки вагітностей в Японії після терапевтичного впливу озельтамівіру в I триместрі

Характеристика	Госпіталь Тораномон, n = 65	Інститут з вивчення безпечності застосування ліків під час вагітності, n = 25
Час експозиції, гестаційний вік	1-12	2-10
К-сть спонтанних абортів	1	2
К-сть терапевтичних абортів	0	1
Гестаційний вік при народженні, тиж	35-41	35-42
Вага при народженні, г	2090-3810	2418-3480
К-сть дітей з низькою вагою при народженні	3	4
К-сть дітей з великими вадами	1	0



Для лікування або хіміопротекції вагітних препаратом вибору на час пандемії грипу H1N1 є озельтамівір. Згідно з даними досліджень, він не чинить тератогенного впливу на людей та безпечний для використання під час вагітності. Занамівір також можна призначати, але даних, що свідчать про його безпеку для вагітних, недостатньо [93].

Під час вагітності показано як противірусне лікування, так і симптоматичне. Гіпертермія, як відомо, негативно впливає на плід, що розвивається. Для лікування лихоманки рекомендується ацетамінофен [82, 83]. Застосування ацетилсаліцилової кислоти слід уникати, особливо молодим жінкам, які належать до групи ризику розвитку синдрому Рея. Окрім жарознижувальних препаратів, рекомендується застосовувати фолієву кислоту. Це дасть змогу знизити частоту ускладнень з боку плода, тобто дефектів розвитку нервової трубки [3, 87]. Існують дані, які базуються на одному дослідженні типу випадок-контроль, відносно того, що тератогенні наслідки грипу під час вагітності зумовлені високою температурою тіла, і саме гіпертермія асоціюється з підвищенням частоти дефектів розвитку нервової трубки.

При підозрі на інфікування або після підтвердження грипу варто вжити запобіжних заходів. Таких пацієнток необхідно ізолювати протягом пологів, запропонувати їм користування хірургічними масками або респіраторами з тим, щоб зменшити вплив на новонародженого та медичний персонал [2, 25, 28].

Профілактика грипу H1N1 у вагітних

Противірусна профілактика також показана для вагітних. Препарати озельтамівір (75 мг перорально) і занамівір (10 мг інтраназально) можуть бути використані один раз на добу протягом 10 днів від моменту останнього контакту з інфікованою особою. Занамівір найбільш прийнятний для хіміопротекції через обмеження його системної дії.

На додаток до хіміопротекції рекомендовано такі превентивні заходи для пацієнток із підтвердженим, ймовірним або передбачуваним випадком зараження грипом H1N1:

- ізоляція в закритій кімнаті;
- уникнення громадських зібрань у період інфекції;
- ретельне дотримання правил гігієни й етикету кашлю;
- використання хірургічних масок у сім'ї та в громадських місцях [29, 30, 43, 44].

Аналогічним чином деякі положення стосуються і відвідувачів, а саме:

- обмежувати відвідування, необхідні для догляду за пацієнткою;
- не допускати до вагітної відвідувачів із симптомами грипу;
- користуватися халатами, одноразовими рукавичками, захисними окулярами та хірургічними масками або респіраторами.

Майбутнім матерям необхідно уникати контакту з особою, інфікованою вірусом H1N1, і обов'язково користуватися маскою або респіратором [28-30]. За неможливості дотримання цих умов їм не слід

наближатися до хворого ближче, ніж на 6 кроків, і спілкування має бути якомога коротшим.

Профілактика під час грудного вигодовування

Той факт, що у нашому дослідженні встановлено вісім випадків захворювання на грип жінок у післяпологовому періоді, і деякі з них – з тяжким перебігом і летальним кінцем, свідчить про наявність високого ризику відразу після пологів. Розмаїтість серцево-судинних, дихальних, гормональних та імунологічних змін, що відбуваються під час вагітності, може призвести до підвищення ризику, пов'язаного з грипом, захворюваності і смертності серед жінок [61, 62]. Однак невідомо, скільки часу після пологів ці зміни тривають. Так, імунологічні зміни можуть тривати довше, ніж, наприклад, зменшення об'єму легенів через стиснення маткою. Разом із тим у деяких дослідженнях сезонного грипу не виявили підвищеного ризику у жінок у післяпологовому періоді [72]. На основі цих нових даних нещодавно опубліковано переглянуті керівні принципи. Згідно з ними, рекомендовано якнайшвидший початок противірусної терапії у пацієнток із підозрою чи підтвердженням грипу протягом 2 тиж після пологів [29, 30].

Відповідно до рекомендацій, інфіковані матері після пологів можуть контактувати з новонародженими лише за умов, якщо:

- вони отримували антивірусні препарати протягом 48 год;
- лихоманка повністю зникла, принаймні протягом 24 год пацієнтки не приймали жарознижувальних препаратів;
- керовані кашель і виділення мокротиння [28, 30].

Дотримання цих вимог може зменшити, але не ліквідувати ризик передачі вірусу грипу до дитини. У разі їх невиконання інша особа має дбати про новонародженого в окремій кімнаті. За будь-яких умов мати повинна носити маску, змінювати одяг і дотримуватися суворої гігієни рук та етикету кашлю при контакті з дитиною. Упровадження цих захисних заходів необхідно як у лікарні, так і вдома щонайменше протягом 7 днів після появи симптомів грипу. Важливим є обмеження доступу відвідувачів до матері [30].

Оскільки рівень ризику передачі вірусу грипу H1N1 від матері до плода невідомий, новонароджені повинні розглядатися як потенційно інфіковані, якщо вони народилися в період із 2-го по 7-й день від початку хвороби у матері. Проводити хіміопротекцію у немовлят молодше 3 міс зазвичай не рекомендується.

Після пологів жінки, інфіковані H1N1, можуть годувати груддю, але повинні дотримуватися конкретних керівних принципів профілактики [57]. На відміну від немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, діти, вигодувані штучно, більш уразливі до інфекції та мають вищий ризик госпіталізації з приводу гострих респіраторних інфекцій [28, 30]. Таким чином, усім здоровим жінкам настійно рекомендується годувати малюків груддю. На жаль, рівень ризику передачі вірусу H1N1 з грудним молоком не досліджено. Унаслідок винятково рідкісних випадків віремії та загальної низької



вірогідності того, що вірус буде проникати з грудним молоком, інфіковані матері можуть годувати груддю [29, 30]. За можливості інфікована жінка повинна зіджувати молоко, щоб годування новонародженого здійснював здоровий член сім'ї. Ретельне дотримання гігієни рук та етикету кашлю має важливе значення. Противірусні препарати безпечніші під час годування груддю [29, 30].

Ускладнення

Грип часто призводить до розвитку ускладнень: інфекційно-алергічного міокардиту, перикардиту, отиту, гаймориту, нефриту (часто некротичного), коагулопатій, тромбоемболії легеневої артерії, інфаркту міокарда, інсульту. Проте найбільш частим ускладненням є пневмонія.

Уперше можливість ретельного вивчення ролі бактерій і вірусу при пневмонії виникла під час пандемії 1957-1958 рр. Тоді було встановлено, що близько 25% усіх фатальних пневмоній мали вірусну природу, а у більшості хворих на вторинну бактеріальну пневмонію була визначена також і вірусна інфекція. Пневмонії під час епідемії грипу часто мають тяжкий перебіг [73, 74]. У даний час виділяють три форми пневмоній: первинну вірусну, вірусно-бактеріальну та вторинну бактеріальну [1, 6].

Первинна вірусна пневмонія

Найчастіше первинні грипозні пневмонії виникають у хворих з інтеркурентними серцево-судинними захворюваннями, імунодефіцитом, при ожирінні [65, 90, 99]. Початкові прояви такої пневмонії є типовими для грипу, однак вже протягом 12-36 год у пацієнтів спостерігаються наростання задишки, поява кашлю з мізерною кількістю мокротиння і прожилками крові, іноді з масивним кровохарканням. На момент госпіталізації маніфестують явища дихальної недостатності (тахіпноє, тахікардія, ціаноз). Аускультативно картина змінюється залежно від прогресування захворювання: спочатку вислуховуються крепітація, інспіраторні хрипи, іноді сухі свистячі в нижніх відділах легенів. Згодом хрипи поширюються на всі відділи легенів, дихання стає послабленим, а у термінальній стадії хрипи і дихання практично не вислуховуються на фоні вираженого тахіпноє. Вірусна пневмонія може ускладнюватися гострою нирковою недостатністю та синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Лабораторні дослідження показують лейкоцитоз периферичної крові (до 20 тис/мл) за рахунок підвищення вмісту зрілих нейтрофілів і паличкоядерних форм. У мокротинні основними клітинними елементами є мононуклеари, а ця дисоціація між цитологічним складом мокротиння і периферичної крові свідчить на користь первинної вірусної пневмонії, а не вторинної бактеріальної інфекції [6]. При рентгенографії грудної клітки виявляють двобічні зливні інфільтративні затемнення, що поширюються від коренів легенів і нагадують картину кардіогенного набряку легенів, а також невеликий плевральний або міжчастковий випіт. Під час пандемії 1957-1958 рр. летальність від первинної вірусної пневмонії сягала 80% [73, 74]. При морфологічному дослідженні виявлено: альвеоли заповнені набряковою рідиною, наявні мононуклеарні та ней-

трофільні інфільтрати, які часто супроводжуються інтраальвеолярними геморагіями. Характерною морфологічною ознакою є безклітинні гіалінові мембрани, що вистилають альвеоли.

Сьогодні не існує ефективного лікування первинної грипозної пневмонії. Базисна терапія включає противірусні препарати – інгібітори нейрамінідази (занамівір і озельтамівір) терапевтичними дозами, які доцільно використовувати протягом перших 24-48 год від моменту появи симптомів [67]. Немає переконливих даних щодо ефективності глюкокортикоїдів при первинній вірусній пневмонії.

Вірусно-бактеріальна пневмонія

При такій пневмонії період між виникненням перших респіраторних симптомів та ознаками залучення до процесу паренхіми легенів становить 4-7 діб. Протягом цього часу може спостерігатися навіть деяке поліпшення стану хворого. У більшості випадків виникають продуктивний кашель із гнійним або кров'янистим мокротинням, озноб і плевральний біль. Вираженими ознаками дихальної недостатності зазвичай є тяжке диспноє, тахіпноє, ціаноз.

При проведенні фізикального дослідження виявлено, що у більшості хворих наявні ознаки локальної консолідації, залучається до процесу частка або декілька часток легенів. Рентгенографічна картина легенів являє собою дифузні інфільтративні затемнення, такі як при первинній грипозній пневмонії, або комбінацію дифузних інфільтратів із вогнищами фокальної консолідації [1, 67].

Лабораторно визначено, що кількість лейкоцитів периферичної крові може коливатися від 1 до 30 тис/мл. При нормальному або підвищеному їх числі переважають зрілі та молоді форми полінуклеарів, у той час як лейкопенія супроводжується гранулоцитопенією. Цитологічний склад мокротиння представлений у переважній більшості полінуклеарними лейкоцитами навіть у хворих із різко вираженою лейкопенією периферичної крові.

У половині випадків вірусно-бактеріальна пневмонія спричинена *Staphylococcus aureus*. Це є підставою для призначення антибіотиків, активних щодо стафілокока, хоча навіть при ранній та адекватній антибіотикотерапії летальність сягає 50% [1, 6]. Комбінація вірусно-бактеріальної пневмонії та лейкопенії свідчить на користь стафілококової пневмонії і несприятливого прогнозу. Необхідно негайно призначити антибіотики, активні до пеніцилін-резистентних *S. aureus* – цефалоспоринони, карбапенеми, ванкоміцин.

Вторинна бактеріальна пневмонія

Вторинна бактеріальна пневмонія – найбільш часте ускладнення грипу. У більшості хворих діагноз такої пневмонії може бути встановлений на підставі анамнезу. Зазвичай пацієнт переносить типовий грип, за яким настає період явного поліпшення. Однак приблизно через 14 днів після перших симптомів грипу стан пацієнта швидко погіршується: з'являється друга хвиля лихоманки з ознобом, біль у грудній клітці плеврального характеру, кашель із гнійним мокротинням, може виникати кровохаркання. Приблизно в третині випадків захворювання не має двофазного характеру, і симптоми пневмонії нашаровуються на клінічні прояви грипу.



При фізикальному обстеженні виявляються особливості фокального паренхіматозного процесу, часто з класичними ознаками консолідації, що підтверджується рентгенографічним дослідженням грудної клітки. Забарвлення харкотиння за Грамом дає змогу виявити велику кількість бактерій і поліморфноядерних лейкоцитів. Найбільш частим збудником при цій формі пневмонії є пневмокок, відносно часто виявляють стафілокок (у 15-30% випадків), рідше – *Haemophilus influenzae* і *Streptococcus pyogenes*, ще рідше – грамнегативні бактерії (*Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*) і анаероби (*Bacteroides spp.*) [1, 80]. Основними препаратами для початкової терапії вторинної бактеріальної пневмонії є антибіотики, активні щодо грам-позитивних мікроорганізмів і *H. influenzae* – захищені амінопеніциліни, сучасні макроліди, цефалоспорици.

Симптоматичні засоби для зменшення вираженості кашлю протипоказані, оскільки вони здатні викликати синдром «затоплення легенів».

Висновки

- У вагітних, особливо у III триместрі, ризик захворюваності на сезонний грип вищий, ніж у невагітних і в жінок у післяпологовому періоді.
- Цей клас вірусів не вважається тератогенним у людей.
- Гіпертермія у I триместрі вагітності подвоює ризик розвитку вроджених вад, що диктує необхідність

скорочення тривалості лихоманки за допомогою використання ацетаминофену у поєднанні із фоліевою кислотою.

- Діагностика грипу ускладнюється тим, що певні клінічні ознаки (м'язовий біль, задишка), не зумовлені грипом, виникають на фоні вагітності.
- Вагітні жінки і немовлята піддаються високому ризику розвитку ускладнень, пов'язаних із грипом.
- Запізнілий початок лікування вагітних зумовлений неоперативним їхнім зверненням за медичною допомогою та пізнім призначенням протівірусного лікування, оскільки майбутні матері побоюються побічної дії на плід.
- Супутні захворювання у вагітних, особливо бронхіальна астма, є визнаними чинниками ризику розвитку ускладнень грипу.
- Високий ризик тяжкого перебігу грипу існує у жінок у післяпологовому періоді.
- Існують докази того, що озельтамівір не має тератогенної дії.
- Зважаючи на те, що отримано більше даних про безпеку використання під час вагітності озельтамівіру ніж занамівіру, краще застосовувати озельтамівір; озельтамівір і занамівір вважаються сумісними з грудним вигодовуванням.

Лікування грипозних пневмоній слід проводити диференційовано у залежності від їхнього типу і з урахуванням спектра ймовірних збудників.

Список літератури знаходиться в редакції

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

До уваги лікарів акушерів-гінекологів!

Шановні колеги!

Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація акушерів-гінекологів України
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
Управління охорони здоров'я Тернопільської облдержадміністрації

Запрошують вас взяти участь у науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства», яка відбудеться **8-10 листопада 2010 р.** за адресою: м. Тернопіль, майдан Волі, 1 (адміністративний корпус Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського).

Програма конференції
09.11.10 – пленарні, секційні засідання.
10.11.10 – екскурсія в Почаївську лавру, в замки Тернопілля.

Із питань участі в роботі конференції звертатися за тел.:

- (0352) 52-72-69 – Волошин Володимир Дмитрович, відділ організації наукових форумів;
- (0352) 43-26-97 – Бойчук Алла Володимирівна, д.м.н., професор, завідувачка кафедри акушерства і гінекології ФПО; моб.: 067-302-58-08;
- (0352) 26-32-34 – Бегош Богдан Миколайович, доцент кафедри акушерства і гінекології ФПО; моб.: 067-263-24-65.

Оргкомітет





Макролиды в лечении негоспитальной пневмонии у беременных

М.О. Арефьева, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца
Л.В. Мартынюк, поликлиника № 3 Святошинского района, г. Киев

Инфекционные заболевания во время беременности, родов и в послеродовом периоде представляют угрозу не только для матери, но и для ребенка [1, 2]. Наряду с хромосомными аномалиями и иммунологическими заболеваниями, инфекции на ранних сроках беременности представляют одну из важнейших причин самопроизвольного аборта. Во II и III триместрах беременности инфекционно-воспалительные процессы являются основной причиной преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек и, как результат, обуславливают развитие осложнений у новорожденных [2]. Многие беременные женщины очень настороженно относятся к приему антибиотиков (АБ) из-за потенциально пагубных эффектов этих лекарственных препаратов на плод. Тем не менее именно для защиты ребенка матери не должны отказываться от приема АБ в случае необходимости. Исследования G.G. Briggs (1998) и K. Friese (2002) показали, что женщины более охотно выполняют врачебные назначения по приему АБ до того момента, пока беременность не наступила и не подтверждена клинически.

Терапия АБ во время беременности имеет определенные особенности. В силу сложившихся обстоятельств перед врачом стоит ряд проблем, связанных с необходимостью назначения антибактериальных препаратов в каждом конкретном случае. Первостепенной задачей врача является назначение таких АБ, применение которых во время гестации не должно ставить под угрозу беременность или наносить вред будущему ребенку.

Тем не менее следует учитывать, что исследования по безопасности применения АБ у беременных женщин основаны на исследованиях типа случай-контроль и когортных испытаниях, поскольку проведение плацебо-контролируемых рандомизированных исследований считается неэтичным. Таким образом, из-за существующих в исследованиях различных подходов, методов оценки и интерпретации рисков на сегодняшний день нет единой общепринятой международной классификации лекарственных препаратов согласно степени риска их назначения у беременных и кормящих женщин. Так, существуют классификации лекарственных средств в зависимости от степени риска их отрицательного воздействия на плод при курсовом применении в период беременности и лактации, разработанные такими организациями, как Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA), Австралийский комитет по оценке лекарственных средств (ADEC), а также органами здравоохранения Германии – так называемая германская классификация. Последняя интересна тем, что в ней не просто указан факт присутствия конкретного лекарственного средства в грудном молоке (как, например, в классификациях FDA и ADEC), а сразу даны четкие указания: либо ограничить прием данного препарата при кормлении грудью, либо вообще не назначать [3, 4, 5].

В опубликованном в 2010 г. обзоре I. Mylonas представлены последние данные касательно существующих показаний и противопоказаний к применению АБ во время беременности [6]. На сегодняшний

Таблица 1. АБ, разрешенные к приему во время беременности [6]

Группа АБ	Комментарии	Рекомендации
Пенициллины и цефалоспорины	Отсутствие признаков повреждающего действия на плод. Хорошо проникают через плацентарный барьер. При определенных обстоятельствах может возникнуть необходимость повышения дозы для достижения желаемого лечебного эффекта	Пенициллины и цефалоспорины являются АБ первой линии во время беременности. Приоритетными должны быть цефалоспорины
Макролиды	На сегодняшний день нет данных касательно вредного влияния этих препаратов на организм плода или матери. Применение новых производных эритромицина, таких как азитромицин, кларитромицин и рокситромицин, следует оценивать с осторожностью из-за отсутствия достаточного количества адекватных клинических данных	Макролиды могут быть применимы во время беременности при наличии соответствующего спектра возбудителей инфекции или в случаях аллергии на пенициллин. Эритромицина эстолат не следует назначать во II и III триместрах из-за его гепатотоксичности. Спирамицин является препаратом выбора для лечения токсоплазмоза в I триместре беременности



день существуют несколько классов АБ, которые одобрены и рекомендованы для использования во время беременности (табл. 1), перечень АБ, имеющих ограничения при назначении (табл. 2), а также группы АБ, противопоказанных во время беременности и при кормлении грудью. Учитывая важность доказанных преимуществ грудного вскармливания, в большинстве стран мира не практикуется отлучение ребенка от груди на время приема матерью АБ.

Во время беременности противопоказано применение АБ тетрациклинового ряда, фторхинолонов и стрептомицина; прием рифампицина для лечения туберкулеза противопоказан в течение I триместра [6].

Наиболее частые состояния у беременных и кормящих женщин, требующие проведения антибиотикотерапии, таковы: послеродовой эндометрит, цервицит, вульвит, кольпит, мастит, послеродовой сепсис, раневая инфекция, цистит и пиелонефрит, преждевременный

Таблица 2. АБ, применение которых ограничено во время беременности [6]

Группа АБ	Комментарии	Рекомендации
Аминогликозиды	В настоящее время отсутствуют данные о тератогенных эффектах данной группы АБ. Существуют доказательства избирательного поглощения АБ группы аминогликозидов почками плода, что приводит к повреждению незрелых нефронов Хотя отрицательное влияние в отношении п. vestibulo-cochlearis было доказано только для стрептомицина, это осложнение не может быть полностью исключено при приеме других аминогликозидов. Все АБ группы аминогликозидов следует рассматривать как потенциально нефро- и ототоксические	Назначение этой группы АБ рекомендуется только по жизненным показаниям. Гентамицин в настоящее время рассматривается в качестве самого безопасного препарата данной группы на основании обширного и многолетнего опыта его использования у беременных. В то же время терапевтические концентрации гентамицина в крови матери не отождествляются с безопасностью для плода
Метронидазол	Эксперименты на животных позволили предположить наличие мутагенных и канцерогенных эффектов препарата. В то же время нет данных о наличии эмбриотоксических или тератогенных эффектов при применении метронидазола у беременных. Препарат показан для лечения инфекций, вызванных трихомонадами или анаэробной флорой	Метронидазол может быть использован в период беременности при наличии соответствующих показаний. Не рекомендуется его применение в течение I триместра беременности
Клиндамицин	На сегодняшний день отсутствуют данные относительно негативного влияния препарата на плод. Вследствие возможных неблагоприятных эффектов на организм матери (диарея, псевдомембранозный колит) этот АБ следует использовать только для лечения анаэробных инфекций	Клиндамицин и линкомицин необходимо применять только в случае, если АБ группы пенициллинов, цефалоспоринов и макролидов не эффективны, т.е. для инфекций, вызванных <i>Bacteroides fragilis</i> и другими анаэробными бактериями. Рутинное применение клиндамицина после стоматологических процедур не показано. Использование клиндамицина или линкомицина не является показанием к прерыванию беременности или проведению дополнительной диагностики состояния плода
Сульфонамиды, триметоприм и ко-тримоксазол	Назначение какого-либо АБ (сульфаметоксазола) из этой группы коротким курсом незадолго до рождения может привести к развитию ядерной желтухи у новорожденного. Механизм действия АБ данной группы не исключает их повреждающее воздействие на плод в первые месяцы беременности. В экспериментах на животных наблюдались тератогенные эффекты. Отсутствуют данные об эмбрио- или фетотоксическом влиянии триметоприма	Сульфаниламиды, триметоприм и ко-тримоксазол относятся к АБ второй линии в течение всей беременности
Ванкомицин и тейкопланин*	На сегодняшний день нет данных о повреждающем действии на плод	Использовать только по строго ограниченному показанию

* В отношении ванкомицина при беременности у Л.С. Страчунского и соавт. (2002) имеются следующие указания: запрещено применение в I триместре, в остальных – с осторожностью; тейкопланин – запрещен.



разрыв плодных оболочек, профилактика преждевременных родов, трихомониаз, хориоамнионит, сифилис, токсоплазмоз (первичная инфекция) и пневмония (Mylonas I., 2010).

Следует отметить, что ведение беременных и кормящих женщин с воспалением легких до сих пор остается одной из самых актуальных и до конца не решенных задач. В Украине распространенность этого заболевания в период беременности составляет 0,78-2,7 случая на 1000 родов независимо от срока гестации [7]. Хотя состояние беременности само по себе не повышает риск возникновения заболевания, пневмония на фоне беременности чревата развитием акушерско-гинекологических осложнений: преждевременных родов (44%), рождения недоношенного ребенка (22%), гипотрофии новорожденного (33%) (Охотникова Е.Н., Багрий А.Э., 2008). Это объясняется тем, что в период беременности женщина «дышит за двоих». И несмотря на включение компенсаторно-приспособительных реакций кардио-респираторной системы, даже незначительное снижение оксигенации и выведения CO_2 из крови на фоне воспалительного процесса в альвеолах может сопровождаться гипоксией плода. Согласно данным P.S. Ramsey и K.D. Ramin (2001), с началом применения АБ смертность от пневмонии снизилась с 30 до 3-4%. Вместе с тем воспаление легких по-прежнему остается одной из важнейших причин материнской смертности. Для пневмонии у беременных так же, как и у общего населения, характерна сезонность заболевания. Чаще пневмония возникает в холодное время года, провоцирующим фактором является переохлаждение. Определенная роль в развитии пневмонии принадлежит вирусам гриппа А, В, С, парагриппа, аденовирусу, респираторно-синцитиальным вирусам и коронаровирусам. Кроме того, существует мнение, что вирусы являются кондукторами в присоединении бактериальной и микоплазменной флоры [8].

Наиболее часто возбудителями негоспитальной пневмонии (НП) являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, атипичные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila*), а также респираторные вирусы. Кроме того, в последние десятилетия возросла этиопатогенетическая роль микробных ассоциаций. Несмотря на то, что в период гестации не отмечено снижения параметров жизненной емкости легких, их податливости и диффузионной способности, пневмония у беременных протекает более тяжело (Перцева Т.А., 2008). Это объясняется следующими анатомо-физиологическими особенностями, в большей степени выраженными после 28 нед гестации: снижением дыхательной поверхности легких; высоким стоянием диафрагмы, которое ограничивает экскурсию легких; увеличением поперечного размера и окружности грудной клетки; снижением минутной вентиляции легких, резервного объема выдоха, потребления кислорода; дополнительной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему. Воспаление легких не является противопоказанием для пролонгации беременности. Однако с учетом вышеизложенных особенностей течения этого заболевания все беременные с таким диагнозом нуждаются в госпитализации.

Учитывая риск и возможность негативного эмбрио- и фетотоксического влияния данной патологии, не менее важным является своевременное проведение адекватной и эффективной терапии.

Согласно современным руководствам по лечению внебольничной пневмонии, в т.ч. Национальному консенсусу, утвержденному Приказом МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128, препаратами первой линии у больных первой клинической группы (лица молодого возраста, отсутствие сопутствующей патологии и вредных привычек, легкое течение заболевания), наряду с амоксицилином, являются макролиды [9]. В случае нетяжелого течения бактериальной пневмонии, сопровождающейся отделением гнойной мокроты, болью в грудной клетке, необходимо отдавать предпочтение препаратам аминопенициллина (амоксицилину) [10, 11]. Если же заболевание начинается с продромального периода (сухой кашель, мышечная боль, насморк, умеренная лихорадка), характеризуется менее выраженными аускультативными данными, чем при типичной пневмонии, несоответствием их рентгенологической картине, нормальным уровнем лейкоцитов в крови, следует предположить пневмонию, обусловленную внутриклеточными возбудителями. В этой ситуации наиболее целесообразным будет назначение АБ макролидного ряда (азитромицина, спирамицина). При тяжелом течении или наличии факторов риска (алкоголизм, сахарный диабет, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь) препаратами выбора являются защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулановая кислота) или цефалоспорины 3-го поколения (цефтриаксон) (Чилова Р.Я. и соавт., 2005; Чучалин А.Г. и соавт., 2006).

Доказанная многолетним опытом безопасность применения АБ группы пенициллинов и цефалоспоринов позволила отнести их к препаратам первой линии терапии у беременных и кормящих женщин. Вместе с тем постоянно растущая резистентность патогенных микроорганизмов к относительно безопасным и длительно применяющимся АБ, а также увеличение доли атипичных возбудителей в этиологии НП (по данным А.И. Синопальникова, 2003 и de Roux, 2007, около четверти случаев всех заболеваний) обуславливают необходимость пересмотра существующих стандартов лечения.

Неоспоримое преимущество бактерицидного действия β -лактамов АБ, сопровождающееся практически неизбежным развитием дисбактериоза желудочно-кишечного и вагинального биотопов, заставляет совершенно по-другому взглянуть на макролидные АБ, изначально отнесенные к бактериостатикам. Синтез новых препаратов данной группы в середине 70-80-х годов прошлого столетия, обладающих дополнительными «неантибиотическими» свойствами, позволил многим клиницистам значительно пересмотреть свое отношение к макролидам. Прежде всего следует отметить характерный для макролидов широкий спектр антибактериальной активности. Традиционно принято считать, что назначение АБ макролидного ряда целесообразно в случае подозрения на пневмонию, вызванную атипичными возбудителями. Однако эти антибактериальные препараты активны в отношении



не только внутриклеточных микроорганизмов (*Chl. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*), но и других клинически значимых респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и др.), лишь незначительно уступая при этом по активности β-лактамам. При этом макролиды не угнетают иммунитет, усиливают эндогенную продукцию кортикостероидов, оказывают противовоспалительное действие, обладают выраженным постантибиотическим эффектом, накапливаются в высоких концентрациях в инфицированных тканях и секрете бронхиальных желез.

В настоящее время группа макролидов насчитывает более десяти различных АБ. Все они имеют определенное структурное сходство с эритромицином. В зависимости от числа атомов углерода в лактоновом кольце АБ группы макролидов подразделяются на 14-членные (эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, кларитромицин), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин). Антимикробное действие макролидов обусловлено нарушением синтеза белка на этапе трансляции в клетках чувствительных микроорганизмов. Характер антимикробного действия макролидов обычно является бактериостатическим. Тем не менее в определенной степени он зависит от концентрации АБ в очаге инфекции, вида микроорганизма, фазы его развития и степени микробной обсемененности. В высоких концентрациях (в 2-4 раза превышающих МПК) и особенно в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, макролиды могут оказывать бактерицидное действие (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 2002). Подобным образом они действуют на β-гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, менингококк, возбудителей коклюша и дифтерии. В то же время против золотистого стафилококка макролиды в большинстве случаев проявляют бактериостатическое действие.

Многим макролидам присущ постантибиотический эффект, под которым подразумевается персистирующее ингибирование жизнедеятельности бактерий после их кратковременного контакта с антибактериальным препаратом. В основе эффекта лежат необратимые изменения в рибосомах микроорганизма, следствием чего является стойкий блок транслокации. За счет этого общее антибактериальное действие препарата усиливается и пролонгируется, сохраняясь в течение срока, необходимого для ресинтеза новых функциональных белков микробной клетки [12]. Наиболее отчетливый постантибиотический эффект (причем более длительный, чем у бензилпенициллина) макролиды проявляют против *S. pneumoniae*. Кроме того, эритромицин и спирамицин обладают подобным эффектом против *Staphylococcus aureus*, а кларитромицин, рокситромицин и азитромицин – против *Staphylococcus pyogenes* и *H. influenzae* (Bergogne-Berezin E., 1996).

Естественно при выборе конкретного макролидного АБ для лечения НП врач, кроме спектра антимикробной активности, выраженности иммуномодулирующего, противовоспалительного действия, в первую очередь ориентируется на существующие риски его использования при беременности и кормлении. Важным также

является спектр и выраженность возможных побочных реакций при лечении данным препаратом, особенно в отношении возможного развития дисбактериоза. На сегодняшний день к макролидам, применение которых разрешено у беременных, относятся: эритромицин, спирамицин, джозамицин и азитромицин. Следует отметить, что, по данным многих авторов, применение эритромицина для лечения инфекций респираторного тракта уже рассматривается в качестве исторического аспекта ввиду сформировавшейся у многих патогенов резистентности к данному препарату. В то же время спирамицин является первым из макролидных антибиотиков, примененным для лечения токсоплазмоза у беременных (Desmots G. et al., 1974). Его преимуществом в этом плане перед другими макролидами является то, что достоверно установлена его безопасность при назначении беременным – он не оказывает отрицательного влияния на плод. Назначение его внутрь в дозе 2-3 г/сут в виде двух-трехнедельных курсов с двухнедельным интервалом значительно снижает риск внутриутробной инфекции.

По мнению ряда авторов, для беременных с НП, отнесенных к первой клинической группе, препаратом выбора для стартовой терапии является спирамицин (Ровамицин®) (Медведь В.И., 2008; Перцева Т.А., 2008). В спектр антимикробного действия спирамицина входит большинство видов *Streptococcus* (групп А, В, С, F), включая пневмококки, а также метициллин-чувствительные *Staphylococcus*, *Branhamella catarrhalis*, *Moraxella spp.*, что делает его актуальным в лечении инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Ровамицин® также достаточно активен в отношении таких внутриклеточных микроорганизмов, как *Legionella spp.*, *Chl. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, и это имеет немаловажное значение в отношении острых и хронических воспалительных заболеваний мочеполовой сферы. Спирамицин активен и в отношении некоторых грамотрицательных бактерий, таких как *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.*, *Helicobacter pylori*. К нему чувствительны возбудители таких заболеваний, как коклюш, дифтерия, а также атипичные микобактерии туберкулеза. По сравнению с эритромицином и азитромицином, также разрешенными к приему во время беременности, именно у препарата Ровамицин® отмечена самая высокая среди макролидов концентрация в легочной ткани (Bergogne-Berezin E., 1988).

Интересен так называемый «парадокс спирамицина», который заключается в следующем. Как показали многие экспериментальные и клинические исследования, этот препарат эффективен при многих заболеваниях, вызванных патогенами, которые *in vitro* проявляют умеренную или низкую чувствительность к данному АБ. Высокая эффективность спирамицина *in vivo* связана с несколькими факторами, которые подробно описаны в монографии Л.С. Страчунского и С.Н. Козлова [13]. Наряду с тем, что спирамицин создает высокие и длительно сохраняющиеся концентрации в тканях, он в больших количествах накапливается внутри клеток. Это обеспечивает бактерицидный эффект



в отношении внутриклеточных возбудителей. Депо- нируясь в макрофагах и нейтрофилах, спирамицин, с одной стороны, целенаправленно транспортируется в очаги воспаления, а с другой – усиливает фагоцитар- ную активность, например против *S. pyogenes*, *S. aureus* и *Enterococcus faecalis* и других микроорганизмов. «Об- легчение» действия фагоцитарных клеток обусловлено изменениями поверхности бактериальных клеток под влиянием спирамицина. Установлено также, что спира- мицин благоприятно влияет на хемотаксис фагоцитов и усиливает киллинг. Таким образом, отмечается синер- гизм между бактерицидным действием фагоцитарных клеток и антибактериальным эффектом спирамицина.

Кроме выраженного постантибиотического эффекта, спирамицину присущ постантибиотический суб-МПК эффект. В результате длительного влияния субингиби- рующих концентраций АБ может снижаться вирулент- ность некоторых микроорганизмов (отдельные штаммы стрептококков и стафилококков утрачивают свои адге- зивные свойства). Имеются данные об иммуномодули- рующем эффекте спирамицина, основанном на спо- собности АБ тормозить образование интерлейкина-2, гиперпродукция которого может играть определенную роль в аутоиммунном поражении тканей. В присут- ствии сыворотки крови антибактериальная активность данного препарата повышается в 2-4 раза.

Еще одним из важнейших свойств спирамици- на является отсутствие активности в отношении *Enterobacteriaceae spp.*, вследствие чего его прием прак- тически не вызывает явлений дисбактериоза (Itoh, 1984; Pilot, Zara, 1987; Quin, 1988). Кроме того, у спирамици- на доказаны отсутствие сродства к мотилину, стимули- рующего влияния на моторику желудочно-кишечного тракта, и, следовательно, низкая вероятность развития диспептических проявлений. Также необходимо отме- тить, что прием данного препарата ассоциирован с ми- нимальным риском развития аллергических реакций.

По мнению В.И. Медведя (2008), назначение макро- лидных антибиотиков, и в первую очередь препарата Ровамицин®, обоснованно и при проведении ком- бинированной антибиотикотерапии внебольничной пневмонии у беременных с тяжелым течением этого заболевания и сопутствующей патологией. Наличие пероральной и инъекционной форм делает возмож- ным использование данного препарата в режиме сту- пенчатой терапии, когда по мере улучшения состояния пациентки осуществляется переход с парентерального на пероральное его введение. При проведении ком- бинированной терапии клиницисту важно знать, что препарат Ровамицин® имеет наименьший уровень ле- карственного взаимодействия среди макролидов, по- скольку по степени выраженности угнетения синтеза цитохрома P₄₅₀ в печени эти АБ распределены в сле- дующем порядке: кларитромицин > эритромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин (Стра- чунский Л.С., Белоусов Ю.Б. и соавт., 2002).

Следует отметить, что спирамицин в высоких кон- центрациях проникает в грудное молоко, поэтому кормление грудью на время приема этого препарата рекомендуется прекратить.

Несмотря на то, что спирамицин используется в кли- нике уже более 40 лет, на сегодняшний день большин- ство штаммов патогенных микроорганизмов, играющих ведущую роль в этиологии НП у беременных, сохраня- ют чувствительность к нему. При этом особые свойства препарата Ровамицин® (высокие и длительно сохраня- ющиеся тканевые и внутриклеточные концентрации, наиболее выраженный постантибиотический эффект среди макролидов, иммуномодулирующая активность, низкая связываемость с белками крови, невысокий риск развития резистентности микроорганизмов) обе- спечивают надежный клинический эффект.

В заключение следует отметить, что даже при нали- чии высокоэффективных и относительно безопасных АБ первоочередной задачей беременной женщины остается профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта, поскольку имен- но она несет ответственность за свое здоровье и за бла- гополучное состояние будущего ребенка.

Литература

1. Mylonas I., Friese K. Infektionen in der Gynakologien und Geburtshilfe // Elsevier Verlag/Urban & Fischer. – Munchen, 2009.
2. Friese K., Morike K., Neumann G., Windorfer A. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit: ein leitfaden fur arzte und apotheker wissenschaftliche verlagsgesellschaft mbH. – Stuttgart, 2009.
3. Bertsche T., Haas M., Oberwittler H., Haefeli W.E., Wal- ter-Sack I. Drugs during pregnancy and breastfeeding: new risk categories – antibiotics as a model // Dtsch Med Wochenschr. – 2006. – № 131. – P. 1016-1022.
4. Nahum G.G., Uhl K., Kennedy D.L. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks // Obstet Gynecol. – 2006. – № 107. – P. 1120-1138.
5. Haas A., Maschmeyer G. Antibiotic therapy in pregnancy // Dtsch Med Wochenschr. – 2008. – № 133. – P. 511-515.
6. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration // Arch Gynecol Obstet. – 2010.
7. Охотникова Е.Н., Багрий А.Э. Антибактериальная те- рапия у детей и беременных: безопасность прежде всего // Здоров'я України. – 2008. – № 8 – С. 46-47.
8. Дворецкий Л.И. Пневмонии. Диагностика, лечение, геронтологические аспекты // РМЖ – 1996. – № 4(11). – С. 684-94.
9. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації). Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затверджен- ня клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «пульмонологія». – К.: Велес, 2007. – С. 105-146.
10. Перцева Т.О. Вагітність і пневмонія: сучасний погляд на проблему // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 5(2).
11. Перцева Т.А. Инфекции нижних дыхательных путей: когда и почему выбираем макролиды. // Здоровье Украи- ны. – 2009. – С. 15-16.
12. Craig W.A., Gudmundson S. Postantibiotic effect. // Antibiotics in Laboratory Medicine. Lorian V. (Ed.) Baltimore etc. – 1996. – P. 403-431.
13. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в совре- менной клинической практике. – Смоленск: Русич, 1998.



Беременность и туберкулез

С.В. Зайков, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова



Туберкулез сегодня продолжает оставаться актуальной медико-социальной проблемой не только для Украины, но и для других стран мира. Согласно данным мировой статистики, ежегодно туберкулезом заболевают не менее 8-10 млн человек и 2-3 млн – умирают. По прогнозам ВОЗ, если эпидемию не взять под контроль, то в период от 2000 до 2020 г. почти 1 млрд людей будут инфицированы, 200 млн заболеют и 35 млн погибнут от туберкулеза. К сожалению, проблема своевременной и достоверной диагностики этого заболевания приобрела в Украине особую актуальность, поскольку в нашей стране с 1995 г. официально зарегистрирована и продолжается эпидемия туберкулеза. В наибольшей степени это касается именно туберкулеза легких (ТБЛ), удельный вес которого в структуре заболеваемости составляет 85-90%. Кроме того, больные с такой локализацией туберкулезного процесса являются основным источником микобактерий туберкулеза (МБТ) и занимают главенствующую позицию в дальнейшем распространении заболевания. Так, только один больной деструктивным ТБЛ за сутки выделяет с мокротой от 15 млн до 7 млрд МБТ и за время болезни инфицирует около 10-15 человек, из которых около 10% в дальнейшем могут заболеть туберкулезом. Среди женского населения туберкулез является наиболее частой причиной смерти от инфекционных заболеваний. Так, в мире от туберкулеза ежегодно погибает более 1 млн женщин, значительная часть которых находится в репродуктивном возрасте. Сочетание заболевания с беременностью ставит перед врачами различных специальностей целый ряд проблем. С одной стороны, это влияние беременности, родов и послеродового периода, лактации на развитие и течение туберкулеза, а с другой – влияние этого заболевания на течение беременности и родов, здоровье новорожденных и родильниц.

Влияние туберкулеза на беременность и беременности на туберкулез

Вопрос о взаимосвязи туберкулеза и беременности издавна привлекал внимание клиницистов. Однако в последние годы в связи с глобальным ростом числа больных туберкулезом и повышением заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста данная проблема

приобрела еще большую актуальность. Взгляды на влияние туберкулеза на беременность и беременности на туберкулез за последние 100-150 лет претерпели существенную трансформацию. Так, в доантибактериальном периоде господствующей была мысль об однозначно негативном влиянии беременности на клиническое течение туберкулеза, основанная на результатах публикаций Grisolle (1850) и Maragliano (1899). Эти авторы наблюдали на фоне беременности бурное прогрессирование туберкулеза и высокую смертность беременных от этого заболевания. Они связывали подобную ситуацию с эндокринной перестройкой организма, повышением нагрузки на сердечно-сосудистую, дыхательную и выделительную системы материнского организма.

В последующие годы наметился более дифференцированный подход к оценке возможного влияния беременности на течение туберкулеза. Наибольшая опасность его возникновения или обострения наблюдается в начале беременности (на 2-м месяце), в середине (на 5-м месяце), в последние недели перед родами и в первые 6 мес после них. Развитию туберкулеза у беременных способствуют значительные функциональные изменения многих органов и систем: эндокринной, иммунной, нервной, сердечно-сосудистой, выделительной. Кроме того, построение костной системы плода требует повышенного расхода кальция будущей матерью. В ее организме происходит деминерализация, способная привести к размягчению старых туберкулезных изменений (очагов Гона в легочной ткани или кальцинатов в лимфатических узлах) и активации латентного туберкулезного процесса. Повышенную чувствительность к туберкулезу также связывают с изменениями в организме женщины, которые направлены на защиту плода. Так, уже с первых дней зачатия зигота продуцирует первичный белок беременности, который совместно с α -фетопротеином, выделяемым системой зародыш-плацента, а также с другими эндокринными сдвигами способствуют угнетению клеточного иммунитета. При этом особенно неблагоприятны первые 3 мес беременности, так как на них приходится треть случаев обострения туберкулеза, встречающихся в период гестации, родов и вскармливания. В этот же период затруднена и диагностика заболевания, поскольку симптомы заболевания могут маскироваться под проявления раннего гестоза.



Однако для пациентки с активным туберкулезом особенно критическими являются роды и послеродовой период. Именно в послеродовом периоде существует риск развития рецидива туберкулеза и ухудшения его клинического течения. Этому способствуют транзиторный иммунодефицит, анемия и лактация, при которой организм женщины ежедневно теряет жиры, белки, углеводы, витамины и микроэлементы. Так, две трети всех случаев обострения туберкулеза, встречающихся во время беременности, родов и вскармливания, приходится на первое полугодие после родов. Травма во время родов, так называемая абдоминальная декомпрессия вследствие опущения диафрагмы, которая может привести к аспирации казеозных масс при туберкулезном воспалении в здоровые отделы легких, кровопотеря, очередная эндокринная перестройка, лактация, эмоциональный стресс и уход за ребенком – все это является факторами риска ухудшения течения туберкулеза и его генерализации. При отсутствии соответствующего лечения вялотекущий туберкулезный процесс в этом периоде может обостряться, а наличие локальных изменений – привести к развитию генерализованного поражения различных органов и систем с выраженными явлениями интоксикации.

В литературе также описаны случаи стабилизации и даже обратного развития туберкулезного процесса в периоде беременности. Так, во второй половине гестации организм женщины приспосабливается к изменениям, вызванным этим физиологическим процессом. В этом случае беременность, возникшая у болеющей туберкулезом женщины, может и благоприятно повлиять на течение заболевания. В последние недели беременности больная может чувствовать себя даже лучше, чем до беременности. Однако такое благополучие может быть мнимым, поскольку даже серьезные обострения туберкулеза во второй половине беременности могут носить характер «холодной» вспышки этого заболевания и протекать без температурной реакции и выраженной интоксикации даже при распространенном поражении органов и систем. Это может быть объяснено тем, что гормональный фон у беременной имеет анаболическую направленность, увеличивается тело матки, диафрагма стоит высоко, уменьшается ее экскурсия и эластическое натяжение легких, что создает условия для улучшения самочувствия пациентки. Последнее резко ухудшается после родов вследствие дополнительной физической нагрузки, абдоминальной декомпрессии в результате резкого опускания диафрагмы, кровопотери, изменений гормонального и иммунного статусов.

Фактором риска, способствующим развитию или обострению туберкулеза у матери, является также кормление грудью, поскольку в период лактации в материнском организме происходит дополнительный расход белков, жиров, витаминов и микроэлементов. В таких ситуациях особенно отрицательное значение для женщин, страдающих туберкулезом, имеют частые повторные беременности с последующим длительным грудным вскармливанием новорожденных, что дополнительно ослабляет материнский организм и может привести к обострению заболевания. В связи с этим необходимо, чтобы промежуток между родами и последующей беременностью у больных туберкулезом был не менее 3 лет.

В целом же можно констатировать, что негативное влияние беременности на туберкулез в основном выражено при наличии у женщин активных и особенно запущенных форм заболевания. При неактивном туберкулезном процессе ухудшение течения заболевания во время беременности возникает крайне редко.

Рассматривая взаимосвязь беременности и туберкулеза, нельзя обойти вниманием вопрос о врожденном туберкулезе. Эта проблема волнует клиницистов давно, поскольку еще со времен Гиппократов бытовало мнение, что туберкулез является наследственным заболеванием. Врожденный туберкулез может возникать в результате гематогенной диссеминации МБТ из инфицированной плаценты через вену пуповины или аспирации плодом амниотической жидкости с последующим образованием первичного абдоминального аффекта. В качестве главной мишени гематогенной диссеминации через эмбриональное кровообращение может быть печень, реже – легкие. Трансплацентарный путь заражения плода МБТ является хотя и редким, но доказанным фактом. Так, в литературе описаны случаи, когда у новорожденных обнаруживали МБТ в лимфатических узлах пуповины, что указывало на вену пуповины как на путь передачи туберкулезной инфекции. МБТ также могут быть выявлены в образцах плаценты и тканях от мертворожденных младенцев. Во всех этих случаях беременные были больны активным туберкулезом.

Клиника врожденного туберкулеза нетипична. Часто новорожденные погибают в первые же дни жизни на фоне внезапного цианоза или на фоне кажущегося здоровья через 5-10 дней теряют в массе тела. У них повышается температура, появляется обтурационная желтуха в результате сдавления желчевыводящих путей мезентериальными лимфоузлами, а в случае поражения легких возникают симптомы тяжелой пневмонии с развитием дыхательной недостаточности. При врожденном туберкулезе также часто наблюдаются гепатоспленомегалия, расстройства дыхания, повышение температуры тела, лимфоаденопатия. Подтверждением наличия врожденного туберкулеза у новорожденных может быть обнаружение МБТ в желудочном содержимом или трахеальном аспирате, при гистологическом исследовании биоптата печени. Туберкулиновые пробы в этом случае обычно отрицательны. Если новорожденный заболел туберкулезом при рождении или у него подозревают врожденный туберкулез, то ему назначают полномасштабную антимикобактериальную терапию.

Если же внутриутробного заражения плода не происходит, то больная ТБЛ даже с бактериовыделением вполне может родить здорового ребенка. В этой ситуации инфицирование МБТ новорожденного может произойти воздушно-капельным или контактным путем при грудном вскармливании.

Особенности клинического течения туберкулеза у беременных

Клинические проявления туберкулеза у беременных могут быть разнообразными, что нередко затрудняет диагностику заболевания. В значительной мере они зависят от своевременности диагностики туберкулеза и



наличия различных факторов риска его развития: сопутствующие заболевания, алкоголизм, наркомания, контакт с больными туберкулезом, миграция, неудовлетворительные условия жизни, питания и пр. В таких случаях у беременных и родильниц чаще, чем у небеременных, отмечаются различные осложнения туберкулеза: экссудативный плеврит, туберкулез гортани, трахеи, бронхов, внутригрудных лимфатических узлов. В первые месяцы беременности туберкулез, как правило, имеет такие же клинические проявления, как и у небеременных. При этом клиника заболевания часто наслаивается на похожие симптомы раннего гестоза (слабость, снижение аппетита, потливость, субфебрилитет и др.), что может быть основной причиной поздней диагностики болезни. В связи с этим при малейшем подозрении на туберкулез, независимо от сроков беременности, пациентке следует немедленно провести рентгенологическое обследование органов грудной клетки с защитой живота.

Во второй половине беременности организм, как указывалось выше, уже приспособился к новым условиям, поэтому туберкулез часто протекает малосимптомно даже при распространенных инфильтративных и диссеминированных деструктивных процессах в легких. Состояние женщины улучшается, нормализуется температура тела, ускоряется рубцевание полостей распада в легких. Однако возможно и прогрессирование туберкулеза, с развитием множественных полостей распада, очагового обсеменения легочной ткани, образованием дополнительных инфильтратов в легких. Во второй половине беременности чаще, чем в первой, могут развиваться такие тяжелейшие формы заболевания, как туберкулезный менингит и милиарный туберкулез. В этой ситуации для врача важен тщательный анализ состояния пациентки, проведение бактериологического исследования мокроты, при необходимости – рентгенографии органов грудной клетки с экранированием живота. Однако нередко клинические проявления туберкулеза не столько зависят от периода беременности, сколько от своевременной диагностики патологического процесса.

Обострения специфического процесса в послеродовом периоде, как правило, сопровождаются еще более выраженной клинической симптоматикой и быстрым прогрессированием патологии. При этом особенно опасен туберкулез, который впервые возникает после родов. Установлено, что туберкулез, развившийся до одного года после родов, чаще сопровождается деструктивными изменениями в легких и выраженными клиническими симптомами в сравнении с процессом, который возник в более поздние сроки или во время беременности.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что во время беременности туберкулез развивается преимущественно малосимптомно, и часто его выявляют лишь после родов при флюорографическом обследовании органов грудной клетки. В связи с этим при выписке из родильного дома роженице и всем членам ее семьи обязательно следует пройти флюорографическое обследование органов грудной клетки.

Внелегочные формы туберкулеза диагностировать у беременных значительно сложнее, чем ТБЛ. Особенно затруднена диагностика во время беременности тубер-

кулеза почек, который чаще расценивается как пиелонефрит беременных. К сожалению, уродинамические расстройства во время беременности способствуют развитию и прогрессированию туберкулеза почек и мочевыводящих путей. Поэтому при подозрении на патологию мочевыделительной системы (появление лейкоцитурии, протеинурии, эритроцитурии) необходимо тщательное урологическое и бактериологическое обследование пациенток. Также неоднозначна ситуация и с костно-суставным туберкулезом. Так, беременность и роды в одних случаях способствуют прогрессированию костно-суставного туберкулеза с последующей генерализацией процесса, а в других – не влияют на его течение. Наиболее серьезным становится прогноз при свежем нелеченом заболевании, при котором во время беременности может наступить генерализация процесса. Очень опасными для беременных и родильниц являются генерализованные формы туберкулеза, особенно сопровождающиеся поражением ЦНС. Клинические проявления туберкулезного менингита у беременных и состав ликвора отвечают классическим проявлениям этого заболевания, однако начальные симптомы (тошнота, рвота, головная боль) порой расцениваются как гестоз. При этом генерализованный милиарный туберкулез и туберкулезный менингит чаще развиваются во второй половине беременности или в послеродовом периоде, и прогноз их крайне серьезный. Также часто неблагоприятно протекают в период беременности первичные формы заболевания (включая экссудативный плеврит) и туберкулез женских половых органов.

Диагностика туберкулеза при беременности

Своевременная диагностика туберкулеза у беременных является важной задачей для фтизиатров и акушеров-гинекологов, поскольку сразу же возникает необходимость решения ряда важнейших вопросов: о сохранении или прерывании беременности; тактике лечения беременной, ведения родов и послеродового периода, грудного вскармливания; профилактике туберкулеза у новорожденного и пр. Диагностика туберкулеза в период беременности должна включать тщательный сбор жалоб – слабость, потливость, снижение аппетита, отсутствие увеличения или даже уменьшение массы тела, длительное периодическое повышение температуры до субфебрильной в вечернее время, раздражительность, частая смена настроения и др. Необходимо изучить анамнез болезни и жизни (туберкулез в прошлом, контакт с больными туберкулезом, динамику развития симптомов, факторы риска и пр.). Кроме того, следует провести физикальное обследование, многократное микробиологическое (микроскопическое и культуральное) исследование мокроты и другого возможного биологического материала (промывные воды бронхов, моча, спинномозговой ликвор, плевральный экссудат). Вместе с тем нужно отметить, что нередко у беременных с ТБЛ кашель носит непродуктивный характер, а туберкулезный процесс имеет нетипичную локализацию. Рентгенологическое обследование должно быть обоснованным и крайне щадящим. При беременности нельзя применять рентгеноскопию и флюорографию



органов грудной клетки, нежелательно также проведение томографии. С диагностической целью при необходимости показано выполнение обзорной рентгенографии либо современной низкодозированной цифровой рентгенографии с использованием компьютерной техники. При проведении рентгенологического обследования следует хорошо диафрагмировать пучок лучей на ограниченный участок грудной клетки, а область живота и таза должны быть тщательно закрыты просвинцованным резиновым фартуком. Сомнения относительно возможного рентгенооблучения плода не оправдывают отказ от проведения обзорной рентгенограммы органов дыхания в период беременности. Ведь если оно выполнено с соблюдением вышеуказанных мер предосторожности, то не представляет опасности для плода.

Гемограмма имеет невысокую диагностическую ценность при туберкулезе у беременных, так как ее изменения (анемия, повышение уровня СОЭ, умеренный лейкоцитоз) в этом случае наслаиваются на отклонения, присущие самой беременности. Однако все же установлено, что повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов, появление их юных форм, эозинопения и моноцитоз больше свойственны туберкулезу, чем физиологическому течению беременности. В общем же изменения гемограммы у беременных с туберкулезом аналогичны ее показателям при соответствующих формах заболевания у небеременных. При ограниченных формах туберкулеза показатели гемограммы могут быть не изменены, а при деструктивных процессах повышается лейкоцитарный индекс интоксикации, развивается гипопротейнемия, которая усугубляется на фоне позднего гестоза беременности.

Кожные туберкулиновые пробы, прежде всего внутрикожная реакция Манту, используемые в качестве вспомогательного диагностического теста при туберкулезе, не противопоказаны при беременности и в целом не теряют своей информативности. Туберкулиновый тест служит важным скрининговым методом, так как позволяет выявлять пациенток, инфицированных МБТ, но, к сожалению, не способен указывать на активность или распространенность туберкулеза. При этом отмечена более выраженная чувствительность к туберкулину на фоне беременности, хотя следует иметь в виду, что беременные с активным туберкулезом могут отрицательно реагировать на туберкулин в результате развития состояния анергии. У ВИЧ-инфицированных лиц туберкулиновая анергия обнаруживается лишь при снижении содержания CD4-T-лимфоцитов ниже 500 в 1 мкл крови. Также отмечено, что у беременных с низким уровнем CD4-T-лимфоцитов кожный тест негативен реже, чем у небеременных. В то же время у больных беременных чаще наблюдается угнетение клеточноопосредованного иммунного ответа на туберкулин в тесте ингибции миграции лейкоцитов, снижение количества и функциональной активности T-лимфоцитов одновременно с высоким специфическим пролиферативным их ответом на туберкулин. Это свидетельствует в пользу угнетения клеточного звена иммунитета и высокой специфической сенсибилизации организма к антигенам МБТ.

Лечение туберкулеза во время беременности

Появление антимикобактериальных препаратов для лечения туберкулеза коренным образом изменило прогноз для соответствующей категории больных, в том числе и для беременных. Соблюдение надлежащего режима химиотерапии, психологический комфорт, полноценное сбалансированное питание с достаточным количеством белков, витаминов, микроэлементов создают предпосылки для выздоровления женщины и доведения беременности до физиологических родов. Пациентки должны получать антимикобактериальную терапию сразу же после установления диагноза независимо от сроков беременности, так как нелеченый туберкулез представляет значительно большую опасность для будущей матери и ее плода, чем само специфическое лечение.

Назначение химиотерапии, естественно, является основным методом лечения активного туберкулеза в период беременности и после родов. Показаниями к ее проведению служат все формы активного туберкулеза органов дыхания, других органов и систем (в т.ч. впервые выявленные), обострения и рецидивы туберкулезного процесса. Анализ многочисленных литературных данных относительно риска тератогенного эффекта антимикобактериальных препаратов первого (основного) ряда (изониазид, рифампицин, стрептомицин и этамбутол) показал, что, несмотря на то что все эти препараты проникают через плаценту, ни один из них не является тератогенным или токсичным для плода, за исключением стрептомицина, имеющего ототоксический эффект. В связи с этим лечение туберкулеза у беременных отличается в основном тем, что им не следует назначать потенциально тератогенные и фетотоксичные антимикобактериальные препараты, перечень которых включает все аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, флоримицин, капреомицин, амикацин), этионамид и протионамид, циклосерин и тиацетазон. Доказано, что изониазид, этамбутол и рифампицин относительно безопасны для беременных и должны составлять основу химиотерапии туберкулеза. Подтверждением данного положения служит также и тот факт, что по рекомендациям ВОЗ, а также в США наиболее безопасными для лечения во время беременности признаны изониазид (обязательно с витамином В₆), рифампицин, этамбутол. В других странах к таким препаратам еще отнесен пипразинамид.

В рекомендациях Британского торакального союза отмечено, что ни один препарат первого ряда, в который входят изониазид, рифампицин, этамбутол и пипразинамид, не имеет тератогенного действия. Однако необходимо избегать назначения аминогликозидов (и прежде всего стрептомицина) вследствие их потенциальной ототоксичности. Имеются также данные ряда исследований, которые подтверждают, что переносимость и эффективность современной стандартной антимикобактериальной терапии с применением изониазида, рифампицина и этамбутола у беременных, больных туберкулезом (в т.ч. внелегочных локализаций), не хуже, чем у небеременных женщин. Кроме того, своевременная химиотерапия может способствовать возобновлению проходности маточных труб при туберкулезе гениталий и



предупредить такое его серьезное последствие, как бесплодие. Однако до сих пор проблемой остается лечение туберкулезного менингита, генерализованного туберкулеза с полиорганными поражениями, наличие сопутствующей туберкулезу ВИЧ-инфекции в связи с тем, что подобное сочетание представляет значительную угрозу для жизни матери и новорожденного, а также часто сопровождается развитием химиорезистентного туберкулеза.

Международные (под эгидой ВОЗ) и отечественные **стандарты лечения туберкулеза** содержат схемы химиотерапии, согласно которым все больные разделены на четыре категории. С учетом противопоказаний для применения отдельных препаратов, как указывалось выше, эти схемы для беременных можно представить таким образом.

Больным I категории (впервые диагностированный ТБЛ с бактериовыделением, а также тяжелые распространенные формы легочного или внелегочного туберкулеза без бактериовыделения) на первом (интенсивном) этапе в течение 2-3 мес назначают изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид ежедневно, на втором (поддерживающем) этапе химиотерапии (4-5-й месяц) — изониазид с рифампицином три раза в неделю или ежедневно.

Больным II категории (рецидив туберкулеза или неэффективное лечение впервые диагностированного туберкулеза) на первом этапе в течение 3 мес также применяют изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид ежедневно, на втором (3-5-й месяц) — изониазид, рифампицин и этамбутол ежедневно или 3 раза в неделю.

При ограниченных туберкулезных процессах с небольшими полостями распада у беременных, которые относятся к I и II категориям (особенно в первой половине беременности), можно проводить химиотерапию без применения пиразинамида.

Больным III категории (впервые диагностированный туберкулез без бактериовыделения) на первом этапе в течение 2 мес назначают изониазид, рифампицин и этамбутол, на втором (4 мес) — изониазид с рифампицином ежедневно или 3 раза в неделю.

К IV категории относят пациенток с хроническими формами туберкулеза, при которых обычно имеется химиорезистентность МБТ к одному или нескольким антимикобактериальным препаратам первого ряда. Таким женщинам применяют резервные препараты второго ряда, которые являются более токсичными и нежелательными для лечения беременных. В связи с этим чрезвычайно актуальным становится вопрос о целесообразности сохранения беременности. Больным мультирезистентным туберкулезом женщинам вообще следует избегать беременностей, потому что практически все антимикобактериальные препараты второго ряда (канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид и протионамид, циклосерин, тиосемикарбазоны, фторхинолоны, кларитромицин, азитромицин), которые необходимо назначать в случаях химиорезистентности МБТ к препаратам первого ряда, противопоказаны беременным. При этом наибольшая опасность их нежелательного влияния на плод отмечается в I триместре беременности.

Противорецидивные курсы химиотерапии назначают за 6 нед до родов и через 3 мес после них, если нет уверенности в том, что туберкулезный процесс неактивный. Лечение туберкулеза после родов может быть более интенсивным, особенно если женщина не кормит ребенка грудью. В случае же грудного вскармливания абсолютно исключены аминогликозиды. При этом следует учитывать, что большинство антимикобактериальных препаратов в той или иной степени проникают в молоко матери и попадают в организм новорожденного. Кроме того, необходимо помнить, что если ребенку была проведена вакцинация БЦЖ, то эти препараты могут подавить иммуногенность вакцинного штамма БЦЖ и не дать развиваться поствакцинальному иммунитету. Химиопрофилактику туберкулеза изониазидом желательнее спланировать на послеродовой период.

Естественно, что стандартные схемы химиотерапии туберкулеза не следует рассматривать как что-то совершенно неизменное. Всегда необходимо индивидуально подходить к лечению каждой пациентки. Во время беременности и в послеродовом периоде возможна повышенная угроза побочного действия некоторых препаратов. Именно поэтому антимикобактериальную терапию необходимо проводить под тщательным контролем, систематически исследовать функцию печени, назначать витамины, гепатопротекторы. В случае неэффективности консервативного лечения или непереносимости ряда антимикобактериальных препаратов возможно наложение лечебного пневмоторакса или оперативное вмешательство, которое еще возможно до 4-го месяца беременности.

Предпосылкой успешного лечения туберкулеза у беременных и рождения здорового ребенка является своевременное выявление заболевания. Поэтому врач-фтизиатр и акушеры-гинекологи обязаны уделять надлежащее внимание женщинам, которые относятся к группам риска по туберкулезу. Таких пациенток принято разделять по признакам: социальным (алкоголики, наркоманы, мигранты, заключенные и пр.), эпидемиологическим (женщины, проживающие или работающие в условиях контакта с больными туберкулезом), медицинским (ВИЧ-инфицированность, лечение иммунодепрессантами, больные сахарным диабетом, пептической язвой желудка и др.). Кроме того, высокий риск обострения туберкулеза в связи с беременностью существует у лиц, у которых прошло менее года после завершения лечения или операции по поводу туберкулеза.

Прерывание беременности у больных туберкулезом

К прерыванию беременности при туберкулезе следует подходить дифференцированно, хотя еще до недавнего времени это заболевание являлось одним из наиболее частых показаний для искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям. Решение вопроса о сохранении беременности на фоне туберкулеза зависит как от женщины, так и от ее лечащего врача; он должен решаться совместно фтизиатром и акушером-гинекологом. На практике подобная



проблема чаще связана с учетом возможного риска влияния противотуберкулезных препаратов на организм беременной и плод. Искусственное прерывание беременности возможно в следующих случаях:

- при фиброзно-кавернозном, хроническом диссеминированном или распространенном цирротическом ТБЛ, осложненном легочно-сердечной недостаточностью;
- при прогрессирующем туберкулезе;
- при сочетании туберкулеза с сахарным диабетом;
- при активной форме туберкулеза позвоночника, таза, особенно с образованием абсцесса или фистулы;
- при туберкулезе тазобедренного, коленного, голеностопного суставов;
- при двустороннем, далеко зашедшем туберкулезе почек с признаками хронической почечной недостаточности;
- при впервые выявленных формах ТБЛ с тенденцией к прогрессированию;
- при любых формах туберкулеза, подлежащих оперативному лечению;
- при множественных лекарственно-устойчивых формах туберкулеза.

В других ситуациях прерывание беременности часто не только не облегчает состояния здоровья женщин, но, наоборот, еще более ухудшает течение основного заболевания. Особенно это касается острых и подострых форм диссеминированного туберкулеза, туберкулезного менингита, когда на фоне антимикобактериальной терапии врачам необходимо стремиться сохранить беременность до родов и спасти мать и ребенка. При наличии показаний прерывание беременности следует производить на ранних сроках (до 8-12 нед). Прерывание беременности на более поздних сроках нецелесообразно, поскольку, как правило, способствует обострению и прогрессированию туберкулезного процесса. После искусственного прерывания беременности повторно беременеть больным туберкулезом женщинам рекомендуется не ранее, чем через 2-3 года.

Ведение родов и послеродового периода при туберкулезе

Активный и распространенный туберкулез негативно влияет на состояние фетоплацентарного кровообращения и повышает риск акушерских осложнений. У беременных с туберкулезом (особенно с генерализованными формами) по сравнению со здоровыми женщинами чаще происходят самопроизвольные аборт, отмечаются случаи мертворожденности. В последние годы также стали чаще встречаться случаи анемии беременных, ранние и поздние гестозы, преэклампсия, гипотонические кровотечения, аномалии родовой деятельности, преждевременные роды, преждевременное отхождение околоплодных вод, слабость родовой деятельности, а у новорожденных чаще диагностируются признаки асфиксии и гипотрофии. При тяжелых формах туберкулеза длительность родов уменьшается, а быстрые и стремительные роды становятся причиной разрывов промежности, влагалища, шейки матки, повышенной кровопотери во время родов. Причинами

осложнений, которые отмечаются у 36-60% беременных, являются хроническая интоксикация, гипоксия, выделение биологически активных веществ, активация протеолитических ферментов и др.

Беременные, больные туберкулезом, перед родами должны быть помещены под наблюдение в специальные отделения или боксированные палаты, чтобы не контактировать со здоровыми женщинами. Аналогичным образом следует подготовить и родильный зал. Перед родами с целью профилактики осложнений своевременно проводится дородовая подготовка беременной с использованием современных методов коррекции нарушений функций внутренних органов и метаболических процессов. Адекватную тактику ведения родов выбирают в зависимости от общего состояния родильницы, плода и складывающейся акушерской ситуации. Роды у беременных, страдающих туберкулезом, следует вести консервативным путем через естественные родовые пути. Применение таких родоразрешающих операций, как наложение акушерских щипцов, вакуум-экстракция, кесарево сечение, извлечение плода за тазовый конец, ограничено. Их выполняют лишь по акушерским показаниям (гипоксия плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты во втором периоде родов) и при легочно-сердечной недостаточности. Показанием к кесареву сечению является тяжелая акушерская патология (клинически и анатомически узкий таз, предлежание плаценты, значительное кровотечение при неподготовленных родовых путях, поперечное положение плода). В родах целесообразно проводить дыхательную гимнастику, применять обезболивающие и спазмолитические средства. Родильницы с туберкулезом требуют особого наблюдения, поскольку после родов (до 6-12 мес) повышается угроза распространения заболевания, при этом рентгенологический контроль должен проводиться каждые 3 мес.

Послеродовой период у больных туберкулезом женщин, как указывалось выше, опасен в связи с возможным острым гематогенным распространением МБТ и попаданием казеозных масс в здоровые участки легких с развитием бронхогенного обсеменения. Кроме того, у таких пациенток во время родов возможно развитие гипертензии в малом круге кровообращения, что создает угрозу возникновения таких тяжелых осложнений туберкулеза, как легочное кровотечение и спонтанный пневмоторакс. В связи с этим родильниц с активным туберкулезом рекомендуется переводить в специализированные противотуберкулезные стационары для проведения дальнейшего лечения.

Тактика по отношению к новорожденному

От больных туберкулезом женщин в подавляющем большинстве случаев дети рождаются здоровыми, имеют нормальную массу тела и при условии полноценного вскармливания развиваются нормально. Только от матерей с распространенными формами туберкулеза, особенно фиброзно-кавернозным ТБЛ, дети могут родиться недоношенными, с дефицитом массы тела, признаками гипотрофии, гипоксии, нарушенными



показателями клеточного иммунитета. Важное значение имеет характер вскармливания детей, рожденных от больных туберкулезом женщин. Несмотря на вполне возможное проникновение МБТ в грудное молоко, заражение детей таким способом встречается крайне редко. Инфицирование происходит обычно аэрогенным путем, поэтому необходима изоляция ребенка от матери, выделяющей МБТ. По мнению экспертов ВОЗ, новорожденного следует отлучать от матери в случаях ее тяжелого состояния и выделения МБТ. Грудное вскармливание разрешается женщинам с неактивным и затихшим туберкулезным процессом, когда в легких нет полостей распада, а отсутствие бактериовыделения подтверждено не только несколькими результатами микроскопии, но и данными культурального исследования мокроты. Вопрос о возможности грудного вскармливания матерью, у которой бактериовыделение прекратилось, но процесс еще не потерял активности, решается коллегиально. Женщине в этом случае продолжают проводить химиотерапию, но без применения фторхинолонов и циклосерина. Эти же препараты назначают только при мультирезистентном туберкулезе, когда грудное вскармливание однозначно противопоказано. Основными противопоказаниями к грудному вскармливанию в Украине являются тяжесть состояния матери и бактериовыделение. Вместе с тем европейские специалисты считают возможным грудное вскармливание матерью, даже выделяющей МБТ, в сочетании с химиотерапией туберкулеза. В таких случаях при грудном вскармливании ребенку проводят химиопрофилактику изониазидом в дозе 5 мг/кг 1 раз в день в течение 2 мес.

В отношении здоровых детей, рожденных матерями, больными туберкулезом, как правило, практикуется следующая тактика:

- если ребенок был немедленно изолирован от матери, то ему проводят вакцинацию БЦЖ, а мать продолжают лечить в специализированном стационаре; возвращение ребенка матери возможно через 6-8 нед, в течение которых в среднем формируется поствакцинальный иммунитет;
- новорожденному, имевшему контакт с больной туберкулезом матерью, назначают химиопрофилактику изониазидом в вышеуказанной дозе, а после ее завершения выполняют пробу Манту, и в случае ее отрицательного результата проводят вакцинацию БЦЖ;
- в некоторых странах таким детям назначают химиопрофилактику изониазидом и одновременно проводят вакцинацию БЦЖ штаммом, резистентным к изониазиду.

После выписки из родильного дома женщина с новорожденным должны находиться под наблюдением врачей противотуберкулезного диспансера, женской и детской консультаций.

Таким образом, в настоящее время проблема туберкулеза у беременных остается актуальной, особенно в странах с высоким уровнем его распространенности. Своевременная диагностика этого заболевания во время беременности нередко представляет значительные

трудности. Все большее значение в последние годы приобретают вопросы развития у беременных мультирезистентного туберкулеза, а также его сочетания с ВИЧ-инфекцией. Своевременное выявление и лечение туберкулеза у беременных позволяют сохранить беременность и здоровье новорожденных, а также матерей в послеродовом периоде.

Литература

1. Голяновський О.В., Мельник В.П. Комплексний підхід щодо лікування туберкульозу легень у вагітних та породіль // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 4. – С. 31-35.
2. Ковганко П.А., Степнова С.В. Клиническая характеристика новорожденных от матерей, больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 1. – С. 32-35.
3. Макаров О.В., Каюкова С.И., Стаханов В.А. Беременность и туберкулез // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 23-26.
4. Польова С.П., Гошовська А.В., Крупенка Ю.В. та ін. Проблеми туберкульозу та репродуктивного здоров'я жінок // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2008. – № 1. – С. 51-53.
5. Савула М.М. Туберкульоз і вагітність // Мистецтво лікування. – 2004. – № 4. – С. 54-57.
6. Савула М.М., Сахелашвілі М.І. Туберкульоз у вагітних: перебіг, лікування // Український пульмонологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 60-62.
7. Савула М.М., Сахелашвілі М.І., Сливка Ю.І. Туберкульоз і материнство // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 14-16.
8. Савула М.М., Сахелашвілі М.І., Сливка Ю.І. Особливості перебігу і результати лікування туберкульозу у вагітних і породіль // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 3. – С. 62-64.
9. Сенчук А.Я., Голяновський О.В., Артамонов В.С. та ін. Ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у хворих на туберкульоз легень. Методичні рекомендації. – К., 2001. – 37 с.
10. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики туберкульозу. – К.: Здоров'я, 2002. – 904 с.
11. Addis A., Blowley D. Tuberculosis during pregnancy. Motherisk Interesting Links, March, 2001. – P. 1-2.
12. Bergeron K.G., Bonebrake R.G., Gray C.J. Tuberculosis in pregnancy: current recommendations for screening and treatment in USA // Expert. Rev. Activ. Infect. Ther. – 2004. – N. 2 (4). – P. 598.
13. Drobac P.C., del Castillo H., Sweetland A. Treatment of multidrug resistant tuberculosis during pregnancy: long-term follow-up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40. – P. 1689-1692.
14. Sanders Ch.V., Hill M.K. Tuberculosis in pregnancy // Contemporary OB/GYN Archive. – 1999. – P. 1-7.
15. Toyota E., Mikoura S., Miyazawa H. Management of tuberculosis in pregnancy and puerperium // Kekkaku, 2002. – Vol. 77, N. 11. – P. 703-708.



Вплив силімарину на здатність до запліднення

N. Moosavifar, M. Jallali, Дослідний центр здоров'я жінки

H. Saberi, Фармацевтичний дослідний центр

A.H. Mohammadpour, Науково-дослідний центр медичної токсикології

G. Karimi, Університет медичних наук, Мешхед, Ісламська Республіка Іран

Силімарин – стандартизований екстракт (суміш трьох ізомерів флаволігнанів) із висушених плодів розторопші плямистої. Він має антиоксидантний ефект (підвищення рівня глутатіону, активація супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази), внаслідок чого відбувається очищення клітин від вільних радикалів. Крім того, силімарин гальмує утворення шкідливих для клітини хімічних речовин [6, 7]. У численних випробуваннях на експериментальних моделях було доведено, що він є мембранним стабілізатором, який запобігає ліпопероксидації та пов'язаному з нею клітинному ураженню [8].

У дослідженні Pliskova et. al. (2005) було виявлено, що силімарин та його компоненти викликають часткову або повну активацію естрогенних рецепторів. Так, силібін В, один із компонентів силімарину, має слабку опосередковану естрогенними рецепторами активність; силібін А та інші флаволігнани не є активними; таксифолін (дигідрокверцетин) – потужний агоніст естрогенних рецепторів [9]. З огляду на антиоксидантний ефект препарату та його здатність до активації естрогенних рецепторів можна припустити, що силімарин і його компоненти впливають на фолікулогенез, дозрівання ооцитів, апоптоз гранульозних клітин, потовщення ендометрія.

Нормальне дозрівання та ріст ооцитів залежать від адекватного функціонування гранульозних клітин оваріальних фолікулів [1]. При цьому апоптоз клітин гранульози ймовірно негативно впливає на розвиток фолікулів, якість ооцитів та показник настання вагітності [2]. Активні форми кисню (АФК) відіграють роль основних сигнальних молекул як фізіологічних, так і патологічних процесів жіночої репродуктивної системи. АФК беруть участь у регуляції всього спектра фізіологічних репродуктивних функцій – фолікулогенезу, дозрівання ооцитів, стероїдогенезу, функціонування жовтого тіла, лютеолізу [3].

Відомо, що фолікулярна рідина формує мікрооточення для ооциту і є джерелом речовин, необхідних для його розвитку. Крім того, вона забезпечує потужний антиоксидантний ферментативний захист ооцитів від окислювального стресу [3, 4]. Зміни в антиоксидантній ферментативній системі можуть призводити до зниження ефективності очищення фолікула від АФК і ви-

никнення окислювального стресу. Було доведено, що підвищення концентрації АФК у фолікулярній рідині пов'язане з посиленням апоптозу гранульозних клітин і порушенням розвитку фолікулів [5].

У даному інтервенційному дослідженні вивчали вплив силімарину на фолікулогенез і апоптоз клітин гранульози. Це була перша спроба оцінити доцільність призначення цього препарату з метою підвищення ймовірності настання вагітності у пацієнок, яким проводилося лікування методом екстракорпорального запліднення (In Vitro Fertilization, IVF).

Методи та хід дослідження

У Центрі репродуктивної медицини монастирської лікарні при Університеті медичних наук (Мешхед, Ісламська Республіка Іран) з квітня 2006 по квітень 2007 р. проводилося дослідження за участю 40 жінок віком 18-35 років. У зв'язку з наявністю у парі чоловічого фактора безпліддя всі вони проходили лікування методом IVF.

Критеріями включення у випробування слугували: безпліддя, зумовлене виключно чоловічим фактором (загальна кількість рухливих сперматозоїдів менше 5 млн у зразку); проходження жінками циклів інтрацитоплазматичних ін'єкцій сперматозоїдів; вік досліджуваних – 18-35 років. Критеріями виключення були паління, попереднє вживання вітамінів С, Е та інших антиоксидантів і продовження терапії ними.

У протоколах були зафіксовані демографічні дані всіх пацієнок, висновки їхнього фізикального обстеження, рівень гормонів, стан маткових труб і наявність супутніх захворювань.

Перед початком виконання циклів методом рандомізованого відбору пацієнтки були розподілені на дві групи по 20 в кожній. Усі вони проходили стандартний довгий протокол циклу IVF. Після пригнічення впливу гіпофіза внаслідок прийому аналога гонадотропного рилізінг-фактора і від першого дня оваріальної стимуляції перша група учасниць отримувала гонадотропін і силімарин (70 мг 3 рази на день), а друга (контрольна) – гонадотропін і плацебо.

Трансвагінальне УЗД проводили для оцінки розвитку фолікулів та потовщення ендометрія на 6-й день після призначення людського менопаузального



гонадотропіну, а згодом – через день, залежно від розмірів фолікулів. Коли щонайменше три фолікули досягали розміру ≥ 18 мм, призначали людський хоріонічний гонадотропін (лХГ) дозою 10 000 МО внутрішньом'язово. Через 34-36 год після ін'єкції лХГ під трансвагінальним ультразвукографічним контролем здійснювали аспірацію ооцитів. Якість ооцитів досліджувалась ембріологом відповідно до комплексної системи класифікації, включаючи оцінку статусу дозрівання ооцитів, їхньої морфологічної якості, здатності до запліднення від I до IV ступеня [10].

Вимірювання рівня апоптозу клітин гранульози проводили методом рідинної цитометрії. Апоптотичні гранульозні клітини виявляли за допомогою анексіну V і йодиду пропідію. У 10 рандомізовано відібраних жінок гранульозні клітини були ізольовані від кожного аспірованого фолікула при використанні гіалуронідази. Аналіз експозиції фосфатидилсерину (ранньої ознаки апоптозу) в клітинах гранульози було проведено наступним чином. Спочатку гранульозні клітини промили кальцієвим буфером, при цьому концентрацію клітин доводили до показника $1,5 \times 10^6$ клітин/мл у кальцієвому буфері. Потім 10 мкл анексіну V-FITC додали до 100 мкл клітинної суспензії та інкубували протягом 20 хв на льоду в темряві. Після інкубації клітини знову промили кальцієвим буфером, до суспензії додали 10 мкл йодиду пропідію та інкубували протягом щонайменше 10 хв на льоду. Таким чином, клітинна суспензія була готова для аналізу рідинним цитометром. Позитивний контроль здійснювали за допомогою інкубації з дексаметазоном.

У пацієток обох груп були проаналізовані кількість фолікулів різних розмірів, товщина ендометрія в день ін'єкції лХГ, кількість і якість відновлених ооцитів, рівень раннього та загального апоптозу. Значення показника $p < 0,05$ вважалося статистично значимим.

Результати дослідження та їх обговорення

Усі 40 жінок пройшли дослідження до кінця. Середній вік пацієток у першій групі становив 28,38 року (стандартне відхилення [СВ] 4,59), у другій – 27,59 (СВ 4,05), що свідчить про несуттєву вікову відмінність жінок в обох групах. Інші параклінічні параметри досліджуваних наведені в таблиці 1.

Середні показники кількості фолікулів розмірами ≥ 18 мм, 15-17 мм, а також загальної кількості відновлених ооцитів значимо не відрізнялися в жінок обох груп ($p = 0,118$, $p = 0,36$ і $p = 0,125$ відповідно). Також не виявлено суттєвої різниці за показником потовщення ендометрія ($p = 0,673$) (табл. 2).

Показники раннього і загального апоптозу у жінок першої групи були значимо нижчими в порівнянні з групою контролю ($p = 0,014$ і $p = 0,027$ відповідно), у той же час показник пізнього апоптозу виявився не набагато нижчим ($p = 0,086$) (табл. 3).

Вищевказані дані важливі з урахуванням наступного. Клітини гранульози необхідні для нормального дозрівання фолікулів, тому що саме вони синтезують стероїдні гормони та фактори росту, а також відіграють важливу роль у процесі атрезії фолікула. Апоптоз гранульозних клітин чинить негативний вплив на дозрівання фолікулів. Його високий рівень пов'язують із меншим числом відновлених ооцитів та нижчою якістю ооцитів і ембріонів [2].

Різні патологічні стимули, такі як окислювальний стрес, можуть ініціювати апоптоз ооцитів у ссавців [11]. Внутрішньоклітинне накопичення АФК, тобто окислювальний стрес, може ушкоджувати клітини, викликаючи розриви ланцюгів ДНК, перекисне окислення ліпідів, білкову деградацію, що призводять до загибелі клітин [12]. Існує припущення, що стероїдогенно активні клітини, наприклад клітини гранульози антральних фолікулів, витрачають багато енергії, генеруючи при цьому велику кількість АФК [13]. Тому цілком можливо, що окислювальний стрес впливає на запуск процесів апоптозу в здорових стероїдогенних антральних фолікулах [2].

Таблиця 1. Середній рівень гормонів у пацієток обох груп

Показник	Перша група (СВ)	Друга група (СВ)	Разом (СВ)
ЛГ (мЛОД/мл) на 3-й день	5,75 (3,2)	5,17 (2,2)	5,45 (2,72)
ФСГ (мЛОД/мл) на 3-й день	6,68 (2,16)	6,89 (3,1)	6,79 (2,65)
ЛГ/ФСГ на 3-й день	0,94 (0,58)	0,91 (0,54)	0,92 (0,55)
ТСГ(мЛОД/мл)	1,84 (1,33)	2,09 (1,3)	1,97 (1,3)
Пролактин (мЛОД/мл)	218,71 (218,23)	237,22 (230,38)	228,18 (222,04)

ЛГ – лютеїнізуючий гормон; ФСГ – фолікулостимулюючий гормон; ТСГ – тиреоїдстимулюючий гормон.

Таблиця 2. Середні показники кількості фолікулів і відновлених ооцитів у жінок обох груп

Показник	Перша група (СВ)	Друга група (СВ)	p-показник*
К-сть фолікулів ≥ 18 мм	7,76 (3,37)	6,14 (3,4)	0,118
К-сть фолікулів 15-17 мм	3,28 (3,27)	4,61 (4,35)	0,36
К-сть відновлених ооцитів	10,09 (3,56)	8,52 (4,54)	0,125
Потовщення ендометрія (мм)	9,83 (1,79)	10,08 (2,11)	0,673

* U-критерій Мана – Уїтні (Mann – Whitney U test)



Таблиця 3. Середні показники апоптозу гранульозних клітин у жінок обох груп

Апоптоз	Перша група (СВ)	Друга група (СВ)	p-показник*
Ранній	2,70 (1,61)	13,77 (10,06)	0,014
Пізній	2,17 (2,65)	5,77 (2,33)	0,086
Загальний	4,88 (2,48)	19,54 (12,15)	0,027

* U-критерій Мана – Уїтні (Mann – Whitney U test).

Слід зазначити, що останнім часом з'являється все більше публікацій, в яких автори звертають увагу на негативний вплив окислювального стресу щодо реалізації репродуктивної функції жінки [2, 3]. Цей патологічний стан можна усунути за рахунок зниження утворення АФК або посилення загального антиоксидантного захисту.

Tsani et al. (2006) проводили оцінку протилежних ефектів ФСГ та виснаження запасів глутатіону на утворення АФК і виникнення апоптозу в культивованих преовуляторних фолікулах. Так, учені визначили, що окислювальний стрес індукуює апоптоз в преовуляторних фолікулах. Антиапоптотичного впливу ФСГ було досягнуто за рахунок стимуляції синтезу фолікулярно-глутатіону та зниження рівня АФК [14].

Kummer et al. (2001) зазначають, що утеротропні ефекти після 30-денного лікування силімаріном проявилися у збільшенні висоти люмінального епітелію та ендометрія у шурів після овариоектомії [15].

Висновок

У даному дослідженні було доведено, що при прийомі силімарину жінками, яким здійснювали інтрацитоплазматичні ін'єкції сперматозоїдів у зв'язку з наявністю у парі чоловічого фактора безпліддя, апоптоз клітин гранулози у них зменшився, а розвиток фолікулів незначно збільшився. Товщина ендометрія в день ін'єкції ЛХГ несуттєво відрізнялась у пацієнок в обох групах, що можна пояснити короткою тривалістю лікування.

Отже, отримані результати свідчать про те, що застосування силімарину у пацієнок, які проходять цикли IVF, сприяє зменшенню апоптозу гранульозних клітин і таким чином підвищує ймовірність настання вагітності.

Література

1. Sharpe-Timms K.L., Zimmer R.L. Oocyte and pre-embryo classification. In: Keel B.A., May J.V., De Jonge C.J., eds. Handbook of the assisted reproduction laboratory. London, CRC Press LLC, 2000: 179-96.

2. Jancar N. et al. Effect of apoptosis and reactive oxygen species production in human granulosa cells on oocyte

fertilization and blastocyst development. Journal of assisted reproduction and genetics, 2007, 24: 91-7.

3. Agarwal A., Gupta S., Sharma R.K. Role of oxidative stress in female reproduction. Reproductive biology and endocrinology, 2005, 14: 3-28.

4. Carbone M.C. et al. Antioxidant enzymatic defences in human follicular fluid: characterization and age-dependent changes. Molecular human reproduction, 2003, 9 (11): 639-43.

5. Valdez K.E., Cuneo S.P., Turzillo A.M. Regulation of apoptosis in the atresia of dominant bovine follicles of the first follicular wave following ovulation. Journal of reproduction, 2005, 130: 71-81.

6. Dermarderosian A. The review of natural products, 1st ed. St Louis, Facts and Comparisons Inc., 2001: 405-9.

7. Fleming T., ed. PDR for herbal medicines. Montvale, New Jersey, Medical Economics Co., 2005: 566-7.

8. Shalan M.G. et al. Amelioration of lead toxicity on rat liver with vitamin C and silymarin supplements. Toxicology, 2006, 206: 1-15.

9. Pliskova M. et al. Effects of silymarin flavonolignans and synthetic silybin derivatives on estrogen and aryl hydrocarbon receptor activation. Toxicology, 2005, 215 (1/2): 80-9.

10. Dale B., Di Matteo L., Wilding M. Mitochondria in reproduction. In: Elder K, Cohen J, eds. Human preimplantation embryo selection. London, Informa HealthCare, 2007: 276-9.

11. Roth Z., Hansen P.J. Involvement of apoptosis in disruption of developmental competence of bovine oocytes by heat shock during maturation. Biology of reproduction, 2004, 71 (6): 1898-906.

12. Yu B.P. Cellular defences against damage from reactive oxygen species. Physiological reviews, 1994, 74: 139-62.

13. Rapoport R., Shlan D., Hanukoglu I. Electron leakage from the adrenal cortex mitochondrial P450 scc and P450 cll systems: NADPH and steroid dependence. Archives of biochemistry and biophysics, 199, 5617: 412-6.

14. Tsai-Turton M., Luderer U. Opposing effects of glutathione depletion and follicle-simulating hormone on reactive oxygen species and apoptosis in cultured preovulatory rat follicles. Endocrinology, 2006, 147 (3): 1224-36.

15. Kummer V. et al. Estrogenic effects of silymarin in ovariectomized rats. Veterinarni-Medicina-UZPI (Czech Republic), 2001, 46: 1-23.

КАРСИЛ® – надасть печінці нових сил!



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2010**

- ✓ Надійний рослинний захист
- ✓ Ефективне відновлення клітин печінки
- ✓ Комплексне рішення в лікуванні захворювань печінки





Інфекції сечової системи у жінок

Рекомендації Європейської асоціації урологів — 2010



Д.Д. ІВАНОВ, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

Інфекції сечової системи (ІСС) посідають друге місце в переліку всіх інфекцій людини. До 40% усіх госпіталізацій з приводу інфекційної патології становлять пієлонефрити. Залежно від статі пацієнта перебіг захворювання має свої особливості. Так, кожна друга жінка протягом свого життя переносить ІСС. Із підвищенням захворюваності на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (аденому простати) збільшується кількість пацієнтів чоловічої статі з ІСС. Таким чином, проблемою лікування ІСС займаються як лікарі загальної практики — терапевти, так і вузькі спеціалісти, зокрема урологи та нефрологи.

Прогресування ІСС з розвитком нефросклерозу призводить до виникнення артеріальної гіпертензії та необхідності призначення нирковозамісної терапії (рівень доказовості [РД] 2). Тому якісна діагностика та лікування ІСС є актуальним завданням сучасної медичної практики.

Сьогодні застосовують наступні визначення захворювань сечостатевого органів.

ІСС — мікробнозапальні захворювання органів сечового тракту без уточнення топічного рівня ураження.

Цистит — неспецифічне мікробне запалення слизової оболонки сечового міхура.

Пієлонефрит — неспецифічне мікробнозапальне захворювання нирок із переважним вогнищевим інфекційно-запальним ушкодженням тубулоінтерстиційної тканини, пов'язане з інфекцією сечових шляхів, яка потрапляє в нирки гематогенним, лімфогенним чи висхідним шляхом. Європейська асоціація урологів (EAU, 2010) визначає такі симптоми гострого пієлонефриту, як біль у попереку, інтоксикація, температура понад 38 °С, підвищена чутливість у костовертебральному куті за відсутності симптомів циститу (дизурії, збільшення кількості сечовипускань).

Коди стану або захворювання

Шифр за МКХ-10:

N10-11.1 Інфекції нирок, в тому числі:

N10 Гострий тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит

N11 Хронічний тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит

N11.0 Необструктивний хронічний пієлонефрит

N11.1 Хронічний обструктивний пієлонефрит

N11.9 Хронічний тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит, неуточнений

N12 Тубулоінтерстиційний (тубулоінтерстиціальний) нефрит, неуточнений як гострий чи хронічний

N13 Обструктивна уропатія та рефлюкс-уропатія

N30 Цистит

N30.0 Гострий цистит

Згідно з рішенням 2-го з'їзду нефрологів України (2005), в нашій країні використовують наступну класифікацію ІСС (рис. 1).

Європейська асоціація урологів через кожні два роки, а з 2009 р. щорічно оновлює настанови щодо лікування інфекцій сечового тракту. Нижче наведені основні рекомендації 2010 р. відносно лікування ІСС у жінок із визначенням РД та ступеня рекомендацій (СР) згідно з EAU (2010) [1].

Діагностика, лікування та подальше спостереження за гострим та хронічним неускладненим циститом проводиться лікарями загальної практики/сімейної медицини, терапевтами, нефрологами, а за наявності ускладненого циститу — урологами. Індикаторами

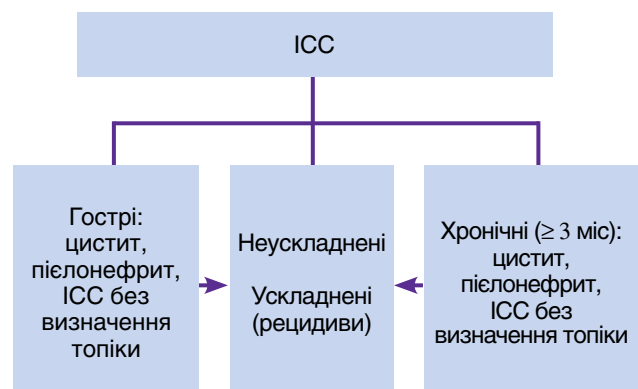


Рис. 1. Класифікація ІСС



для моніторингу якості надання медичної допомоги є загальний аналіз сечі. Культуральні дослідження сечі необхідні лише за умов рецидивуючого перебігу циститу та ускладнених циститів. Спостереження, в якому документується видужання від циститу, потрібно проводити протягом року.

Діагностику циститу здійснюють на підставі результатів загального аналізу сечі (в т.ч. за тест-смужкою) (РД 2а, СР В) за наявності дизурії, болючих частих ургентних сечовипускань при відсутності явних ознак запальних процесів зовнішніх статевих органів. Посів сечі виконують лише в разі ускладненого перебігу циститу (РД 4, СР А). Екскреторна урографія, цистографія і цистоскопія не рекомендовані за відсутності ускладнюючих факторів (РД 1б, СР В). Рутинно може виконуватись УЗД нирок і сечового міхура. У разі рецидиву циститу або його

ускладненого перебігу варто звернути увагу на доцільність діагностики та лікування:

- інфекцій, що передаються статевим шляхом;
- запальних процесів статевих органів;
- закрепів;
- дисбактеріозу кишечника.

Диференціальна діагностика **гострого циститу** з пієлонефритом за наявності температури понад 37,2 °С передбачає проведення загального аналізу крові, визначення рівня С-реактивного білка та ознак інтоксикації (табл.1).

Терапію гострого циститу проводять короткими курсами уроантисептика або антибіотика (табл. 2).

Використання зазначених лікарських засобів, дотримання рекомендованих режимів дозування та тривалості курсу терапії, встановлення їх побічних дій – це важливі складові успішного лікування гострого

Таблиця 1. Критерії встановлення діагнозу ІСС

Діагноз	Клінічна характеристика	Лабораторні ознаки
Гострий цистит у жінок	Дизурія, імперативні позиви до сечовипускання, підвищення частоти сечовипускань, біль над лоном, відсутність таких симптомів протягом останніх 4 тиж	≥ 10 лейкоцитів у полі зору (збільшення x 400) або в 1 мм ³ ≥ 10 ³ МТ/мл
Гострий неускладнений пієлонефрит	Лихоманка, що не має очевидної причини, інтоксикація, біль у спині, відсутність урологічного анамнезу	≥ 10 лейкоцитів у полі зору ≥ 10 ⁴ МТ/мл
Ускладнена ІСС	Симптоми ІСС на фоні урологічних або інших ускладнюючих факторів	≥ 10 лейкоцитів у полі зору ≥ 10 ⁵ МТ/мл у жінок ≥ 10 ⁴ МТ/мл у чоловіків або за наявності катетера у жінок
Асимптоматична бактеріурія	Відсутність симптомів з боку сечовивідної системи	≥ 10 лейкоцитів у полі зору ≥ 10 ⁵ МТ/мл у двох послідовних культуральних дослідженнях, проведених з інтервалом у 24 год
Рецидивуючі інфекції	Три епізоди ІСС протягом року або два – за останніх півроку	≥ 10 ⁴ МТ/мл

Таблиця 2. Препарати та режими лікування гострого циститу

Препарат (РД 1а, СР А)	Добова доза	Тривалість терапії
Фурамаг	100 мг тричі	5 днів
Нітрофурантоїн	50 мг 4 рази	7 днів
Нітрофурантоїну макрокристали	100 мг двічі	5-7 днів
Фосфоміцину трометамол	3 г одноразово	1 день
Альтернативно (РД 1б, СР В)		
Ципрофлоксацин	250 мг двічі	3 дні
Левофлоксацин	250 мг одноразово	3 дні
Норфлоксацин	400 мг двічі	3 дні
Цефіксим	400 мг одноразово	3 дні
Цефподоксиму проксетил	100 мг двічі	3 дні
При доведеній резистентості до <i>E. coli</i> < 20% (РД 1б, СР В)		
Триметоприм-сульфаметоксазол (TMP/SMX)	160/800 мг двічі	3 дні
Триметоприм	200 мг двічі	5 днів



цистити. Критеріями ефективності терапії гострого циститу є досягнення нормалізації показників аналізів сечі та відсутність клінічних проявів захворювання.

Гострий цистит не потребує стаціонарного лікування. У пацієнок зі збереженням змін в аналізах сечі наприкінці терапії потрібно виконувати посів сечі з чутливістю до антибіотиків (РД 4, СР В), проводити 7-денний повторний курс лікування згідно з результатами культурального дослідження (РД 4, СР С) та за необхідності здійснювати додаткові методи дослідження, насамперед діагностику інфекцій, що передаються статевим шляхом. Доцільність подальшого рутинного контролю за аналізами сечі та культурального дослідження сечі не встановлена (РД 2b, СР В).

Видужання від гострого циститу оцінюється як відсутність рецидивів протягом року після лікування. Згідно з вищевказаними настановами, профілактика уроантисептиками не є необхідною. Разом із тим, на наш погляд, вона рекомендована для пацієнок із груп ризику, у яких можуть виникнути рецидиви циститу або розвинути його ускладнення. З метою профілактики протягом 3-6 міс призначають ті ж самі препарати, що і при ускладненому циститі (табл. 3).

Таблиця 3. Препарати для профілактичного лікування гострого циститу

Препарат	Доза
Фурамаг	50-100 мг на ніч
TMP/SMX	40/200 мг на ніч
TMP/SMX	40/200 мг тричі на тиждень
Триметоприм	100 мг на ніч
Нітрофурантоїн	50-100 мг на ніч
Ципрофлоксацин	125 мг на ніч
Фосфоміцин	3 г кожні 10 днів

Зняття з диспансерного обліку пацієнта з гострим циститом в Україні проводиться через рік після завершення лікування.

Таблиця 4. Препарати для лікування рецидиву циститу або хронічного циститу

Препарат (РД 1a, СР А)	Добова доза	Тривалість терапії
Фурамаг	100 мг тричі	7 днів
Нітрофурантоїну макрокристали	100 мг двічі	7 днів
Альтернативно (РД 1b, СР В)		
Ципрофлоксацин	250 мг двічі	5 днів
Левофлоксацин	250 мг одноразово	5 днів
Норфлоксацин	400 мг двічі	5 днів
Цефікс	400 мг одноразово	5 днів
Цефподоксиму проксетил	100 мг двічі	5 днів
При доведеній резистентності до <i>E. coli</i> < 20% (РД 1b, СР В)		
TMP/SMX	160/800 мг двічі	5 днів
Триметоприм	200 мг двічі	7 днів
Зміна препарату попереднього лікування		

Для **хронічного циститу** нерідко є необхідним застосування діагностичних процедур для верифікації, наприклад лейкоплакції, туберкульозу або при цукровому діабеті. Проведення диференціальної діагностики при захворюваннях сечової системи з невизначеною топикою потребує застосування променевої діагностики, інструментальних методів (цистоскопії) та консультацій вузьких спеціалістів (уролога, ендокринолога, фтизіатра).

Лікування хронічного циститу або рецидиву гострого процесу не потребує перебування в стаціонарі (табл. 4). Немедикаментозні методи лікування у вигляді зігріваючих процедур не мають доказової бази та не вважаються доцільними до застосування. Також не відноситься до обов'язкових заходів призначення M₃-холінолітиків (дриптану, везикару, детрузитолу), які можуть покращити суб'єктивні відчуття пацієнтки. Феназопіридин, що знижує частоту імперативних позивів до сечовипускання, в Україні не зареєстрований. Застосування дротаверину та інших спазмолітиків є неефективним.

Госпіталізація проводиться лише в разі тривалого неефективного лікування або при підозрі на специфічну патологію.

При реабілітації після хронічного циститу доцільним є рутинний контроль результатів аналізів сечі та культурального дослідження сечі. Видужанням від гострого циститу вважається відсутність рецидивів протягом року після лікування. Для профілактики рецидивів циститу використовують препарати, подані в таблиці 5.

Імунопрофілактику можуть проводити за умов реєстрації в Україні імунотерапевтичних засобів Uro-Vaxom (РД 1a, СР В), StroVac і Solco-Urovac (РД 1a, СР С). На сьогоднішній день застосування UrostIM та Urvakol не має твердої доказової бази. Препарати, що містять лактобацили, можуть бути використані для профілактики бактеріального вагінозу (РД 1b, СР С).

Хоча застосування методу фітопрофілактики не визначено настановами, в Україні вона традиційно використовується: Канефрон Н в терапевтичній



дозі та журавлина в складі проантоціанідину А дозою не менше 36 мг/доб (РД 1b, СР С). Перевагою фітопрепарату Канефрон Н є його стандартизований склад завдяки технології виробництва та оптимальному комплексу лікувальних ефектів на нирки та сечовивідні шляхи. Тому прийом Канефрону Н в комплексі з антибактеріальними препаратами прискорює нормалізацію показників аналізу сечі, а з метою профілактики – сприяє зменшенню кількості рецидивів.

Подальше спостереження за хворими на хронічний цистит передбачає диспансерний облік протягом року. У харчуванні доцільно обмежити вживання продуктів, що подразнюють слизову сечового міхура (лише для пацієнтів із чутливістю до таких продуктів). Режим праці та фізичної активності повинен сприяти укріпленню м'язів тазового дна та збереженню естрадіолового статусу. Узагальнення вищесказаного наведено у таблицях 6, 7.

Лікування **гострого пієлонефриту** в Україні включає такі основні складові (табл. 8.).

Таблиця 5. Препарати для профілактики рецидивів циститу

Для профілактики рецидивів циститу (РД 1а, СР А) за відсутності бактеріурії (РД 4, СР А)

Режими	Частота загострень на рік
TMP/SMX 40/200 мг на ніч	0-0,2
TMP/SMX 40/200 мг тричі на тиждень	0,1
Триметоприм 100 мг на ніч	0-1,5**
Фурамаг 50-100 мг на ніч	0-0,6
Нітрофурантоїн 50-100 мг на ніч	0-0,7
Цефаклор 250 мг на ніч	0,0
Цефалексин 125 мг на ніч	0,1
Цефалексин 250 мг на ніч	0,2
Норфлоксацин 200 мг на ніч	0,0
Ципрофлоксацин 125 мг на ніч	0,0
Фосфоміцин 3 г кожні 10 днів	0,14

** Висока частота виникнення рецидивів спостерігається при використанні триметоприму, що пов'язано з резистентністю до цього препарату.

Для посткоїтальної профілактики рецидивів циститу у жінок

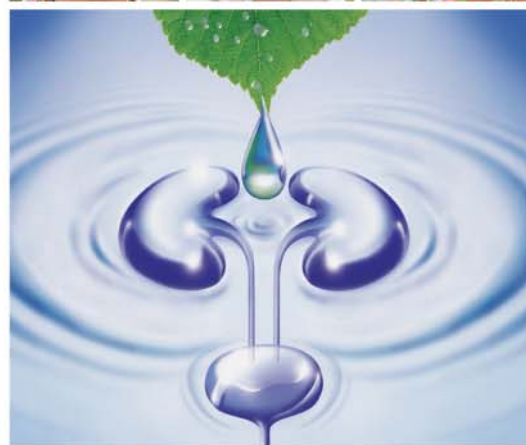
Режими	Частота загострень на рік
TMP/SMX 40/200 мг	0,30
TMP/SMX 80/400 мг	0,00
Нітрофурантоїн 50-100 мг	0,10
Цефалексин 250 мг	0,03
Ципрофлоксацин 125 мг	0,00
Норфлоксацин 200 мг	0,00
Офлоксацин 100 мг	0,06

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



Краткі дані для перорального застосування 100 мл UA/4708/01/01 від 03.07.2006; драже № 60 UA/4708/02/01 від 03.07.2006. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Рекламу лікарського засобу. Виробник: Бйонорика АГ (Німеччина)

BIONORICA
The phytoneering company

ТОВ "БІОНОРИКА"
в Україні: м. Київ, вул. Мінна, 9. Офіційний поверх.
тел.: (044) 296-22-03 (04, 05); факс: (044) 451-83-09
e-mail: office@bionorica.com.ua



Таблиця 6. Алгоритм лікування циститу

Діагноз	Емпірична стартова терапія	Профілактична терапія	Примітка
Гострий цистит неускладнений	Уроантисептик або антибіотик	1/4 дози уроантисептика на ніч або посткоїтальна профілактика	Профілактичну терапію призначають у разі наявності факторів ризику
Хронічний цистит неускладнений	Уроантисептик або антибіотик	1/4 дози уроантисептика на ніч або посткоїтальна профілактика	Профілактичну терапію комбінують із імунпрофілактикою

Таблиця 7. Схема медикаментозного лікування циститу

Діагноз	Збудник	Емпірична стартова терапія	Тривалість терапії
Гострий цистит неускладнений	<ul style="list-style-type: none"> • <i>E. Coli</i> • <i>Klebsiella</i> • <i>Proteus</i> • <i>Staphylococci</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Фосфоміцину трометамол • Фурамаг • Нітрофурантоїн 	1 день 5 днів 5-7 днів
		Альтернативно: <ul style="list-style-type: none"> • фторхінолони, цефікс, цефподоксиму проксетил 	3 дні
		При доведеній резистентності до <i>E. coli</i> < 20%: <ul style="list-style-type: none"> • TMP/SMX • Триметоприм 	3 дні 5 днів
Хронічний цистит неускладнений	<ul style="list-style-type: none"> • <i>E. Coli</i> • <i>Klebsiella</i> • <i>Proteus</i> • <i>Staphylococci</i> • <i>Pseudomonas</i> • <i>Enterobacteriaceae</i> 	Зміна препарату в порівнянні з попереднім лікуванням	
		<ul style="list-style-type: none"> • Фурамаг • Нітрофурантоїн 	7 днів 7 днів
		Альтернативно: <ul style="list-style-type: none"> • фторхінолони, цефікс, цефподоксиму проксетил 	5 днів
		При доведеній резистентності до <i>E. coli</i> < 20%: <ul style="list-style-type: none"> • TMP/SMX • Триметоприм 	5 днів 7 днів

Таблиця 8. Лікування та профілактика гострого пієлонефриту

Вид терапії	Препарат	Схема лікування
Дезинтоксикація та цитопротекція	Реосорбілакт	6-8 мл/кг 3-4 дні в/в
Протизапальна	Парацетамол + інгібітори ЦОГ-2	3-4 дні
	Німесулід	10 днів
Протимікробна	див. табл. 9-11	10 днів (ступінчаста)
Профілактична терапія (схема 3+)	Уроантисептик або Канефрон Н	3-12 міс (профдоза)
Резерв: вакцинація, аутовакцинація, фаги		



Таблиця 9. Рекомендовані препарати для початкової емпіричної пероральної терапії гострого неускладненого пієлонефриту у жінок без обтяженого анамнезу в пременопаузі

Антибіотик	Добова доза	Тривалість терапії
Ципрофлоксацин ¹	500-750 мг двічі	7-10 днів
Левовфлоксацин ¹	250-500 мг 1 раз	7-10 днів
Левовфлоксацин	750 мг 1 раз	5 днів
Альтернативно (клінічно, але не еквівалентно фторхінолонам за мікробіологічною активністю)		
Цефподоксиму проксетил	200 мг двічі	10 днів
Цефтібутен	400 мг 1 раз	10 днів
Тільки при доведеній чутливості мікроба до цих препаратів (не для емпіричної терапії)		
TMP/SMX	160/800 мг двічі	14 днів
Ко-амоксиклав ^{2,3}	0,5/0,125 г тричі	14 днів

¹ Нижчі дози досліджено, але вищі – рекомендовано спеціалістами; ^{2,3} активний здебільшого відносно грампозитивних мікроорганізмів, не вивчався як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті.

Таблиця 10. Початкова парентеральна терапія при тяжкому перебігу пієлонефриту

Антибіотик	Добова доза
Ципрофлоксацин	400 мг двічі
Левовфлоксацин ¹	250-500 мг 1 раз
Левовфлоксацин	750 мг 1 раз
Альтернативно:	
Цефотаксим ²	2 г тричі
Цефтриаксон ^{1,4}	1-2 г 1 раз
Цефтазидим ²	1-2 г тричі
Цефепім ^{1,4}	1-2 г двічі
Ко-амоксиклав ^{2,3}	1,5 г тричі
Піперацилін/тазобактам ^{1,4}	2,5-4,5 г тричі
Гентаміцин ²	5 мг/кг 1 раз
Амікацин ²	15 мг/кг 1 раз
Ертапенем ⁴	1 г 1 раз
Іміпенем/циластатин ⁴	0,5/0,5 г тричі
Меропенем ⁴	1 г тричі
Доріпенем ⁴	0,5 г тричі

¹ Нижчі дози досліджено, але вищі – рекомендовано спеціалістами; ² не вивчались як монотерапія при гострому неускладненому пієлонефриті; ³ активні здебільшого відносно грампозитивних мікроорганізмів; ⁴ аналогічне призначення як для гострого неускладненого пієлонефриту, так і для ускладнених ІСС.

Таблиця 11. Режими лікування пієлонефриту у вагітних

Антибіотик	Доза
Цефтриаксон	1-2 г в/в або в/м 1 раз на добу
Азтреонам	1 г в/в 2-3 рази
Піперацилін/тазобактам	3,375-4,5 г в/в 4 рази на добу
Цефепім	1 г в/в двічі
Іміпенем/циластатин	500 мг в/в 4 рази на добу
Ампіцилін +	2 г в/в 4 рази на добу
Гентаміцин	3-5 мг/кг/доб в/в в три дози



Таблиця 12. Особливості лікування ІСС у постменопаузі

Рекомендації	РД	СР
Лікування гострого циститу в пост- і пременопаузальному періодах є аналогічним, але ефективність коротких курсів терапії в постменопаузальному періоді, на відміну від пременопаузи, не доведена	1b	C
Лікування пієлонефриту в пост- і пременопаузі є аналогічним	4	C
Безсимптомну бактеріурію у жінок похилого віку не рекомендовано лікувати антибіотиками	2b	A
Дози та режими призначення антибіотиків однакові для жінок похилого та молодшого постменопаузального віку	4	C
Естрогени, особливо вагінальні, можуть бути призначені для профілактики ІСС, проте результати такого лікування є суперечливими	1b	C
Застосування альтернативних засобів (журавлина або лактобацили) як пробіотиків для лікування інфекцій сечового тракту може бути ефективним, проте успішність профілактики рецидивів ІСС ними є сумнівною	1b	C
За наявності ускладнюючих факторів, таких як обструкція сечових шляхів або нейрогенний сечовий міхур, профілактичний прийом антибіотиків слід призначати аналогічно режиму в пременопаузі	4	C

При легких формах неускладненого пієлонефриту проводять 10-14-денний курс антибіотикотерапії (РД 1b, СР В). Фторхінолони розглядаються як препарати першого ряду вибору при резистентності до *E. coli* < 10% (курс лікування становить 7-10 діб) (РД 1b, СР А). При підвищенні дози фторхінолонів тривалість терапії може бути зменшена до 5 діб (РД 1b, СР В). Разом із тим зростаюча резистентність до фторхінолонів зменшує їх широке використання. Так, цефалоспорины III генерації (цефподоксим, цефтібутен, цефіксим) є їм вдалою альтернативою (РД 1b, СР В). Проте доступні дослідження демонструють лише еквівалентний терапевтичний, але не мікробіологічний ефект у порівнянні з ципрофлоксацином. Із цих же причин не використовують котримоксазол для лікування пієлонефриту (РД 1b, СР В). Ко-амоксиклав не рекомендується як препарат першого ряду вибору (РД 4, СР В). Його призначення виправдане лише за наявності грампозитивної флори (РД 4, СР С). У пацієнтів із високою резистентністю до фторхінолонів та β -лактамних антибіотиків виправдано призначення аміноглікозидів або карбопенемів (РД 4, СР В).

Пацієнти, які за клінічним станом не можуть отримувати антибактеріальну терапію *per os*, отримують її парантерально. Якщо рівень резистентності до *E. coli* нижче 10%, призначають фторхінолони (РД 1b, СР В). За тих же умов використовують III генерацію цефалоспоринов (РД 1b, СР В). Амінопеніцилін (ампіцилін/сульбактам) призначають за наявності грампозитивних патогенів (РД 4, СР В). У разі резистентності до *E. coli* понад 10% до перелічених антибіотиків додають аміноглікозиди або карбопенемі (табл. 9, 10).

Показанням до госпіталізації є неможливість ліквідації ускладнюючих факторів або наявність клінічних симптомів сепсису (РД 4, СР В). Після

покращання стану пацієнтів переводять на пероральний прийом вищезазначених антибіотиків (якщо виявлений мікроорганізм чутливий до них) до завершення 1-2-тижневого курсу лікування (РД 1b, СР В).

У подальшому спостереженні після видужання пацієнток за відсутності у них скарг не доведена доцільність проведення культуральних досліджень сечі (РД 4, СР С). Лише за відсутності позитивної динаміки симптомів протягом трьох діб або при рецидиві захворювання упродовж двох тижнів необхідно провести культуральне дослідження сечі та УЗД нирок, комп'ютерну томографію або реносцинтиграфію (РД 4, СР В). Якщо урологічна патологія не діагностована, слід призначити інший антибіотик за виявленою чутливістю культурального дослідження сечі (РД 4, СР В). У разі повтору пієлонефриту з тим самим збудником інфекції слід провести додаткові дослідження для виявлення факторів, що ускладнюють перебіг захворювання (РД 4, СР С).

Антибактеріальні препарати, рекомендовані до застосування у вагітних, подані у таблиці 11.

Особливості лікування ІСС в постменопаузальному періоді представлені у таблиці 12.

Таким чином, наведені рекомендації EAU (2010) містять цілу низку уточнень та доповнень у лікуванні ІСС, які до отримання відповідних протоколів в Україні, на наш погляд, доцільно використовувати в практиці.

Література

1. M. Grabe (Chairman) Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), T.E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, K.G. Naber, P. Tenke, F. Wagenlehner. – European Association of Urology 2010. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>

Ципринол®

ципрофлоксацин

таблетки по 250 мг, 500 мг, 750 мг
раствор для внутривенной инфузии 200 мг/100 мл
концентрат для раствора для инфузии 100 мг/10 мл



ОПРАВДЫВАЕТ
ОЖИДАНИЯ

"ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ" СРЕДИ ФТОРХИНОЛОНОВ

- Сочетание эффективности и безопасности
- Высокие концентрации в органах и тканях
- Возможность использовать ступенчатую терапию
- Клинические исследования продемонстрировали 95%-ю клиническую эффективность Ципринола при лечении инфекции нижних дыхательных путей



Представительство в Украине:

ул. Старонаводницкая, 13
секция В-Г, 3 этаж, оф. 125
01015, г. Киев, а/я 42
Тел.: (044) 569-28-38
Факс: (044) 569-28-48
E-mail: ukraine@krka.biz



Наши инновации и опыт –
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.

Литература: 1. Niederman MS. Role of quinolones in treatment of pneumonia and acute exacerbations of chronic bronchitis. Infectious Diseases in Clinical Practice 1998; 7(3Suppl):S206-10. 2. Decre D, Bergogne Berezin E. Pharmacokinetics of quinolones with special reference to the respiratory tree. J Antimicrob Chemother 1993; 31: 331-43. 3. Pryka R, Kowalsky S, Haverstock D. Efficacy and tolerability of twice daily ciprofloxacin 750 mg in the treatment of patients with acute exacerbations of chronic bronchitis and pneumonia. Clin Ther 1998; 20: 141-55. 4. Pavlišić M. Novejšje kliničke izkušnje s ciprofloksacinom. Krka Med Fam 2001; 22 (32): 62-73.



Недержание мочи: вопросы диагностики и лечения

В.А. Пирогов, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией нейроурологии; П.В. Чабанов, к.м.н. ГУ «Институт урологии АМН Украины»

По определению Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society [ICS], 1976), недержанием (инконтиненцией) считается невольное подтекание мочи, ограничивающее социальную активность женщины и неприемлемое для нее с гигиенической точки зрения. Недержание мочи (НМ) является патологией, которая социально дезадаптирует пациента, так как затрагивает важные для него сферы деятельности (профессиональную, сексуальную, социальную, физическую, семейную) и значительно снижает качество жизни.

Заболевание проявляется произвольным выделением мочи во время физической нагрузки (смеха, кашля, чихания, бега, поднятия тяжести). У лиц женского пола наиболее часто НМ встречается в возрасте 40-50 лет. По данным зарубежных авторов, распространенность симптомов НМ у женщин в США достигает 37%, в Европе – 26%, в России – 38,6%. При этом частота возникновения этих симптомов у них с возрастом повышается.

В различные периоды времени исследователи предлагали различные классификации НМ. Наибольшее распространение среди клиницистов получила классификация, предложенная в свое время специалистами ICS (1997).

1. Нарушения детрузора, являющиеся причиной НМ:
 - гиперактивность детрузора (гиперактивный мочевой пузырь);
 - нестабильность детрузора (произвольные его сокращения, не связанные с неврологическими заболеваниями);
 - гиперрефлексия детрузора – произвольные сокращения детрузора; вторичные – на фоне неврологических заболеваний (инсульта, рассеянного склероза, паркинсонизма, травм и опухолей спинного мозга и др.);
 - низкая эластичность стенки мочевого пузыря.
2. Нарушения сфинктерного аппарата (стрессовое НМ).
3. НМ от переполнения мочевого пузыря.
4. Экстрауретральная инконтиненция – выделение мочи ниже интактного сфинктерного механизма (врожденные аномалии устья мочеточника или мочеполовые свищи).

Различают несколько видов НМ, а именно:

- императивное НМ;
- стрессовое НМ;
- неосознанная инконтиненция (рефлекс недержания);
- непрерывное подтекание мочи;

- ночная инконтиненция (ночной энурез);
- подтекание мочи после завершения мочеиспускания.

Наиболее распространенными причинами возникновения НМ являются:

- большие физические нагрузки;
- травма промежности;
- тяжелые роды;
- оперативные вмешательства на мочеполовых органах;
- избыточный вес;
- анатомические нарушения;
- возрастные изменения;
- инфекционные заболевания.

Стрессовое НМ возникает вследствие недостаточности внутреннего сфинктера, чрезмерной подвижности шейки мочевого пузыря.

По мнению ряда исследователей, одним из факторов развития стрессового НМ является уменьшение анатомической длины уретры (минимальная длина уретры, позволяющая женщине удерживать мочу, составляет 3 см).

Важным моментом в удержании мочи является сохранение заднего уретро-пузырного угла. Величина его в покое колеблется от 130 до 160°, а при напряжении – от 145 до 180°. НМ может возникать в любом возрасте. Диагноз стрессового НМ устанавливают на основании анамнеза, гинекологического осмотра и уродинамического исследования.

Согласно Международной классификации НМПН (Blaivas J.G. и McGuire E.J., 1988), стрессовое НМ в зависимости от наличия анатомических нарушений органов малого таза и промежности делится на следующие типы:

Tun 0

А. В покое дно мочевого пузыря находится выше лонного сочленения.

Б. При кашле в положении стоя определяются незначительный поворот, а также дислокация уретры и дна мочевого пузыря. При открытии шейки мочевого пузыря самопроизвольное выделение мочи не наблюдается.

Tun 1

А. В покое дно мочевого пузыря находится выше лонного сочленения.

Б. При натуживании происходит опущение дна мочевого пузыря приблизительно на 1 см. При открытии шейки мочевого пузыря и уретры отмечается произвольное выделение мочи. Цистоцеле может не определяться.



Tun 2 a

А. В покое дно мочевого пузыря находится на уровне верхнего края лонного сочленения.

Б. При кашле отмечается значительное опущение мочевого пузыря и уретры ниже лонного сочленения. При широком открытии уретры происходит самопроизвольное выделение мочи. Определяется цистоцеле.

Tun 2 б

А. В покое дно мочевого пузыря находится ниже лонного сочленения.

Б. При кашле происходит значительное опущение мочевого пузыря и уретры, что сопровождается выраженным самопроизвольным выделением мочи. Определяется цистоуретроцеле.

Tun 3. В покое дно мочевого пузыря находится незначительно ниже верхнего края лонного сочленения. Шейка мочевого пузыря и проксимальная уретра открыты в покое при отсутствии сокращения детрузора. Самопроизвольное выделение мочи отмечается вследствие незначительного повышения внутрипузырного давления.

При НМ типов 0, 1 или 2 происходит дислокация нормального уретровезикального сегмента и проксимальной части мочеиспускательного канала, сопровождающаяся развитием цистоцеле. При НМ 3-го типа уретра и шейка мочевого пузыря не функционируют как сфинктер.

Эта классификация считается более точной, поскольку она учитывает выраженность пролапса внутренних половых органов.

Цели лечебных мероприятий следующие:

1. Обеспечение удержания мочи в ситуациях, сопровождающихся внезапным физическим напряжением;
2. Восстановление акта мочеиспускания;
3. Повышение качества жизни пациентки.

Консервативное лечение

Консервативная терапия является первым этапом коррекции стрессового НМ, так как не только обладает лечебным эффектом, но и несет в себе диагностическую информацию, позволяющую выработать строгие показания к хирургическому вмешательству и прогностически оценить его эффект.

Консервативные виды лечения таковы:

- физические упражнения для укрепления мышц тазового дна;
- гормонотерапия;
- фармакотерапия;
- метод биологической обратной связи (biofeedback therapy);
- различные приспособления для удержания или для абсорбции мочи (тампоны, прокладки, пессарии, уретральные obturatory);
- физиотерапия (электрическая стимуляция мышц тазового дна с помощью ректальных, влагалищных, уретральных датчиков), акупунктура.

Среди окклюзирующих приспособлений необходимо выделить уретральные obturatory. Применение их само по себе значительно улучшает качество жизни женщин, страдающих НМ, в период, когда определяется тактика лечения или во время ожидания операции.

Кроме того, они могут быть с успехом применены как часть комплексного лечения в сочетании с тренингом мочевого пузыря и мышц тазового дна и с медикаментозной терапией. Метод лечения уретральным obturatory заключается в том, что пациентка, предварительно обученная врачом, вводит в мочеиспускательный канал специальный клапан из силикона. В дальнейшем при необходимости она может самостоятельно удалить obturatory, осуществить мочеиспускание и заменить его на новый. Использование уретрального клапана типа Avina, по данным Д.Ю. Пушкаря (2001), позволяет улучшить качество жизни 95,5% больных. При этом отсутствие какого-либо дискомфорта при использовании этого метода отмечало большинство (64%) пациенток.

Консервативная терапия показана в следующих случаях: при легкой степени стрессового НМ; у престарелых женщин; у пациенток, ранее перенесших оперативное вмешательство без должного эффекта, с целью профилактики рубцовых изменений, процессов денервации мочеполювых органов, возможных при повторных вмешательствах.

Женщинам рекомендуется коррекция веса согласно существующим нормам, а также лечение сопутствующих хронических заболеваний, которые могут провоцировать повышение внутрибрюшного давления (кашель, запоры и др.), что в некоторых случаях дает положительный эффект.

Снижению эпизодов стрессового НМ способствуют физические упражнения для укрепления мышц тазового дна. Впервые научное обоснование этому методу дал в 1948 г. известный американский врач-гинеколог Арнольд Кегель. Благодаря его работам упражнения для тазовых мышц получили широкое распространение. Механизм действия объясняется тем, что укрепление мышц препятствует проникновению мочи в уретру, которая вызывает рефлекторное сокращение детрузора. К тому же упражнения для мышц тазового дна способствуют повышению максимального уретрального давления и тем же снижают недержание мочи даже на фоне сокращений детрузора. Пациентка должна максимально поднимать наружный анальный сфинктер 10 раз в течение 30 с. В дальнейшем используют тонические сокращения, когда необходимо удерживать заинтересованные мышцы в сокращенном состоянии 15-20 с. За день следует выполнять 30-50 сокращений каждого типа. Несомненным преимуществом этой методики является то, что ее можно проводить в любом месте (на работе, дома) и в любом положении (сидя, лежа, стоя). Для достижения клинически значимого эффекта курс лечебной гимнастики проводится на протяжении как минимум 8-12 нед.

Достаточно хорошо зарекомендовал себя метод физиотерапевтического воздействия – биологическая обратная связь (biofeedback). Принцип этого метода основан на эффекте рефлекторного торможения сокращений детрузора при произвольных и достаточных по силе сокращениях промежности. Во время уродинамических исследований сигнал от датчика в момент сокращений мочевого пузыря превращается в визуальный



или звуковой сигнал и передается пациентке. В ответ на этот сигнал женщина должна попробовать подавить сокращение детрузора. Идея методики заключается в том, чтобы пациентка научилась сознательно подавлять сокращение детрузора с помощью сокращений мышц тазового дна. Данный метод применяется отдельно или в сочетании с медикаментозной терапией и дает наилучшие результаты у лиц молодого возраста с легкой степенью недержания мочи.

Всем пациенткам в постменопаузе, страдающим атрофическим кольпитом, рекомендуется заместительная гормональная терапия. Эстрогены действуют на уретральное сопротивление. Одним из его составляющих является васкулярный, субмукозный слой, который окружает складки уретры. Этот механизм регулируется гормонально и обеспечивает до 30% уретрального замыкающего давления. Предпочтительным видом этой терапии является местное применение эстрогенов в виде свечей, кремов. При таком лечении значительно снижается количество побочных эффектов. Гормональные свечи или крем вводят во влагалище ежедневно или три раза в неделю, в зависимости от выраженности симптомов эстрогендефицитного состояния.

После терапии проводят повторную оценку расстройств мочеиспускания.

Инвазивные методы лечения

Хирургическое лечение зависит непосредственно от возраста, имеющихся нарушений, субъективной оценки качества жизни. Задача хирургического вмешательства при НМ — устранение гипермобильности уретры. Виды хирургического лечения заключаются в следующем:

- инъекции активных веществ в периуретральные ткани;
- передняя кольпорафия в различных модификациях;
- влагалищные игольные поддерживающие операции;
- позадилобковая уретропексия и кольпосуспензия, в различных модификациях;
- лобково-влагалищные операции с применением подвешивающего лоскута (слинговые операции);
- имплантация свободной синтетической петли (TVT).

Инъекции активных веществ в парауретральные ткани являются малоинвазивными процедурами. В качестве вводимых препаратов используют политетрафторэтилен, коллаген, аутожир, уропласт. Для парауретрального введения женщинам со стрессовым НМ назначают водосодержащий сетчатый полиакриламидный полимер с ионами серебра, обладающий антибактериальными свойствами препарат ДАМ+. Механизм действия полимера ДАМ+ при лечении стрессового НМ, вызванного недостаточностью внутреннего сфинктера, сводится к компенсации дефицита мягких тканей в области шейки мочевого пузыря за счет увеличения их объема. Кроме того, этот препарат вызывает механическую компрессию проксимальной уретры и шейки мочевого пузыря, за счет чего происходит повышение давления закрытия уретры.

Операции Marshall-Marchetti-Kranz и Burch, а также различные модификации позадилобковой кольпосуспензии показаны пациенткам с повышенной подвижностью уретровезикального сегмента при нестабильности детрузора. В ходе операции приподнимают проксимальную часть уретры и проводят стабилизацию уретровезикального сегмента при внезапном повышении внутрибрюшного давления. Это вызывает уменьшение диаметра уретры в этом отделе и удлинение ее. Целью операции является перемещение уретровезикального соединения в зону действия внутрибрюшного давления, обеспечение свободного смещения вниз и ротации основания мочевого пузыря, т.е. сохранение целостности уретрального сфинктерного механизма.

Операция Burch является золотым стандартом хирургического лечения НМ с положительным результатом более чем в 85% случаев.

Также широко используются лобково-влагалищные операции с применением подвешивающего лоскута. В основном их проводят пациенткам, перенесшим в анамнезе различные травмы, имеющим миелодисплазии и хирургические вмешательства по поводу НМ, которые были неэффективны, т.е. лицам с недостаточностью внутреннего сфинктера уретры, не связанного с неврологическими нарушениями. В качестве лоскутов могут быть использованы аутокани (лоскут из стенки влагалища) и синтетические субстанции. Положительный эффект отмечается в 65% случаев, однако он может быть кратковременным, поскольку аутокани могут лизироваться, а синтетические петли вызывают эрозии.

По данным некоторых исследований, показатель успешных результатов после установления TVT более высокий (около 90%), а частота интра- и послеоперационных осложнений существенно ниже в сравнении с другими хирургическими вмешательствами. Операцию выполняют под местной или спинномозговой анестезией. Длительность госпитализации — 24 ч.

Основными в хирургическом лечении НМ являются петлевые операции с использованием полипропилена. Это дает возможность свести к минимуму оперативное вмешательство и снизить осложнения.

Метод TVT, или пластика свободной синтетической петлей, был разработан в Университетском госпитале г. Упсалы (Швеция). Его эффективность составляет около 90%. Несмотря на все положительные эффекты от проведения TVT, послеоперационный период может осложниться гематомой, задержкой мочи, инфекционно-воспалительными осложнениями, отторжением петли.

Показаниями к применению метода TVT служат:

- стрессовое НМ, сочетающееся с цистоцеле и пролапсом гениталий;
- рецидив НМ.

Противопоказаниями к данной операции являются:

- инфравезикальная обструкция;
- рубцовые изменения передней стенки влагалища;
- острые воспалительные заболевания уретры и мочевого пузыря;



- кольпит;
- инфекции, передающиеся половым путем;
- тяжелые сопутствующие заболевания.

Операция заключается в проведении под уретрой из влагалища в надлобковую область синтетической ленты без ее фиксации. Применяется при недостаточности внутреннего сфинктера и чрезмерной подвижности уретры.

Местная анестезия дает возможность проводить кашлевую пробу во время операции, т.е. сразу контролировать эффективность вмешательства.

Одним из новейших методов лечения стрессового НМ является гемологическое армирование тканей (плазмолифтинг). Он основан на использовании эффекта богатой тромбоцитами плазмы (БотП) и заключается во введении в зону лечения тромбоцитарной плазмы. Суть метода состоит в том, что при повышении концентрации тромбоцитов ускоряется пролиферация стволовых клеток, и организм запускает собственный механизм, активирующий стволовые клетки.

На передней стенке влагалища находится так называемая точка G, являющаяся не только одной из важнейших эрогенных зон, но и областью, ответственной за удержание мочи. Введение БотП в пространство между стенкой влагалища и уретрой в области точки G позволяет, во-первых, уменьшить объем влагалища, во-вторых, фиксировать уретру. Тем самым достигается удержание мочи при физической нагрузке, кашле или смехе. Применение этой методики способствует не только снятию симптомов стрессового НМ, но и улучшению качества

сексуальной жизни. Так, введение БотП повышает чувствительность точки G. Данная методика абсолютно безопасна (используется собственная плазма пациента) и может быть неоднократно применима. Не рекомендуется использование плазмолифтинга при выраженном опущении половых органов из-за низкой его эффективности в данном случае. Первый эффект улучшения тургора передней стенки влагалища наблюдается через 3 нед. Для поддерживающего эффекта рекомендуется 2-3 курса терапии в год.

Метод гематологического армирования прост, доступен, безопасен. При введении раствора в кожу или подкожно моделируется травма подслизистого слоя передней стенки влагалища, активируются процессы регенерации.

Как показывает практика, после двух-трех курсов применения гематологического армирования эластичность передней стенки влагалища восстанавливается как минимум на 50%, что соответственно улучшает фиксацию уретры, восстанавливает удержание мочи.

Основой профилактики стрессового НМ является сбалансированная физическая активность. Женщинам, особенно после 40 лет, не следует увлекаться подъемом тяжестей, необходимо тщательно регулировать интенсивность физических упражнений, избегать длительной езды на велосипеде. Гораздо больше шансов развития стрессового НМ имеют пациентки, рожавшие более двух раз, а также имевшие обширные разрывы мышц промежности, возникшие после родов.

ДАЙДЖЕСТ



Развитие цистита, пиелонефрита и мочекаменной болезни у крыс при дефиците витамина А в питании

Самки крыс линии Sprague Dawley Rat (100 особей в возрасте 3 нед) находились на диете, в которую были включены предварительно подготовленная многокомпонентная смесь, содержащая витамины, а также альбумин или сухое молоко. Крысы (44 особи), получавшие витаминную смесь и альбумин, (первая группа) набирали вес медленнее, чем животные второй группы, которым давали витаминную смесь и сухое молоко. В период между 19-й и 28-й неделями в первой группе от бактериального цистита и пиелонефрита погибли 12 крыс. Кроме того, еще у двух крыс развился перитонит после овариогистерэктомии. Эксперимент был завершен через 34 нед. У всех крыс первой группы выявлены такие патологии: пиелонефрит — у 68% животных, цистит — у 66%, мочекаменная болезнь — у 27% и почечнокаменная болезнь — у 5%. При гистологическом исследовании обнаружена плоскоклеточная метаплазия переходного эпителия у всех 44 крыс, при обследовании других видов эпителия изменений не выявлено. Дефицит витамина А был диагностирован

после проведения анализа крови и печеночных проб. Результаты анализа свидетельствуют, что в витаминной многокомпонентной пищевой смеси, которую получали крысы, содержалось только 25% витамина А от ожидаемого количества. Поскольку в сухом молоке содержится достаточно витамина А, у животных во второй группе признаков его дефицита не наблюдалось. К последствиям дефицита витамина А у крыс следует отнести: плоскоклеточную метаплазию, бактериальную инфекцию и образования камней в мочевых путях.

Данный отчет доказывает важность тщательного соблюдения технологии приготовления и хранения витаминных многокомпонентных пищевых смесей, используемых в экспериментальных диетах. Дефицит витамина А у крыс можно предположить на основании уменьшения веса и проявления заболеваний мочевыводящих путей даже в том случае, если не наблюдается поражение глаз.

John S. Munday Cystitis, pyelonephritis, and urolithiasis in rats accidentally fed a diet deficient in vitamin A Journal of the American Association for Laboratory Animal Science. 2009; 48(6): 790-4.



Коррекция дисбиоза влагалища у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе*

Т.А. Плужникова, родильный дом № 1

Центр профилактики и лечения невынашивания беременности, г. Санкт-Петербург

Инфекционные заболевания – одна из наиболее частых причин невынашивания беременности (НБ). Основная роль в НБ принадлежит урогенитальной инфекции и инфекциями, передающимся половым путем (ИППП). Воспалительные заболевания половых путей встречаются значительно чаще, чем мочевыводящих. При наличии генитальной инфекции беременность может прерваться на любом сроке. Для воспалительных заболеваний половых органов (вагиниты, цервициты) характерно стертое, латентное течение [3]. Особенностью урогенитальной инфекции в современных условиях является повышение частоты инфекций, протекающих с участием микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры влагалища [2]. В определенных условиях нормальная микрофлора приобретает патогенные свойства, а ее представители становятся возбудителями целого ряда заболеваний. Этот факт побуждает исследовать состояние микробиоценоза влагалища как потенциального резервуара микробов-возбудителей, способных вызвать патологический процесс [4]. Исследования, проведенные В.М. Сидельниковой (2005), показали, что у женщин с привычным НБ дисбиотические процессы в микробиоценозе нижних отделов полового тракта являются ведущим патогенетическим звеном в механизме восходящего инфицирования эндометрия, особенно у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. При бактериологическом исследовании цервикального канала часто встречается ассоциация нескольких бактериальных видов, стерильные посеы выявляют только у 8% женщин.

Количественный и качественный состав микрофлоры влагалища зависит от возраста, эндокринного и иммунного статуса пациентки. Влагалищная микрофлора включает грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-аэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы. В норме у здоровых женщин в вагинальном микробиоценозе доминируют лактобациллы, продуцирующие перекись водорода. Лактобациллы – это грамположительные факультативные бактерии, которые колонизируют слизистую влагалища и участвуют в формировании экологического барьера, обеспечивая резистентность вагинального биотопа [5]. В настоящее время известно семь видов лактобацилл, способных предотвращать развитие инфекционных

процессов гениталий. Некоторые их виды продуцируют биосурфактант, который блокирует адгезию патогенных микроорганизмов на тканях эпителия, а также кислоты и бактериоцины, ингибирующие рост различных бактерий. Нормальная микрофлора влагалища обеспечивается колонизационной резистентностью (КР). КР – это совокупность механизмов, которые поддерживают стабильность количественного и видового состава компонентов нормального микробиоценоза, предотвращающих заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов, входящих в его состав [1]. Основными механизмами КР вагинального биотопа являются кислотообразование и продукция перекиси водорода.

Многими исследователями доказана связь между дисбиозом влагалища и неблагоприятным исходом беременности. При выраженном дисбалансе в микробиоценозе влагалища клинические проявления инфекции нижнего отдела полового тракта имеют место только у 25-30% женщин. Вместе с тем около 50% нарушений состава микробиоценоза влагалища протекают без клинических проявлений, остаются невыявленными и, следовательно, нелечеными. Бессимптомные формы заболевания влияют на репродуктивное здоровье иногда в большей степени, чем симптоматические. Для НБ характерно наличие не моноинфекции, а сочетанной урогенитальной инфекции, которая часто протекает в субклинической форме, что затрудняет ее выявление [6]. Диагностика инфекционной патологии влагалища у женщин с НБ в анамнезе должна включать, наряду с диагностикой абсолютных патогенов (в т.ч., ИППП), характеристику состава вагинального микробиоценоза, а для выявления смешанной инфекции – культуральный метод исследования. Прегравидарная подготовка пациенток с НБ в анамнезе и выявленной урогенитальной инфекцией имеет большое значение для течения и исхода следующей беременности.

При выявлении клинических и микробиологических признаков дисбиоза влагалища необходимо проведение этиотропного лечения, конечной целью которого является восстановление нормального микробиоценоза влагалища. Для лечения дисбиоза влагалища существуют препараты орального и вагинального способов применения. С этой целью часто применяют

* «Российский вестник акушерства и гинекологии», 2008, № 3.



пробиотики; некоторые из них ориентированы на вагинальный способ введения (ацилакт, лактобактерин и др.). Их применение не всегда приводит к желаемому клиническому и терапевтическому эффекту, так как лакто- и бифидобактерии, выделенные из ЖКТ человека, при попадании в несвойственные условия обитания обладают низкими адгезивными свойствами по отношению к эпителиоцитам влагалища. В настоящее время в арсенале врачей появился новый, нормализующий вагинальную микрофлору пробиотический препарат для перорального приема – Вагисан (торговое название препарата в Российской Федерации «Лактогин») (компания «Ядран», Хорватия). В его состав входят уникальные штаммы лактобацилл (*L. Rhamnosus GR-1* и *L. Reuteri RC-14*), выделенные из дистальных отделов уретры и влагалища здоровых женщин канадскими учеными А.В. Bruce и G. Reid в 1980 г. Эти штаммы имеют высокие адгезивные свойства в отношении вагинальных эпителиоцитов. *L. Rhamnosus GR-1* обладает способностью продуцировать бактерициноподобные вещества и устойчива к спермицидам, а *L. Reuteri RC-14* продуцирует перекись водорода. Было доказано, что данные штаммы лактобацилл сохраняют жизнеспособность после пассажа через ЖКТ и могут успешно колонизировать влагалище, вытесняя патогенную флору. При этом необходимая доза пробиотика составляет 10^9 КОЕ [9, 10]. Исследования, проведенные G. Reid и соавт. (2001), показали, что применение лактобацилл *per os*, входящих в состав Вагисана (Лактогина), у больных бактериальным вагинозом на протяжении 28 дней привело к нормализации вагинальной флоры у 90% женщин [7]. В испытаниях, выполненных Ю.Э. Доброхотовой и соавт. (2007), доказана эффективность Вагисана у 93,3% беременных группы риска и с дисбиозом влагалища [8].

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности препарата Вагисан при лечении дисбиоза влагалища у женщин с НБ в анамнезе в период прегра-видарной подготовки.

Материалы и методы исследования

В испытании участвовали 65 женщин с выявленным дисбиозом влагалища и репродуктивными потерями в анамнезе. Пациентки первой группы (31 женщина) принимали препарат Вагисан (Лактогин) по 1 капсуле 2 раза в день *per os* в течение двух недель. Пациентки второй группы (контроля) (34 женщины) получали антибактериальные препараты для местного применения (беттадин, гексикон, тержидан, полижинакс, клион, макмирор).

Всем женщинам провели следующие обследования: бактериологическое (посев из цервикального канала на флору, посев на уреоплазму и микоплазму, ПЦР на хламидии, микробиоценоз) и вирусологическое (выявление антител к вирусам цитомегалии и герпеса). Кроме того, определяли уровни E_2 и Р в крови на 19-21-й день цикла, гомоцистеина, антитела к белкам эндометрия, АФА; оценивали интерфероновый статус, обследовали гемостаз (коагулограмма, анализ показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов), УЗИ. Средний возраст пациенток в обеих группах – 30,4 года. В первой группе привычное НБ в анамнезе было у 75,0% женщин, в группе контроля – у 59,1%. Из гинекологических заболеваний в обеих группах преобладали заболевания шейки матки. Эктопию и цервициты в первой группе определили у 42,2% пациенток, во второй – у 41,2%. С помощью бактериологического обследования в обеих группах выявили высокую частоту ассоциации микроорганизмов: в первой – у 70,9% больных, во второй – у 64,7%.

Для оценки эффективности лечения дисбиоза влагалища проводили повторное бактериологическое обследование (посев из цервикального канала и определение микробиоценоза) через две недели после окончания приема Вагисана. В группе контроля такое обследование выполняли через неделю после отмены свечей. Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблицы 1, в первой группе после лечения дисбиоза влагалища Вагисаном (Лактогином) увеличилось количество женщин, у которых в цервикальном канале при бактериологическом обследовании

Таблица 1. Характеристика бактериологического исследования цервикального канала пациенток до и после лечения Вагисаном (Лактогином), %

Возбудитель	Первая группа		Вторая группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Gardnerella vag.</i>	12,9	0	11,8	0
<i>Lactobacilla sp.</i>	13,3 ± 6,2*	46,2 ± 9,8*	20,6 ± 6,9	41,2 ± 8,4
<i>E. coli</i>	35,5 ± 8,6	18,5 ± 7,4	32,4 ± 8,0	20,6 ± 6,9
<i>Streptococcus sp.</i>	16,7 ± 6,7	3,8 ± 3,7	35,3 ± 8,2*	11,8 ± 5,5*
<i>Staphylococcus aur.</i>	13,3	0	5,9	0
<i>Corynebacterii sp.</i>	16,7 ± 7,8	3,8 ± 3,7	23,5 ± 5,8	14,7 ± 6,0
<i>Enterococcus sp.</i>	40,0 ± 8,9*	11,5 ± 6,3*	35,3 ± 8,2*	11,8 ± 5,5*
<i>Streptococcus B</i>	23,3 ± 7,7	15,4 ± 7,1	11,8 ± 5,5	14,7 ± 6,0
<i>Candida sp.</i>	13,3 ± 6,2	7,4 ± 5,1	8,8 ± 4,8	17,6 ± 6,5
<i>Klebsiella sp.</i>	6,7 ± 4,5	11,5 ± 6,1	2,9	0
<i>Staphylococcus epid.</i>	16,7 ± 6,7	3,8 ± 3,7	29,4 ± 7,8	23,5 ± 7,3

* – $p \leq 0,05$



Таблица 2. Характеристика микробиоценоза до и после лечения дисбиоза влагалища Вагисаном (Лактогином) у женщин с НБ, %

Характеристика микрофлоры	Первая группа		Вторая группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Только лактобациллы	6,7 ± 4,5	18 ± 7,4	8,8 ± 4,8	11,8 ± 5,5
Преобладают лактобациллы	43,3 ± 8,9*	73,1 ± 8,8*	35,3 ± 8,2	50,0 ± 8,6
Лактобациллы в меньшем количестве	20,0 ± 7,2	7,7 ± 5,1	5,9 ± 4,0	8,8 ± 4,9
Преобладает другая микрофлора	33,3 ± 8,3*	11,5 ± 6,1*	17,6 ± 6,5	29,5 ± 7,8
«Ключевые клетки»	10,0	0	20,6 ± 6,9	5,9 ± 4,0
Дрожжевые клетки	10,0 ± 5,4	11,5 ± 6,1	11,8 ± 5,5	23,5 ± 7,3

* $p \leq 0,05$

колонизация лактобацилл увеличилась с 13,3 до 46,2% ($p \leq 0,05$). В контрольной группе колонизация лактобацилл в цервикальном канале после применения антибактериальных препаратов достоверно не увеличилась. Также выявлено снижение в 3,5 раза колонизации *Enterococcus sp.* (с 40,0 до 11,5%; $p \leq 0,05$). После лечения перестали выделяться *Gardnerella vag.* и *Staphylococcus aur.* При терапии дисбиоза влагалища Вагисаном (Лактогином) не отмечено увеличения выделения грибов рода *Candida*; наблюдалась тенденция к снижению колонизации таких микроорганизмов, как *Streptococcus B*, *E. coli*, *Corynebacterii sp.* и *Streptococcus sp.*

В таблице 2 представлена характеристика микробиоценоза до и после лечения Вагисаном (Лактогином).

Как видно из таблицы 2, по данным микробиоценоза, через две недели у 73,1% пациенток первой группы после лечения Вагисаном (Лактогином) преобладают лактобациллы. В контрольной группе достоверного увеличения лактобацилл не выявлено. Вместе с тем в три раза уменьшилось количество женщин, у которых преобладает другая микрофлора (с 33,3 до 11,5%). Таким образом, применение Вагисана (Лактогина) способствовало полному исчезновению «ключевых клеток» у пациенток первой группы, тогда как в группе контроля они остались у 5,9% женщин. После лечения препаратом не отмечено увеличения выделения дрожжевых клеток (в контрольной группе наблюдалась тенденция к увеличению этих клеток с 11,8 до 23,5%).

Выводы

На основании результатов проведенного исследования можно сделать вывод, что препарат Вагисан (Лактогин) можно успешно применять для лечения дисбиоза влагалища без использования антибактериальных препаратов. Прием Вагисана (Лактогина) приводит к увеличению в 3,5 раза колонизации лактобацилл в цервикальном канале (с 13,3 до 46,2%; $p \leq 0,05$); к снижению в 3,5 раза колонизации *Enterococcus sp.* (с 40,0 до 11,5%; $p \leq 0,05$). Кроме того, Вагисан (Лактогин) способствует исчезновению во влагалище *Gardnerella vag.* и *Staphylococcus aur.* При применении данного препарата не увеличивается выделение грибов рода *Candida*. Также имеется тенденция к снижению колонизации в цервикальном канале таких микроорганизмов, как: *Streptococcus B* (в 1,5 раза),

E. coli (в два раза), *Corynebacterii sp.* и *Streptococcus sp.* (в 4 раза). По результатам анализа микробиоценоза, после лечения Вагисаном (Лактогином) у 73,1% женщин преобладают лактобациллы (в контрольной группе у 50,0%, $p \leq 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о положительном эффекте перорального пробиотика Вагисан (Лактогин) для лечения дисбиоза влагалища у женщин с репродуктивными потерями. Исследование показало высокую эффективность и переносимость препарата при отсутствии побочных реакций. На основе результатов данного исследования препарат Вагисан (Лактогин) можно рекомендовать к широкому применению в клиническую практику.

Литература

1. Анкирская А.С. Неспецифические вагиниты / А.С. Анкирская // Медицина для всех. – 2000. – № 2. – С. 17.
2. Доброхотова Ю.Э. Инфекционные аспекты невынашивания / Ю.Э. Доброхотова. – М., 2005. – С. 16.
3. Кошелева Н.Г. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова и др. – С Пб, 2002. – С. 58.
4. Радзинский В.Е. Профилактика послеродовых инфекций у женщин с бактериальным вагинозом / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц // Гинекология. – 2006. – № 2, Т 8. – С. 16-18.
5. Серов В.Н. Рациональная терапия влагалищных инфекций / В.Н. Серов Гинекология. – 2005. – № 2, Т 7. – С. 115-118.
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова. – М., 2005.
7. Reid G. Oral probiotics can resolve urogenital infections / G. Reid, A.W. Bruce, N. Fraser, C. Heineman et al // FEMS Microbiol. Immunol. – 2001. – № 30. – P. 49-52.
8. Доброхотова Ю.Э. Современные подходы к терапии вагинальных дисбиозов у беременных групп риска / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава // Вестник акушерства и гинекологии. – 2008. – № 1. – С. 62-65
9. Reid G. Probiotics for Urogenital Health / G. Reid // Nutr. Clin Care. – 2002. – № 1, Vol. 5.
10. Reid G. Urogenital infections in women - Can probiotics help? / G. Reid, A.W. Bruce // Postgraduate Medical J. – 2003. – № 79. – P. 429-432

Вагисан

Первый в мире оральный пробиотик для нормализации вагинальной микрофлоры

- изготовлен на основе уникальных штаммов лактобактерий, выделенных из урогенитального тракта здоровых женщин
- доказанная клиническая эффективность в лечении вагинальных дисбиозов
- уникальная доза – каждая капсула содержит не менее 10^9 живых лактобактерий, способных к размножению
- низкая частота рецидивов урогенитальных инфекций
- удобство в применении – per os

UA/8231/01/02 от 04.09.2008



«Ядран», Хорватия. Представительство в Украине: Киев, ул. Чигорина, 18, оф. 314. Тел. (044) 494-02-23, www.jadran.ru.



Токсоплазмозова інфекція у вагітних: діагностика та лікування

Л.М. Вовк, к.м.н., доцент кафедри інфекційних хвороб
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця



Актуальність проблеми

Серед причин, що можуть негативно впливати на процес запліднення, розвиток і перебіг вагітності, виникнення акушерської та вродженої патології, чільне місце посідають інфекційні агенти [3, 4, 31]. У структурі цих інфекцій значну роль відіграють представники TORCH-комплексу. На особливу увагу заслуговує токсоплазмоз як один із незаперечних чинників виникнення серйозної перинатальної патології, у т.ч. і вродженої (вроджений токсоплазмоз [ВТ]) [9, 11, 12]. Широке впровадження в практику охорони здоров'я нових методів діагностики (таких як імуноферментний аналіз [ІФА], полімеразна ланцюгова реакція [ПЛР]) та їхня доступність підняли серед лікарів різних спеціальностей нову хвилю обговорення дискусійних питань діагностики та лікування токсоплазмозу, ведення вагітних із цією патологією. Неоднозначне, хибне трактування результатів проведеного лабораторного дослідження (частіше не комплексного!) нерідко призводить до необґрунтованих рекомендацій щодо переривання вагітності, призначення неадекватного лікування із застосуванням препаратів, які можуть завдати шкоди як майбутній матері, так і дитині. У деяких випадках спостерігається неаргументоване зволікання з призначенням терапії, не проводиться обґрунтований динамічний моніторинг специфічного імунного стану жінки та новонародженого. Лікарі профільних спеціальностей (акушери-гінекологи, інфекціоністи, педіатри) зазвичай обізнані з клінічним симптомокомплексом, характерним для ВТ. Однак віддалені його прояви з ураженням органу зору, центральної нервової системи, внутрішніх органів, що можуть виникати через декілька місяців (а то й років), як правило, не пов'язують із ВТ. Усі ці аспекти залишаються надзвичайно актуальними через відсутність системи комплексного обстеження жінок, які планують вагітність, а також вагітних.

Інфікованість

Токсоплазмоз — одна з найбільш поширених та вивчених протозойних інвазій. За різними літературними даними, інфікованість дорослого населення земної кулі токсоплазмозом становить від 30 до 80% і залежить від кліматичних, соціальних і релігійних особливостей, пріоритетів національної кухні, рівня санітарної культури.

У той же час показники інфікованості залежать від якості медичного обслуговування в конкретному регіоні та від доступності скринінгових досліджень [3, 17, 21]. Найвищі рівні інфікованості населення токсоплазмами зафіксовані в країнах Азії, Центральної та Латинської Америки, Східної Європи, Франції; найнижчі — в країнах Скандинавії, Великої Британії, Північної Америки [20, 21]. Спостерігається прямий пропорційний зв'язок між інфікованістю та віком — найвищий відсоток інфікованих становлять особи старше 20 років. За даними літературних джерел, більш високий рівень інфікованості частіше виявляється серед жінок, а за даними деяких авторів — серед вагітних. Інші дослідники вказують на відсутність достовірної статистичної різниці за статевою ознакою [3, 21]. Однією з причин таких розбіжностей, на нашу думку, є різні методологічні підходи до оцінки цього показника та ще той факт, що жінки частіше проходять тестування на токсоплазмоз.

Необхідність контролю за токсоплазмозовою інфекцією

У науковій літературі розповсюджена думка [26], що ця вроджена інфекція (ВТ) є попередженою івилікованою, якщо своєчасно розпочати лікування. Для цього слід вчасно її діагностувати, і тому скринінг вагітної на токсоплазмоз має бути таким же обов'язковим, як на певні генетичні хвороби. Проте комплексне обстеження на токсоплазмоз жінок дітородного віку, що дає змогу своєчасно діагностувати захворювання та розпочати лікування, у більшості країн не запроваджене. В економічно розвинених країнах світу останніми десятиріччями минулого століття проводилися широкомасштабні дослідження з вивчення інфікованості токсоплазмами населення і вагітних зокрема, визначення ризику трансплацентарної передачі токсоплазмозу та розвитку ВТ [17, 19]. На жаль, на основі отриманих результатів не було досягнуто консенсусу щодо скринінгу та моніторингу вагітних і жінок, які планують вагітність, з метою попередження ВТ. Зважаючи на низький ризик вертикальної передачі цієї інфекції та високу вартість обстеження всіх вагітних, у США та в більшості європейських країн таке обстеження хоча і рекомендується, однак є добровільним і не входить до стандартного страхового медичного



пакета [21, 25, 30]. Лише в деяких країнах розроблено національні програми такого скринінгу осіб дитородного віку [10]. Фахівці ВООЗ, ґрунтуючись на результатах досліджень, не вважають обов'язковим проведення скринінгу на токсоплазмоз вагітних із таких причин [10]:

- невідомо, якою мірою звичайний скринінг вагітних на токсоплазмоз сприяє зниженню розповсюдженості ВТ;
- не з'ясовано, чи впливає проведення антенатального лікування жінок, вірогідно заражених токсоплазмами, на зниження частоти вертикальної передачі інфекції;
- обстеження на токсоплазмоз пов'язані зі значними витратами, і немає переконливих доказів того, що скринінг і лікування впливають на клінічний стан плода.

Підхід до цієї проблеми наочно демонструють результати анкетного опитування Центрами контролю та профілактики захворювань (CDC) у 35 країнах Європи 2008 року. Анкетування показало, що в 16 країнах проводиться звичайне спостереження за токсоплазмозом (обстеження вагітних за показаннями); в 12 – контроль ВТ за показаннями. Національний контроль ВТ проводиться лише в Данії, Франції та Німеччині, а регіональний – в Італії [17, 29]. У рекомендаціях Американської асоціації акушерів-гінекологів токсоплазмоз не входить до переліку інфекційних хвороб, на які необхідно обстежувати вагітних [30]. В Україні згідно з Клінічним протоколом з акушерської допомоги, затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2007 р. № 906, скринінг вагітних на токсоплазмоз не проводять, обстеження виконують за наявністю клінічних ознак, лікування не призначають [5]. Проте, посилаючись на існуючі методичні рекомендації та інструкції, в жіночих консультаціях обстеження на токсоплазмоз вагітних проводять, але, як правило, несвоєчасно, безсистемно та частково [1, 13, 14, 25].

Ризик вертикальної передачі токсоплазмозу та розвитку ВТ

Зараження плода токсоплазмами можливе при гострій первинній інфекції та, як вважають деякі дослідники, при реактивації хронічної латентної інфекції у вагітної [1, 2, 6]. Ризик вертикальної передачі збудника при первинному інфікуванні становить від 25 до 75% і зі збільшенням строку гестації підвищується, а ризик розвитку уражень плода (4-33%), навпаки, знижується [9, 11, 12]. Віддалені прояви ВТ зустрічаються частіше, якщо матір інфікується на пізніх строках вагітності [23, 33]. Саме тому питання щодо наявності або відсутності ВТ слід вирішувати не відразу після народження, а протягом певного періоду (не менше 2 років) спостереження за дитиною, особливо якщо у матері в період вагітності була зареєстрована сероконверсія (поява антитіл до токсоплазм у неімунних вагітних) [4, 18, 23, 28]. Деякі вчені вважають, що у серонегативних жінок дослідження для визначення антитіл IgM до токсоплазм потрібно проводити не лише в період гестації, а й через 1 міс після пологів, з метою уточнення рівня ризику розвитку ВТ у новонародженого [27].

Вплив гормональної перебудови організму вагітної на можливість інфікування

Вагітність – імуносупресія чи імунний дисбаланс? На особливу увагу заслуговує розповсюджена в літературі концепція фізіологічної імуносупресії при вагітності, яка може спотворювати як очікувану імунологічну відповідь на гостру інфекцію, так і провокувати реактивацію латентного токсоплазмозу. Більшість авторів визначають таку імуносупресію як фізіологічну (імунний дисбаланс), що значною мірою залежить від гормональної перебудови організму вагітної в певні періоди гестації [9, 16]. Як вважають К. Фризе та співавт., вагітність характеризується двома основними феноменами: вона є природною, успішною (хоч і обмеженою у часі) трансплантацією; одночасно слугує прикладом інвазивного росту пухлини, потенціал якої точно детермінований [16]. Сутністю цього формулювання є так званий «імунологічний парадокс вагітності», основу якого становлять складні взаємовідносини між організмом матері, плацентою та плодом. Головна роль у цьому складному механізмі відводиться гормональній та імунній перебудові в організмі матері, спрямованим на збереження вагітності до визначеного природою строку.

У I триместрі вагітності природним імунітетом забезпечується захист організму матері лише від деяких бактеріальних інфекцій та знижується ризик реактивації хронічних персистуючих інфекцій, у т.ч. токсоплазмозу. Однак низький рівень концентрації фолікулярних гормонів у I триместрі вагітності сприяє пригніченню специфічної ланки імунної відповіді матері, яка компенсується активацією системи неспецифічного імунітету. Виникає нова унікальна рівновага між специфічним і неспецифічним імунітетом матері, при якому центральною клітиною імунної адаптації матері стає не лімфоцит, а моноцит. Наслідком таких перебудов в організмі жінки є низька вірогідність внутрішньоутробного інфікування плода, натомість підвищується ризик переривання вагітності [8].

Збільшення продукції прогестерону та кортизолу в II та III триместрах сприяють посиленню фізіологічної імуносупресії задля збереження вагітності, проте такі зміни підвищують вірогідність передачі інфекції до плода [8, 19, 27].

Таким чином, кожний період вагітності характеризується певним каскадом гормональних та імунологічних реакцій, які значною мірою впливають на активність імунітету (в т.ч. і специфічного). Тому особливості імунологічної відповіді вагітних необхідно враховувати при встановленні діагнозу «токсоплазмоз» із метою уточнення його фази та гостроти процесу. Зважаючи на гострофазність IgM, необхідно враховувати динаміку їхніх титрів під час гестації для встановлення факту сероконверсії. Титри ж IgG можуть значно змінюватися на різних строках вагітності (в різні «гормональні» періоди) навіть при латентному перебігу інфекційного процесу. Саме тому порівнювати їх і робити діагностичні висновки лише на підставі цих даних недоцільно.



Лабораторна діагностика токсоплазмозу у вагітних

Основними методами діагностики токсоплазмозу на сьогодні є імунологічні. Серед них чільне місце посідає метод ІФА, за допомогою якого визначають якісно і кількісно IgG, IgM, IgA та авідність. Найбільш доцільне обстеження на токсоплазмоз – на стадії планування вагітності з метою вирішення питань щодо інфікованості та необхідності лікування. Грунтуючись на рекомендаціях ВООЗ, матеріалах CDC, працях науковців, ми розробили алгоритм діагностики токсоплазмозу у вагітних, що представлений у таблиці 1 [1, 15, 25, 30].

Можливість появи хибних як позитивних, так і негативних результатів існує завжди і ґрунтується на похибці самої методики виконання реакцій. За даними CDC, чутливість тесту визначення антитіл IgM становить 93,3-100%, специфічність – 77,5-99,1% [25]. Окрім того, на результат дослідження антитіл IgM можуть впливати наявність ревматоїдного фактора, кріоглобулінів, гіперглобулінемії у жінки та людський чинник (методологічні помилки при проведенні дослідження) [24, 25]. Саме тому наголошується на необхідності повторного серологічного дослідження (особливо в сумнівних випадках, бажано в двох сертифікованих лабораторіях) [24] та визначення вказаних біохімічних показників. У сумнівних випадках проведенню диференціальної діагностики між гострою та латентною фазами токсоплазмозу допомагає визначення авідності IgG. Низькоавідні IgG свідчать на користь гострої інфекції, середньоавідні – стадії реконвалесценції, високоавідні – стадії пост-інфекції [2, 15, 22].

Більшість дослідників вважають, що реактивація латентного токсоплазмозу та поява IgM можливі лише у ВІЛ-інфікованих хворих або в осіб із вираженим імунодефіцитом іншого генезу [21, 24, 33]. Однак цю думку поділяють не всі науковці і припускають появу IgM при

реактивації латентного токсоплазмозу в інших пацієнтів, у т.ч. у вагітних. У таких випадках рівень високоавідних IgG значно перевищує рівень IgM. І це співвідношення залишається сталим під час динамічного обстеження [18, 22, 29, 32].

Отже, виявлення антитіл до токсоплазм здебільшого пояснює лише факт зараження. Наявність та кількість IgG не відображують гостроти процесу і не можуть слугувати підставою для призначення лікування. З метою встановлення причинно-наслідкового зв'язку між хворобою, що раптово розвинулась, і токсоплазмозом, необхідно здійснювати специфічне динамічне обстеження в якомога найбільш ранні строки від початку захворювання, враховуючи скороминучість змін серологічних показників [2, 6]. У серопозитивних за IgG до токсоплазм жінок із первинним або вторинним безпліддям, звичайними викиднями та іншою патологією вагітності слід насамперед виключити інші (гормональні, запальні тощо) причини, що призвели до їхнього виникнення [9, 11, 12, 14, 28].

Застосування таких методів, як паразитологічний (золотий стандарт), ПЛР, реакції імуофлюоресценції, не вирішує проблеми діагностики токсоплазмозу у вагітних. Для цих методів характерні суттєві обмеження та труднощі. У першу чергу це стосується забору матеріалу (дослідження крові матері та плода, навколоплідних вод, плаценти, ліквору, гомогенатів тканин), техніки виконання (використання культур тканин, курячих ембріонів, лабораторних тварин, дорогого обладнання). Крім того, недоведеною є інтерпретація отриманих результатів (негативний результат дослідження не гарантує відсутності інфікування, позитивний результат не завжди підтверджує гостру фазу хвороби). Саме тому використання цих методів можливе, але оцінка результатів повинна проводитися комплексно, обов'язково з урахуванням показників серологічних досліджень.

Таблиця 1. Оцінка результатів серологічного дослідження на токсоплазмоз та подальша тактика ведення вагітних

IgM	IgG	Коментар	Тактика
-	-	Жінка не інфікована <i>Toxoplasma gondii</i> . Група ризику	Визначення IgM, IgG щомісячно до пологів та через 1 міс після пологів
+	-	Гостра токсоплазмозна інфекція, з вірогідністю інфікування не більше 4 тиж. Хибнопозитивний результат?	Визначення IgA. Контроль IgM, IgG через 2-3 тиж. При підтвердженні гострого процесу – проведення амніоцентезу, кордоцентезу та сонографії плода. Розглянути питання щодо лікування*. Якщо обстеження проводилося в I триместрі – розглянути питання про переривання вагітності
+	+	Інфікування не більше, ніж 12 міс тому, підозра на сероконверсію або хибнопозитивний результат IgM. Реактивація латентної інфекції?	Повторне дослідження IgM, IgG, визначення IgA та авідності IgG. За неможливості виключення сероконверсії під час вагітності – проведення амніоцентезу та кордоцентезу, сонографії плода та розглянути питання щодо лікування*
-	+	Інфікованість <i>T. gondii</i> не менше, ніж 12 міс	Жінка є імунною щодо токсоплазмозу, плід імунологічно захищений. Подальший моніторинг і специфічне лікування не показані

* Лікування під час вагітності проводиться в залежності від строку гестації (див. табл. 2).



Таблиця 2. Лікування токсоплазмозу у вагітних

Автор, схема лікування				
В.В. Васильев, 2000 [2]	Г.М. Дубинська та співавт., 2003 [15]	А.Я. Сенчук та співавт., 2005 [9]	И.С. Сидорова, 2008 [11]	В.А. Климов, 2009 [4]
Спіраміцин* (за однією із схем) • 1,5 млн 2 рази на добу протягом 6 тиж • 3 млн 2 рази на добу протягом 4 тиж • 3 млн 3 рази на добу протягом 10 днів Фансидар* 1 табл. 1 раз у 3 доби, 3 курси, перерва між курсами в 1 міс	Спіраміцин 3 млн 3 рази на добу безперервно до 18 тиж вагітності. Проведення амніоцентезу на строках 18 тиж. Якщо плід не інфікований, лікування продовжити до пологів. Якщо плід інфікований – піриметамін (0,1 г у першу добу, потім 0,025 г на добу) + сульфадіазин (4 г на добу) протягом 1 міс чи спіраміцин 3 млн 3 рази на добу протягом 3 тиж із перервами у 2 тиж – до пологів. Якщо амніоцентез не проводився – спіраміцин до пологів	Спіраміцин* 1,5 млн 2 рази на добу або сульфадіазин (4 г на добу) + еритроміцин 0,5 г 4 рази на добу в I-II триместрі Спіраміцин* безперервно до пологів 3 млн 3 рази на добу	Спіраміцин 3 млн 3 рази на добу до 15 тиж, на 16-36-му тижні – піриметамін (0,1 г у першу добу, потім 0,025 г на добу) + сульфадіазин 4 г на добу міняти по черзі з 4-тижневими курсами спіраміцину Із 36-го тижня – лише спіраміцин* 3 млн 3 рази на добу	Спіраміцин* 3 млн 3 рази на добу або Джозаміцин* 0,5 г 3 рази на добу протягом 10 днів

* Обов'язковим компонентом терапії токсоплазмозу є призначення фолієвої кислоти дозою 0,01 г/доб.

Лікування токсоплазмозу у вагітних

Вагітність є серйозним обмежувальним чинником у призначенні будь-яких лікарських препаратів. У прийнятті рішення щодо необхідності проведення терапії під час вагітності найважливішим є визначення часу інфікування жінки: задовго до вагітності, напередодні чи під час вагітності. Термін зараження визначають за даними анамнезу та результатами комплексного обстеження (за необхідності включаючи кордоцентез, амніоцентез). У випадку переходу негативних серологічних реакцій у позитивні та виявлення підвищення (чотирикратно) рівня специфічних антитіл у вагітних групи ризику їм необхідно провести екстрене превентивне лікування [1, 15, 23].

Показанням для призначення протитоксоплазмозової терапії вагітним є гострий токсоплазмоз незалежно від клінічної форми хвороби (маніфестний, інапарантний). Зважаючи на те, що гострий токсоплазмоз може мати субклінічний перебіг або маскуватися під інші захворювання, основою своєчасної діагностики хвороби у таких пацієнток є систематичний імунологічний моніторинг [1, 3, 9, 11, 12, 15, 16, 20, 33].

В Україні відсутні нормативні акти, що регламентують лікування токсоплазмозу у вагітних. Рекомендованими препаратами для них є макроліди (спіраміцин, еритроміцин, джозаміцин), які застосовують не раніше, ніж на 16-му тижні вагітності, та комплексний препарат фансидар (піриметамін + сульфадоксин) – після 20 тиж вагітності. Дослідники пропонують різні схеми терапії залежно від строку вагітності, термінів можливого інфікування, результатів пренатальної діагностики плода (табл. 2).

Окремо стоїть питання щодо доцільності та необхідності застосування антитоксоплазмозового імуноглобуліну. Патогенетично обґрунтованим можна вважати його призначення пацієнткам при доведеному гострому токсоплазмозі на початкових стадіях хвороби (що діагностується надзвичайно рідко) та особам з імунодефіцитом. Посилання на призначення імуноглобулінів вагітним та іншим імунокомпетентним жінкам є лише у працях вітчизняних і російських авторів [7]. Важко знайти пояснення доцільності призначення цього препарату особам із наявним високим титром антитоксоплазмозових IgG. Результати з позицій доказової медицини щодо безпеки/шкоди для плода застосування лікарських засобів пасивної імунізації відсутні. Разом із тим рекомендації CDC щодо ведення вагітних із гострими інфекційними хворобами (краснуха, вітряна віспа, кір тощо) не виключають їхнього застосування в найбільш ранні періоди захворювання, коли власні антитіла ще не продукуються в достатній кількості [25].

Отже, на сьогодні здебільшого розроблено основні підходи до діагностики та лікування токсоплазмозу у вагітних. Однак залишаються невирішеними багато питань як організаційного, так і лікувального характеру. Сучасні можливості та доступність проведення специфічних досліджень на токсоплазмоз диктують необхідність обов'язкового їх проведення на стадії планування вагітності. Призначення вагітним будь-якої специфічної терапії токсоплазмозу потребує об'єктивного обґрунтування з урахуванням клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження.



Література

1. Бондаренко А.Н. Диагностика токсоплазмоза у беременных / А.Н. Бондаренко, А.А. Бондаренко // Сучасні інфекції. – 2008. – № 4. – С. 11-24.
2. Васильев В.В. Токсоплазмоз: современные научно-практические подходы [Электронный ресурс] / В.В. Васильев – Режим доступа: <http://www.infectology.ru/mnenie/index.asp>.
3. Гриноу А. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Гриноу А., Осборн Д., Сазерленд Ш. – М.: Медицина, 2000. – 287 с.
4. Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность / В.А. Климов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
5. Клінічний протокол з акушерської допомоги [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2007 № 906. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
6. Лобзин Ю.В. Токсоплазмоз у беременных: клинические проявления, терапия и медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза / Ю.В. Лобзин, В.В. Васильев // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 5. – С. 40-41.
7. Писарева С.П. Применение специфического иммуноглобулина для лечения токсоплазмоза у беременных / С.П. Писарева, С.Н. Толкач, С.К. Литвинов // Здоровье женщины. – 2004. – № 3(19). – С. 1-5.
8. Посисеева Л.В. Иммунология беременности / Л.В. Посисеева, Н.Ю. Сотникова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 42-45.
9. Сенчук А.Я. Перинатальные инфекции: практ. пособие / [под ред. З.М. Дубоссарской] / А. Я. Сенчук. – М.: ООО МИА, 2005. – 318 с.
10. Сеть фактических данных по вопросам здоровья Европейского регионарного бюро ВОЗ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://euro.who.int/home/NewsArchive,language=Russian&PrinterFriendly=1&&NewsYear=2005>.
11. Сидорова И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода / Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 160 с.
12. Сидорова И.С. Течение и ведение беременности по триместрам / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: ООО МИА, 2007. – 304 с.
13. TORCH-инфекции в акушерстве и неонатологии / [под ред. Т.К. Знаменской]. – К.: Standart Digital Print, 2008. – 200 с.
14. TORCH-інфекції: клініка та сучасні принципи діагностики і лікування: метод. рекомендації / [Циснецька А.В., Січкоріз О.Є., Циснецький В.В. та ін.]. – Львів, 2007. – 46 с.
15. Токсоплазмоз. Клініка, діагностика та лікування / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, П.М. Козюк [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2003. – № 1 (129). – С. 23-25.
16. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: [пер. с нем. А.В. Розанова] / К. Фризе, В. Кахель. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
17. Benard A., Petersen E., Salamon R, et al. Survey of European programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis. – 2008. – Apr 10; 13(15).
18. Chene G., Thiebaut R. Options for clinical trials of pre and post-natal treatments for congenital toxoplasmosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Mar; 104(2): 299-304.
19. Couper K.N., Roberts C.W., Brombacher F. et al. Toxoplasma gondii-specific immunoglobulin M limits parasite dissemination by preventing host cell invasion. Infect Immun. 2005 Dec; 73(12): 8060-8.
20. Giannoulis C., Zournatzi B., Giomisi A. et al. Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. Hippokratia. 2008 Jul; 12(3): 139-43.
21. Hokelek M. Toxoplasmosis. <http://emedicine.medscape.com/article/229969-overview>.
22. Iqbal J., Khalid N. Detection of acute toxoplasma gondii infection in early pregnancy by IgG avidity and PCR analysis. J Med Microbiol. 2007 Nov; 56(Pt 11): 1495-9.
23. Kankova S., Flegr J. Longer pregnancy and slower fetal development in women with latent «asymptomatic» toxoplasmosis BMC Infect Dis. 2007 Oct 4; 7: 114.
24. Larkin M. Toxoplasma virulence explained The lancet infectious diseases, Volume 7, Issue 2, Page 87, February 2007.
25. Lopez A., Dietz V.J., Wilson F. Preventing congenital toxoplasmosis. In Centers for Disease Control and Prevention. CDC recommendations regarding selected conditions affecting women's health. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4902a5.htm>.
26. McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Mar; 104(2): 320-44.
27. Menzies F.M., Henriquez F.L., Roberts CW. Immunological control of congenital toxoplasmosis in the murine model. Immunol Lett. 2008 Jan 29; 115(2): 83-9.
28. Montoya J.G., Remington J.S. Management of toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008 Aug 15; 47(4): 554-66.
29. Pappas G., Roussos N., Falagas M.E. Toxoplasmosis snapshots: global status of toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. Int J Parasitol. 2009 May 8.
30. Prevention of perinatal infections // PRAG, 2008 American Journal of Medical Quality, Vol. 20, No. 5, 253-261 (2008)
31. Remington J.S., McLeod. R. Thulliez, P. Desmonts, G. Infectious diseases of the fetus and newborn infant // 6th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia 2006.- 947 p.
32. Rodrigues IM, Castro AM, Gomes MB, Amaral WN, Avelino MM. Congenital toxoplasmosis: evaluation of serological methods for the detection of anti-Toxoplasma gondii IgM and IgA antibodies. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 May; 104(3): 434-40.
33. Yasodhara P, Ramalakshmi B.A., Naidu A.N., Raman L. Prevalence of specific IGM due to toxoplasma, rubella, CMV and c.trachomatis infections during pregnancy Indian J Med Microbiol. 2001 Apr-Ju Semin Fetal Neonatal Med. 2007 Jun; 12(3): 214-23.



Передчасні пологи і передчасний розрив плодових оболонок — питання діагностики і ведення недоношеної вагітності

В.І. Пирогова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри; С.О. Шурпак

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології

ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

У сучасній перинатології проблема допологового вилиття навколоплідних вод і передчасних пологів посідає одне з провідних місць [2, 5, 10]. Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) зустрічається у 2,7-17% вагітностей, при цьому до 30-56% випадків передчасних пологів супроводжується допологовим вилиттям навколоплідних вод [3, 15]. Навколоплідні води відіграють важливу роль не тільки у біомеханіці пологів, вони мають велике фізіологічне значення для стану плода, оскільки створюють умови для його вільного розвитку і руху, а також захищають організм, що росте, від несприятливих впливів [4].

Мимовільний передчасний початок пологової діяльності і передчасне вилиття навколоплідних вод традиційно об'єднуються в поняття спонтанних передчасних пологів і характеризуються схожими чинниками ризику. Вилиття навколоплідних вод вважається передчасним, якщо відбувається на строках вагітності до 37 тиж, не менше ніж за годину до початку переймів. Причина розриву плодових оболонок у більшості випадків залишається нез'ясованою, проте основною передумовою вважаються безсимптомні запальні процеси статевих органів [3, 8, 17, 21].

Не дивлячись на вдосконалення знань щодо чинників ризику і механізмів передчасних пологів, незважаючи на сучасні превентивні заходи, частота народження недоношених дітей неухильно зростає і є основною причиною перинатальної захворюваності та смертності в економічно розвинених країнах [10]. Так, у США їхня частка становить близько 12-13% пологів; у Європі — 5-9% [6]. Передчасні пологи у 65-75% випадків настають самовільно — внаслідок передчасного вилиття навколоплідних вод (25-30%) або передчасного початку пологової діяльності при цілих плодових оболонках (40-45%). Третина випадків (25-35%) передчасних пологів припадає на ситуації, коли медичні показання з боку матері або плода вимагають дострокового розродження на строках вагітності до 37 тиж [2, 18].

Майже 5% недоношених дітей народжуються до 28 тиж вагітності (глибока недоношеність), близь-

ко 15% — на 28-31-му тижні (тяжка недоношеність), приблизно 2% — на 32-33-му тижні (недоношеність середнього ступеня) і 60-70% — на 34-36-му тижні вагітності (близько до строку) [5]. Підвищення частоти передчасних пологів, що останніми роками спостерігається в розвинених країнах, частково пояснюється, по-перше, тим, що все частіше виникає необхідність дострокового розродження за медичними показаннями [2, 15], а по-друге — широким упровадженням допоміжних репродуктивних технологій, пов'язаних із підвищеним ризиком невиношування вагітності, особливо багатоплідної [13].

Патогенез передчасних пологів до кінця не вивчено, проте відомо, що вони настають унаслідок патологічних процесів або ідіопатичної ранньої активації пологової діяльності. У теперішній час механізм початку пологів пояснюється різними теоріями: зниженням рівня прогестерону; окситоцинової стимуляції та децидуальної активації [7, 19, 20].

Згідно з теорією зниження рівня прогестерону, з наближенням пологів підвищується чутливість наднирників плода до адренкортикотропного гормону, наслідком чого є посилення секреції кортизолу. Кортизол плода активує плацентарну 17-гідроксилазу, що в свою чергу сприяє зниженню швидкості синтезу прогестерону і посиленій продукції естрогенів. Зміна співвідношення естрогенів і прогестерону стимулює синтез простагландинів, запускаючи каскад подій і, як наслідок, призводить до початку пологів [20].

Давно відомо, що багатоплідна вагітність пов'язана з підвищеним ризиком передчасних пологів. Так, від багатоплідних вагітностей народжується близько 2-3% всіх дітей, при цьому серед недоношених частка близнят сягає 15-20% [18]. За наявності двох плодів передчасними пологами закінчуються 60% вагітностей, а при більшій кількості — майже всі вагітності. При цьому приблизно у 40% випадків спостерігається початок пологової діяльності або вилиття навколоплідних вод на строках вагітності менше 37 тиж, а в решті випадків проводиться дострокове розродження за медичними показаннями.



До спонтанних передчасних пологів при багатоплідних вагітностях призводять або перерозтягнення матки, що обумовлює підвищення її скоротливої здатності, або ПРПО.

Ймовірно, багатоводдя або маловоддя також можуть спричиняти передчасне вилиття навколоплідних вод або передчасний початок пологової діяльності [2, 15].

Частота передчасних пологів, пов'язаних з ПРПО, підвищується після конізації або електроексцизії шийки матки, що проводяться з приводу передракових захворювань, а також при вадах розвитку матки [14].

Низкою досліджень останніми роками доведено, що у жінок, на перебіг вагітності яких впливала несприятлива психологічна або соціальна обстановка, частота передчасних пологів підвищується не менше, ніж у два рази навіть після стандартизації за іншими соціально-демографічними, медичними і поведінковими чинниками ризику [22].

Згідно з даними чисельних мікробіологічних досліджень, 25-40% передчасних пологів обумовлено внутрішньоматковою інфекцією [5, 8, 21]. Чимало авторів вважають, що інфекція зумовлює передчасні пологи шляхом активації неспецифічного імунітету. Ендотоксини мікроорганізмів і прозапальні цитокіни стимулюють вироблення простагландинів та інших медіаторів запалення, а також ферментів, що руйнують міжклітинну речовину. Руйнування міжклітинної речовини плодових оболонок призводить до передчасного вилиття навколоплідних вод, а простагландини, у свою чергу, підвищують скоротливу здатність матки. Дані, отримані на основі гістологічного дослідження плодових оболонок, свідчать, що чим менший строк вагітності, на якому відбуваються передчасні пологи, тим частіше виявляється внутрішньоматкова інфекція. Гістологічно підтверджений хоріоамніоніт можна виявити майже при всіх пологах на 21-24-му тижні вагітності і лише у 10% – на 35-36-му тижні. *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma urealyticum* та інші мікроорганізми, що ідентифікуються в матці до розриву плодових оболонок, зазвичай характеризуються низькою вірулентністю, що може пояснювати хронічний, часто безсимптомний перебіг внутрішньоматкової інфекції. Внутрішньоматкова інфекція може обмежуватися децидуальною оболонкою, а може розповсюджуватися на простір між амніоном і хоріоном і сягати амніотичної порожнини та плода. У нормі амніотична рідина стерильна, проте значення виявлення мікроорганізмів у плодових оболонках залишається нез'ясованим. Дані, отримані за допомогою сучасних інформативних методик, дали можливість виявити присутність мікроорганізмів у плодових оболонках у 70% вагітних, розроджених шляхом планового кесарева розтину при доношеній вагітності. Це дозволяє припустити, що лише наявності бактерій у плодових оболонках замало, щоб викликати запалення і передчасні пологи.

Незважаючи на те, що основним чинником допологового вилиття навколоплідних вод вважа-

ється інфікування, питання етіології та патогенезу ПРПО к залишаються недостатньо вивченими [17]. Для того, щоб чіткіше визначити механізми, за допомогою яких різні чинники провокують ПРПО і передчасні пологи, необхідні додаткові дослідження.

Своєчасна достовірна діагностика допологового вилиття навколоплідних вод є особливо важливою. ПРПО істотно впливає на результат і тактику ведення вагітності [2, 3, 5, 21]. У літературі немає єдиної думки щодо тактики ведення вагітності при ПРПО у разі відсутності пологової діяльності та вагітності менше 36 тиж. Головна мета очікувальної тактики при ПРПО до 36 тиж – зниження частоти синдрому дихальних розладів, що є основною причиною загибелі недоношених дітей. Доводиться вибирати між народженням недоношеної дитини в результаті індукції передчасних пологів і ризиком розвитку інфекції внаслідок пролонгації вагітності на фоні ПРПО.

Спонтанна пологова діяльність (без спроб індукції) за умови доношеної вагітності розвивається у 70% жінок протягом перших 24 год від моменту констатації розриву плодових оболонок, а у 90% – у перші 48 год. Ймовірність самостійного розвитку пологової діяльності при ПРПО та передчасних пологах залежить від строку гестації – чим менший строк, тим довший латентний період. Так, у межах 24 год при очікуваній масі плода 500-1000 г спонтанні пологи починаються лише у 25% жінок.

Помилкова діагностика передчасного розриву плодового міхура підвищує ризик ятрогенних ускладнень [3, 17].

Натепер у практиці використовуються декілька способів визначення наявності амніотичної рідини в піхві. Шийку матки і піхву оглядають в дзеркалах (перед оглядом вагітна повинна 20-30 хв полежати на спині). Спочатку оглядають задне склепіння піхви. Якщо підтікання навколоплідних вод немає, жінці слід натужитися або покашляти. При наявному розриві плодових оболонок у момент, коли породілля кашляє або тужиться, із зовнішнього вічка витікають навколоплідні води [2, 3].

У разі сумніву щодо ПРПО та для диференціальної діагностики навколоплідних вод із сечею, підвищеною секрецією вагінальних і цервікальних залоз рекомендується застосування низки діагностичних клінічних та лабораторних методів (ультрасонографії, визначення рН піхвового вмісту, тесту «папороті», цитологічного дослідження вагінального вмісту, тесту Зейванг, нітразинового тесту тощо) [3, 17].

Метод визначення рН за допомогою тест-смужок ґрунтується на визначеній кислотності певних біологічних рідин: навколоплідні води мають лужну реакцію (рН 7-7,5), а вагінальні виділення в нормі – кислу (рН 4-4,5). Виділення з піхви беруть стерильним ватним тампоном і наносять на тест-смужку, забарвлення якої в синьо-зелений (рН 6,5) або синій (рН 7) колір свідчить про наявність в досліджуваному



матеріалі навколоплідних вод. Однак хибнопозитивні результати можливі за наявності в досліджуваному матеріалі крові, сечі, сперми або антисептиків.

Для проведення нітразинового тесту декілька краплин рідини, взятої з піхви, наносять на смужку нітразинового паперу. За наявності амніотичної рідини папір забарвлюється у темно-синій колір.

Під тестом «папороті» розуміють феномен утворення візерунка листка папороті (арборизації). Ватним тампоном забирають матеріал з ділянки зовнішнього вічка цервікального каналу, тонким шаром наносять на чисте предметне скло, препарат висушують на повітрі протягом 5-7 хв з наступним переглядом у світлооптичному мікроскопі при малому збільшенні. Виявлення кристалізації у вигляді листка папороті або деревовидної структури є підтвердженням наявності навколоплідних вод. Листок папороті, що утворюється при арборизації амніотичної рідини, має більше розгалужень, ніж при арборизації цервікального слизу. Для уникнення хибнонегативного результату вивчають під мікроскопом всю площу мазка. Виявлення феномена папороті хоча би на одній ділянці свідчить про позитивний результат. Хибнопозитивні результати виникають при дотику до препарату пальцем або попаданні на скло фізіологічного розчину.

Цитологічний тест ґрунтується на виявленні елементів навколоплідних вод (луски епідермісу плода і крапельок жиру) у мазку з піхви.

Для дослідження піхвового вмісту за методикою Л.С. Зейванг на предметне скло наносять 1-2 краплини піхвового вмісту і додають одну-дві краплини 1% водного розчину еозину з наступним переглядом у світлооптичному мікроскопі при малому збільшенні. При вилитті навколоплідних вод у досліджуваній рідині серед яскраво-рожевих епітеліальних клітин піхви та еритроцитів спостерігається скупчення незафарбованих без'ядерних клітин епідермісу плода, які не забарвлюються через те, що вкриті першородною змазкою.

Ультрасонографія при підозрі на ПРПО має включати ретельну оцінку об'єму амніотичної рідини, оскільки при достатній її кількості діагноз ПРПО є сумнівним. У той же час відсутність попередніх даних щодо наявності багатоводдя чи маловоддя може призвести до діагностичних помилок, що вимагає спостереження у динаміці [16].

За умов збільшення тривалості безводного періоду точність діагностики вилиття вод навіть при застосуванні декількох тестів знижується. У той же час звернення пацієнток щодо обстеження часто відтерміновано від моменту вилиття або підозри на вилиття вод не годинами, а добами. Частота хибнопозитивних та хибнонегативних результатів описаних методик при діагностиці ПРПО, вимушена госпіталізація, психологічний дискомфорт вагітних і персоналу, матеріальні витрати, неогрунтована медикаментозна терапія вимагають застосування сучасних інноваційних методів для діагностики ПРПО та загрози розвитку передчасних пологів [1].

Серед сучасних методів виявлення навколоплідних вод у вагінальних виділеннях заслуговує на особливу увагу тест Actim PROM (Medix Biochemica, Фінляндія), ексклюзивним дистриб'ютором якого є добре відоме в Україні ТОВ «Фармаско». Принцип дії тест-смужки Actim PROM базується на виявленні протеїну-1, що зв'яже інсуліноподібний фактор росту (ПЗІФР-1) [11]. Концентрація ПЗІФР-1 у навколоплідних водах у 100-1000 разів вища, ніж у сироватці крові вагітної. У виділеннях із піхви в нормі цей білок відсутній і з'являється там у разі потрапляння амніотичної рідини.

Метою дослідження, проведеного в умовах Львівського клінічного обласного перинатального центру, була оцінка ефективності, специфічності і чутливості тест-системи Actim PROM у вагітних на строках гестації 25-36 тиж із підозрою на ПРПО.

У пацієнток, що ввійшли в дослідження, основною скаргю була наявність надмірної кількості виділень з піхви з терміном давності від 5 год до 3 дб (72 год), в середньому $37,9 \pm 18,8$ год. При госпіталізації пологова діяльність була відсутня у всіх жінок, клінічно при огляді родових шляхів у дзеркалах підтікання навколоплідних вод не візуалізувалось у 80% випадків. У 15% пацієнток були незначні кров'янисто-слизові виділення з піхви. У 25% жінок діагностовано кандидозний кольпіт.

Одразу після госпіталізації пацієнткам проводили УЗ-обстеження, при первинному огляді родових шляхів у дзеркалах – забір матеріалу для цитологічного тесту, тесту «папороті», нітразинового тесту, тесту Зейванг, бактеріоскопічного дослідження вагінальних виділень та визначення рН піхвових виділень за допомогою тест-смужки.

У всіх випадках проводили дослідження вагінальних виділень тест-системою Actim PROM. У вагітних, у яких візуально спостерігалось підтікання навколоплідних вод, застосування тесту Actim PROM дало стовідсотковий позитивний результат. У той же час за даними арборизації (тест «папороті») та цитологічного тесту в одному випадку був отриманий сумнівний результат.

Більший розкид даних щодо верифікації ПРПО виявлено у вагітних із підозрою на підтікання вод, скарги яких на надмірні виділення з'явилися понад добу тому. Заслуговує на увагу розбіжність результатів тестів, що рутинно використовуються у клініці, з результатами, отриманими при дослідженні тест-системою Actim PROM та наступним клінічним перебігом і наслідками вагітності (таблиця).

Варто відмітити, що на достовірність результатів тесту Actim PROM не впливала наявність помірних кров'янистих виділень із родових шляхів та кандидозного кольпіту.

Майже у третини вагітних (27,2%), яких було госпіталізовано з підозрою на ПРПО, діагноз не підтвердився. Пацієнтки, у яких тест Actim PROM виявився негативним, з прогресуючою вагітністю були виписані додому.



Таблиця. Порівняльна таблиця чутливості та специфічності методів діагностики ПРПО

Діагностичні тести	Результат тестів			
	Наявність клінічної візуалізації вод, %		Підозра на ПРПО, %	
	ПРПО підтверджено	ПРПО не виявлено	ПРПО підтверджено	ПРПО не виявлено
Actim PROM	100	–	100	–
УЗД	100	–	87,5	12,5
Цитологічний тест	75	25	62,5	37,5
Нітразиновий тест	100	–	50	50
Тест Зейванг	100	–	87,5	12,5
pH виділень $\geq 6,5$	100	–	75	25
Тест „папороті”	75	25	37,5	62,5

Проведені дослідження свідчать, що тест Actim PROM є швидким, зручним у використанні, чутливим і специфічним методом. Це дає можливість провести достовірну діагностику ПРПО та уникнути хибнопозитивних чи хибнонегативних результатів рутинних тестів.

Достовірне встановлення або заперечення ПРПО за допомогою швидкого, високочутливого та легкого у використанні тесту дає можливість вчасно діагностувати патологію, обрати оптимальну акушерську тактику та зменшити акушерську агресію, що в свою чергу сприяє зменшенню ускладнень пологів, післяпологового та неонатального періодів.

Повертаючись до проблеми діагностики передчасних пологів, необхідно зазначити, що сьогодні в пологових стаціонарах України зосереджується значна кількість вагітних, у яких діагноз загрози передчасних пологів встановлюють на основі їх суб'єктивних скарг, наявності підвищеного тону мати при відсутності структурних змін шийки матки. Медикаментозна терапія вагітних із застосуванням токолітиків, спазмолітиків, гестагенів переходить розумні межі, а частота передчасних пологів, однак, не має тенденції до зниження.

Доведено, що за тонусом матки не можна з упевненістю робити висновок щодо ризику передчасних пологів при одноплідній вагітності, оскільки в нормі він значно різниться [2, 12]. Незадовго до передчасних пологів пацієнтки зазвичай пред'являють скарги на перейми, вилиття навколоплідних вод, кров'янисті виділення з піхви. Якщо останні можна розпізнати просто, то діагностика загрози передчасної пологової діяльності пов'язана з певними труднощами – оскільки симптоми, що нагадують передвісників передчасних пологів, часто зустрічаються при нормальному перебігу вагітності. Достовірною ознакою загрози передчасних пологів вважається структурний стан (довжина) шийки матки, визначення якої при УЗ-дослідженні сприяє виявленню вагітних зі значним ризиком передчасних пологів [16]. За даними деяких дослідників, якщо довжина шийки матки перевищує 30 мм,

вірогідність пологів протягом найближчого тижня становить близько 1%. На підставі цього автори рекомендують утримуватися від лікування, спрямованого на збереження вагітності і проводити амбулаторне спостереження [16].

Вивчення біологічних маркерів сприяє кращому розумінню патологічних механізмів, що призводять до спонтанних передчасних пологів, проте клінічне значення більшості з них невелике [9]. За концентрацією деяких речовин в біологічних рідинах можна передбачити передчасні пологи лише за 24 год до початку, що виключає можливість їхньої профілактики. Інші ж речовини слугують маркерами передчасних пологів на пізніх строках вагітності, при яких захворюваність серед новонароджених відносно низька.

У даній ситуації необхідно звернути увагу на появу тесту для діагностики загрози передчасних пологів – Actim Partus (постачальник ТОВ «Фармаско»). Тест Actim Partus ґрунтується на визначенні фосфорильованого ПЗІФР-1 в цервікальному слизі. Фосфорильований ПЗІФР-1 продукується децидуальними клітинами і вивільняється при наблизненні пологів. Найнижча концентрація його виявлення за допомогою тесту Actim Partus становить 10 мкг/л. За даними літератури, при концентрації фосфорильованого ПЗІФР-1 в цервікальному слизі менше за 10 мкг/л (тест негативний) у 94% вагітних немає загрози розвитку передчасних пологів протягом двох тижнів після обстеження. Це дає змогу змінити алгоритм спостереження, уникнути госпіталізації та медикаментозної терапії [11].

Нами було проведено дослідження специфічності і чутливості тест-системи Actim Partus на обмеженому контингенті – 15 вагітних, госпіталізованих з приводу загрози передчасних пологів у пологовий стаціонар на 32–34-му тижні гестації зі скаргами на біль внизу живота, періодичним підвищенням тонусом матки.

Тест Actim Partus був позитивним у 11 (73,3%) жінок, яким призначали терапію для пролонгації вагітності. З них у 4 (36,4%) – передчасні пологи розвинулися протягом доби, незважаючи на проведення гострого токолізу; у 3 (27,3%) – вагітність була

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

actim™ PROM & PARTUS



actim™ PROM

ШВИДКИЙ ТЕСТ
ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ НАВКОЛОПЛІДНИХ ВОД
У ВАГІНАЛЬНИХ ВИДІЛЕННЯХ.*

actim™ PARTUS

ШВИДКИЙ ТЕСТ
ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ГОТОВНОСТІ ШИЙКИ
МАТКИ ДО ПОЛОГІВ.**

Якість моніторингу вагітності

- ✓ Прогнозування ризику передчасних пологів
- ✓ Виявлення мікророзривів плодових оболонок
- ✓ Визначення тактики ведення вагітної жінки
- ✓ Покращення показників народжуваності
- ✓ Збереження здоров'я майбутнього покоління



* визначення протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ПЗІФР-1).

** визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ФПЗІФР-1).

www.pharmasco.com

тести
гінекологічної
групи

тести
для визначення
інфекційних
захворювань

тести
для визначення
наркотичних
речовин

тести
для
визначення
кардіомаркерів

тести
для
визначення
онкомаркерів

тести
для
визначення
ЗПСШ

біохімія
сечі

аналітична система
Turbox plus
для визначення
білків



Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 8850/2009 від 11.08.09

ТОВ «ФАРМАСКО»
тел.: (+38 044) 537 08 04
e-mail: contact@pharmasco.com
www.pharmasco.com



продолгована на 3-4 доби, що дало змогу провести профілактику респіраторного дистрес-синдрому новонароджених, у 4 (36,4%) – вагітність вдалося продовжити до 36 тиж.

Тест Actim Partus виявився негативним у 26,7% обстежених пацієнток. Тому терапії, спрямованої на збереження вагітності, їм не призначали. Вагітність у цих жінок завершилася пологамі у належний строк.

Проведене дослідження свідчить про високу чутливість та специфічність тесту Actim Partus, який дає можливість визначити ризик розвитку пологової діяльності при загрози передчасних пологів. Це дозволяє рекомендувати його застосування при призначенні терапії, спрямованої на збереження вагітності після 22 тиж, для зниження частоти випадків лікування «про всяк випадок».

Таким чином, своєчасне виявлення ознак загрози передчасних пологів та діагностики ПРПО дає змогу створити додаткові можливості для поліпшення акушерських і перинатальних наслідків. Обидва тести – Actim Partus та Actim PROM – підвищують діагностичну точність, допомагають уникнути як гіпердіагностики, так і хибнонегативних результатів обстеження. Простота виконання, швидкість, висока чутливість і специфічність дозволяють рекомендувати їх для застосування в умовах амбулаторій сімейного лікаря, жіночих консультацій, родопомічних закладів для оптимізації ведення вагітних груп ризику невиношування вагітності.

Література

1. Абрамченко В.В. Фармакотерапия преждевременных родов: Т. 1 – М.: МедЭкспертПресс, Петро- заводск: ИнтелТек, 2003. – 448 с.
2. Кулаков, Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Преждевременные роды. – М.: Медицина, 2002. – 176 с.
3. Максимович О.И., Протопопова И.В., Ильин В.П. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 3 (49). – С. 207-212.
4. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2000. – 304 с.
6. Ananth C.V., Joseph K.S., Oyelese Y., Demissie K., Vintzileos A.M. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000 // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – V. 105. – P. 1084-1091.
7. Fonseca E.B., Celik E., Parra M., Singh M., Nicolaides K.H.; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk

of preterm birth among women with a short cervix // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – V. 357. – P. 462-469.

8. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – V. 342. – P. 1500-1507.
9. Goldenberg R.L., Goepfert A.R., Ramsey P.S. Biochemical markers for the prediction of preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – V. 192. – P. 36-46.
10. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Preterm Birth 1. Epidemiology and causes of preterm birth // *Lancet.* – 2008. – V. 371. – P. 75-84.
11. Elizur S.E. et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: evaluation of a bedside test // *Am. J. Perinatol.* – 2005. – V. 22. – P. 305-309.
12. Iams J.D., Newman R.B., Thom E.A. et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – V. 346. – P. 250-255.
13. Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W., Croughan M.S. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – V. 103. – P. 551-563.
14. Jakobsson M., Gissler M., Sainio S., Paavonen J., Tapper A.M. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – V. 109. – P. 309-313.
15. Krupa F.G., Faltin D., Cecatti J.G., Surita F.G., Souza J.P. Predictors of preterm birth // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2006. – V. 94. – P. 5-11.
16. Leitich H., Brumbauer M., Kaider A. et al. Cervical length and dilation of the internal os as detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – V. 181. – P. 1465-1472.
17. Mercer B.M., Goldenberg R.L., Meis P.J. et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – V. 183. – P. 738-745.
18. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J. et al. The preterm parturition syndrome // *B.J.O.G.* – 2006. – V. 113. – P. 17-42.
19. Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M., Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – V. 10. – P. 273-279.
20. Sfakianaki A.K., Norwitz E.R. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2006. – V. 19. – P. 763-772.
21. Slattery M.M., Morrison J.J. Preterm delivery // *Lancet.* – 2002. – V. 360. – P. 1489-1497.
22. Smith L.K., Draper E.S., Manktelow B.N., Doring J.S., Field D.J. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2007. – V. 92. – P. 11-14.

Тематические спецвыпуски журнала для наших читателей

С сентября 2010 г. начинается подписка на журнал «Медицинские аспекты здоровья женщины» на 2011 г.



Те читатели, которые оформят подписку на первое полугодие 2011 г. (5 номеров), получают дополнительно специальный выпуск журнала «Гормональная терапия и контрацепция» – 2011 г.

В нем будут представлены материалы по особенностям назначения заместительной гормональной терапии; лечению гормонально-зависимых патологических состояний, бесплодия и невынашивания беременности; показаниям и выбору различных методов контрацепции.



Те читатели, которые оформят подписку, начиная со второго полугодия 2011 г. (5 номеров), получают дополнительно специальный выпуск журнала «Инфекции в акушерстве и гинекологии» – 2011 г.

В него будут включены материалы следующего характера: специфические и неспецифические инфекционные заболевания в практике акушера-гинеколога; диагностика и лечение заболеваний, передающихся половым путем; профилактика и лечение акушерско-гинекологического сепсиса и его осложнений.



При подписке на год (10 номеров) читатель дополнительно получит 2 специальных выпуска журнала: «Гормональная терапия и контрацепция», «Инфекции в акушерстве и гинекологии», а также Сборник клинических рекомендаций журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» – 2010.

Сборник клинических рекомендаций журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» – 2010 содержит современные европейские и американские руководства с комментариями и рекомендациями ведущих отечественных специалистов по следующим направлениям: гинекология, акушерство, терапия, кардиология, эндокринология и др.

В 2011 г. предусмотрено 10 выходов журнала. Стоимость годовой подписки – 250 грн, на полугодие – 125 грн. Оформить подписку на наше издание вы можете в любом отделении связи по каталогу «Укрпочты» в разделе «Охорона здоров'я України. Медицина». Подписной индекс – 95404

Заполненную печатными буквами анкету и копию квитанции о подписке на полугодие/год присылайте до 31 декабря 2010 г., на второе полугодие – до 30 июня 2011 г. почтой по адресу: редакция журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины», ул. Светлицкого, 35а, г. Киев, 04123 или факсом: (044) 391-31-41, или на электронный адрес: Arefieva@id-zu.com с пометкой «Получение спецвыпуска. Подписка».

Реквизиты:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки», ЄДРПОУ 32775808, МОФ 322153 філія «Залізничне відділення Промінвестбанку в м. Києві» р/р 26000301362820, 01034, м. Київ, вул. Ярославів Вал, 21-П



Анкета

Ф.И.О. _____
Специальность _____
Адрес на который вы желаете получить спецвыпуски и рекомендации:
ул. _____ дом _____ кв. _____
город (район, область) _____
индекс _____
контактный телефон (мобильный/домашний/рабочий с указанием кода города) _____



Применение антиинфекционных химиопрепаратов при беременности и кормлении грудью*

Рациональное и эффективное применение антибиотиков во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- использовать лекарственные средства (ЛС) только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма (критерии FDA);
- при назначении препаратов следует учитывать срок беременности – ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особо тщательно подходить к назначению antimicrobial препарата (АМП) до 5 мес беременности;
- в процессе лечения рекомендуется тщательный контроль за состоянием матери и плода.

Уровни риска применения ЛС при беременности и лактации

А – в результате адекватных, строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместре беременности. Кроме того, нет данных, свидетельствующих о подобном риске при использовании ЛС в последующих триместрах.

В – при изучении влияния ЛС на репродукцию животных не выявлено риска неблагоприятного действия на плод. Однако адекватные и строго контролируемые исследования у беременных не проводились.

С – при изучении репродукции на животных обнаружено неблагоприятное действие на плод, а адекватные и строго контролируемые исследования у беременных не проводились. Однако потенциальная польза от применения ЛС при беременности может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

Д – имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или в клинической практике. Однако потенциальная польза, связан-

ная с их применением у беременных, может оправдывать их использование, несмотря на возможный риск.

Х – в испытаниях на животных или в клинических исследованиях выявлены нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или в клинической практике; риск, связанный с применением ЛС у беременных, превышает потенциальную пользу.

Официальная инструкция производителя относительно применения ЛС при беременности

С осторожностью – официальный запрет на применение препарата в период беременности не установлен, научные сведения о возможности его применения в период беременности отсутствуют или противоречивы. Применение возможно только по строгим показаниям или при угрожающих жизни состояниях, при уверенности врача, что потенциальная польза от применения АМП у беременных превышает возможный вред для плода.

Запрещено – имеются противопоказания к применению при беременности.

Официальная инструкция производителя относительно применения ЛС при лактации

С осторожностью – официальный запрет на применение препарата в период грудного вскармливания не установлен, научные сведения о возможности применения препарата в период кормления грудью отсутствуют или противоречивы. Целесообразно на время лечения воздержаться от грудного вскармливания. В тех случаях, когда такой возможности нет и кормление грудью продолжается, АМП может применяться по строгим показаниям. При этом необходимо тщательно сопоставить пользу от его приема с возможным риском для грудного ребенка.

Запрещено – применение препарата во время кормления грудью противопоказано.

* И.О. Карпов, А.А. Зайцев, Е.А. Ушкалова Применение антиинфекционных препаратов при беременности и кормлении грудью / Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии; под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.И. Козлова, 2002.



Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: беременность / кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Антибактериальные препараты				
Пенициллины				
Азлоциллин	—	С осторожностью / с осторожностью	Проходят через плаценту, однако неблагоприятное влияние на плод, как правило, отсутствует. При беременности увеличен клиренс пенициллинов	Проникают в грудное молоко. Возможны изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка, кандидоз, высыпания на коже
Амоксициллин	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	Проникает в грудное молоко
Амоксициллин / клавуланат	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко
Ампициллин, ампициллин / сульбактам	B	С осторожностью / с осторожностью	Быстро проходит через плаценту, но в низких концентрациях. Снижают как плазменный уровень, так и экскрецию эстриола с мочой путем нарушения гидролиза конъюгированных стероидов в кишечнике. Эстриол мочи используется для оценки состояния фетоплацентарной системы; снижение его уровня может быть признаком дистресс-синдрома	Проникают в грудное молоко
Бензилпенициллин, бензатина бензилпенициллин	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходят через плаценту, особенно в I триместре беременности. Применение бензилпенициллина на ранних стадиях беременности может повысить сократительную активность матки и увеличивать число спонтанных абортот. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко в низких концентрациях
Карбенициллин	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Оксациллин	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Пиперациллин	B	С осторожностью / с осторожностью	Быстро проходит через плаценту. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Пиперациллин / тазобактам	B	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных. См. пиперациллин	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях



Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: беременность / кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Тикарциллин / клавуланат	B	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных	Нет данных
Цефалоспорины				
Цефалоспорины			Проходят через плаценту в низких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко. Возможны изменение кишечной микрофлоры, сенсбилизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь
Цефадроксил, цефазолин, цефалексин	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко в очень низких концентрациях
Цефаклор, цефуроским	B	С осторожностью / с осторожностью	Быстро проходят через плаценту	Цефуроским применять с осторожностью
Цефиксим, цефоперазон, цефоперазон / сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтриаксон, цефепим	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходят через плаценту, особенно хорошо преодолевают трансплацентарный барьер цефоперазон и цефтазидим. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Не следует применять цефиксим и цефтибутен из-за отсутствия соответствующих клинических исследований
Карбапенемы				
Имипенем / циластатин	C	С осторожностью / с осторожностью	Есть данные о тератогенном действии у животных. Исследований у человека не проведено	Нет данных о безопасности применения при кормлении грудью
Меропенем	B	С осторожностью / с осторожностью	Данные о тератогенном действии у животных отсутствуют. Исследований у человека не проведено	Нет данных о безопасности применения при кормлении грудью
Монобактамы				
Азтреонам	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Макролиды				
Азитромицин	B	С осторожностью / с осторожностью	Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено. Ряд препаратов применяется в период беременности для лечения хламидиоза, токсоплазмоза	Проникают в грудное молоко. Отрицательного влияния на ребенка не выявлено
Джозамицин	-	С осторожностью / запрещено	Применяется при хламидийной инфекции у беременных. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Нет данных
Кларитромицин	C	Запрещено / запрещено	Применяется при хламидийной инфекции у беременных. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях



Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: беременность / кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Мидекамизин, рокситромицин	–	Запрещено / запрещено	Нет данных	Проникают в грудное молоко в высоких концентрациях
Спирамицин	–	С осторожностью / запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет. Применяется при лечении токсоплазмоза беременных	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Эритромицин	B	С осторожностью / с осторожностью	Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет. Проходит через плаценту в низких концентрациях. Во время беременности противопоказан эритромицина эстолат	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Аминогликозиды			Проходят через плаценту. Высокий риск ототоксичности и нефротоксичности	Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно влияние на микрофлору кишечника
Амикацин	D	Запрещено / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватных и строго контролируемых исследований не проводилось
Гентамицин	C	По жизненным показаниям / с осторожностью	Проходит через плаценту в средних концентрациях. Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Канамицин	D	Запрещено / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Неомицин	–	Запрещено / с осторожностью	Данные о безопасности отсутствуют	Данные о безопасности отсутствуют
Нетилмицин	D	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Стрептомицин	D	Запрещено в I триместре, в остальных – по жизненным показаниям / с осторожностью	Быстро проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Тобрамицин	D	По жизненным показаниям / с осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Тетрациклины				
Доксициклин, тетрациклин	D	Запрещено / запрещено	Проходят через плаценту, накапливаются в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию. Высокий риск гепатотоксичности	Проникают в грудное молоко. Нарушение развития зубных зачатков, линейного роста костей, фотосенсибилизация, изменение кишечной микрофлоры, кандидоз



Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: беременность / кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Хинолоны / фторхинолоны			Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено. Высокий риск артрококситности	Проникают в грудное молоко. Высокий риск артрококситности
Левофлоксацин	C	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Ломефлоксацин	C	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Моксифлоксацин	C	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Норфлоксацин	C	Запрещено / запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Нет данных
Офлоксацин	C	Запрещено / запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко
Пефлоксацин	C	Запрещено / запрещено	Проходит через плаценту	Проникает в грудное молоко
Спарфлоксацин		Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Ципрофлоксацин	C	Запрещено / запрещено	Проходит через плаценту	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Налидиксовая кислота	-	Запрещено / запрещено	Нет данных	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях. Возможны гемолитическая анемия с желтухой при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышение внутричерепного давления
Оксилиновая кислота	-	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Пипемидовая кислота	-	Запрещено / с осторожностью	Нет данных	Нет данных
Гликопептиды			Проходят через плаценту, оказывают неблагоприятное действие на плод. Применяются по жизненным показаниям	Проникают в грудное молоко. Возможны изменение кишечной микрофлоры, сенсбилизация ребенка
Ванкомицин	C	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью / запрещено	Проходит через плаценту. Имеются сообщения о транзиторных нарушениях слуха у новорожденных	Проникает в грудное молоко
Тейкопланин	-	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Линкозамиды				
Клиндамицин, линкомицин	-	Запрещено / запрещено	Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Возможна кумуляция в печени плода	Проникают в грудное молоко. Возможны изменение кишечной микрофлоры, сенсбилизация ребенка
Оксазолидиноны				
Линезолид	C	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Нитроимидазолы				
			Проходят через плаценту, данные о частоте врожденных дефектов противоречивы. Не исключено повреждающее действие на плод в I триместре	Проникают в грудное молоко. Действие на ребенка не изучено



Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: беременность / кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Метронидазол	B	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью / запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Имеются указания на дефекты головного мозга, конечностей, гениталий	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях. Возможны анорексия, рвота, диарея и др.
Тинидазол	–	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью / запрещено	Нет данных	Нет данных
Орнидазол	–	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью / запрещено	Нет данных	Нет данных
Секнидазол	–	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью / запрещено	Нет данных	Нет данных
Нитрофураны				
Нитрофурантоин	B	С осторожностью / с осторожностью	Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено Проходит через плаценту. Имеются сообщения о гемолитической анемии у новорожденных при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно развитие гемолитической анемии при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Нифуроксазид		Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Нифурател		С осторожностью / с осторожностью	Нет данных	Нет данных
Фуразидин	–	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Фуразолидон	–	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных	Нет данных
Полимиксины	B	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных о повреждающем действии препарата на плод	Нет данных
Препараты других групп				
Хлорамфеникол	–	Запрещено / запрещено	Быстро проходит через плаценту в высоких концентрациях. Возможно развитие «серого синдрома» или угнетение костного мозга, особенно при назначении на поздних сроках беременности	Проникает в грудное молоко
Фузидиевая кислота	–	С осторожностью / с осторожностью	Проникает через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют. Возможно развитие билирубиновой энцефалопатии. Назначать только в случае крайней необходимости	Проникает в грудное молоко. Назначать только в случае крайней необходимости
Спектиномицин	B	С осторожностью / с осторожностью	Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено. Однако в некоторых случаях рекомендован для лечения гонореи у беременных при аллергии на β-лактамы антибиотиков	Нет данных о проникновении в грудное молоко. Однако в тех случаях, когда его применяли у кормящих матерей, осложнений у ребенка не выявлено



Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: беременность / кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Нитроколин	–	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Диоксидин	–	Запрещено / запрещено	Эмбриотоксическое и мутагенное действие у животных	Нет данных
Фосфомидин	B	C осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Имеется информация о его неблагоприятном действии на организм матери и на плод, полученная в экспериментах на животных	Нет данных
Сульфаниламиды	C, D – если перед родами	C осторожностью / с осторожностью	Проходят через плаценту в высоких концентрациях, особенно в III триместре. Сведения о неблагоприятном действии на плод противоречивы. При назначении в I триместре беременности возможны аномалии развития. При назначении в поздние сроки беременности – анемия, желтуха, потеря аппетита, рвота, поражение почек. Сульфаниламиды вытесняют билирубин из связей с альбуминами плазмы крови. Несвязанный билирубин проходит через плаценту, может привести к поражению мозга плода	Проникают в грудное молоко. Возможна ядерная желтуха у грудных детей. При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – гемолитическая анемия
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол / триметоприм)		Запрещено / запрещено	См. сульфаниламиды. Триметоприм проходит через плаценту в высоких концентрациях. Триметоприм – активный антагонист фолиевой кислоты. Повышается риск врожденных аномалий (сердечно-сосудистой системы, ЦНС, замедление роста плода). По другим данным, частота пороков развития при использовании ко-тримоксазола не повышается	Триметоприм проникает в грудное молоко в низких концентрациях. См. также сульфаниламиды
Противотуберкулезные препараты			Большинство препаратов проходят через плаценту. Возможно неблагоприятное действие на плод	Проникают в грудное молоко. Профилактического противотуберкулезного действия на ребенка не оказывают
Изониазид	C	C осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Возможны задержка психомоторного развития ребенка в дальнейшем, миеломенингоцеле и гипоспадия, геморрагии (вследствие гиповитаминоза К)	Проникает в грудное молоко. Возможно развитие гепатита и периферического неврита
Рифабутин	B	Запрещено / запрещено	Проходит через плаценту. Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено	Нет данных
Рифампицин	C	C осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Доказано отрицательное действие на плод. При назначении в поздние сроки возможны постнатальные кровотечения	Проникает в грудное молоко



Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: беременность / кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Пиразинамид, этамбутол	C	C осторожностью / с осторожностью	Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	Этамбутол проникает в грудное молоко. Отрицательного влияния не выявлено
Этионамид	-	Запрещено / с осторожностью	Проходит через плаценту. Тератогенное действие у животных	Нет данных
Протионамид	-	Запрещено / с осторожностью	Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	Нет данных. Отрицательного влияния не выявлено
Капреомицин, ПАСК, тиацетазон, циклосерин	-	Запрещено / запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Противогрибковые препараты				
Амфотерицин В	B	C осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Гризеофульвин	-	Запрещено / запрещено	Проходит через плаценту. Эмбриотоксическое и тератогенное действие у животных. Описаны случаи рождения сямских близнецов	Нет данных о безопасности
Итраконазол	C	Запрещено / запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Кетоконазол	C	Запрещено / запрещено	Проходит через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Натамицин	-	C осторожностью / с осторожностью	Нет данных о повреждающем действии препарата на плод	Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка
Нистатин	-	C осторожностью / с осторожностью	Нет данных о повреждающем действии препарата на плод	Нет данных
Флуконазол	C	Запрещено / запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Хорошо проникает в грудное молоко, где создает концентрацию, равную плазменным
Противовирусные препараты				
Антиретровирусные препараты				
Абакавир	C	C осторожностью / запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Амантадин	C	Запрещено / запрещено	Проходит через плаценту. Описаны случаи развития тетрады Фалло и других пороков развития сердца	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Ампренавир	C	C осторожностью / запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных



Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: беременность / кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Ацикловир	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено	Может проникать в грудное молоко в высоких концентрациях. Неблагоприятное действие на ребенка не выявлено
Валацикловир	B	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено	Неблагоприятное действие на ребенка не выявлено
Ганцикловир	C	Запрещено / запрещено	Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено	Неблагоприятное действие на потомство у животных
Диданозин	B	С осторожностью/ запрещено	Проходит через плаценту. Соотношение концентраций в крови матери и в плаценте – 0,5. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Зальцитабин	C	С осторожностью/ запрещено	Проходит через плаценту. Соотношение концентраций в крови матери и в плаценте – 0,3-0,5. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Занамивир	B	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных	Нет данных
Зидовудин	C	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Соотношение концентраций в крови матери и в плаценте – 0,85. Применяется в период беременности для профилактики передачи ВИЧ-инфекции ребенку инфицированной матерью. Ограниченные исследования показывают отсутствие тератогенного эффекта	Хорошо проникает в грудное молоко, где создает концентрации, равные плазменным
Индинавир	C	С осторожностью/ запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Интерферон альфа	C	С осторожностью/ запрещено	Описано учащение самопроизвольных аборт у животных	Нет данных
Ифавиренц	C	С осторожностью/ запрещено	Проходит через плаценту. Соотношение концентраций в крови матери и в плаценте – 1,0	Нет данных
Ламивудин	C	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Соотношение концентраций в крови матери и в плаценте – 1,0	Нет данных
Невирапин	C	С осторожностью/ запрещено	Проходит через плаценту. Соотношение концентраций в крови матери и в плаценте – 1,0	Проникает в грудное молоко
Нельфинавир	B	С осторожностью/ запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Озелтамивир	C	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных	Нет данных



Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: беременность / кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Пегинтерферон альфа	C	C осторожностью / с осторожностью	Нет данных	Нет данных
Рибавирин	X	C осторожностью / запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Римантадин	C	C осторожностью / запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Ритонавир	B	C осторожностью / запрещено	Проходит через плаценту. Соотношение концентраций в крови матери и в плаценте – 0,15-0,64	Нет данных
Саквинавир	B	C осторожностью / запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Ставудин	C	C осторожностью / запрещено	Проходит через плаценту. Соотношение концентраций в крови матери и в плаценте – 0,76	Нет данных
Фамцикловир	B	C осторожностью / с осторожностью	Нет данных	Нет данных.
Фоскарнет	C	Запрещено / запрещено	Нет данных	Проникает в грудное молоко в концентрации, в 3 раза превышающих концентрации в крови матери. Неблагоприятное действие на ребенка не описано
Фосфазид	-	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью / запрещено	Нет данных	Нет данных
Противопротозойные препараты				
Артемизинин	-	C осторожностью / с осторожностью	Ограниченный опыт применения. Во II-III триместре не выявлено нарушений у плода	Нет данных
Галопантрин	-	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Гидроксихлорохин	-	C осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Дапсон	-	C осторожностью / с осторожностью	Нет данных	Выделяется с грудным молоком. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Дегидроэметина дигидрохлорид	-	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Меглумина антимионат	-	C осторожностью / с осторожностью	Нет данных	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Мефлохин	C	Запрещено в I триместре, в остальных с – осторожностью / с осторожностью	Эмбриотоксическое и тератогенное действие у животных	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка



Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: беременность / кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Паромомидин	C	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных о неблагоприятном действии препарата на плод	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Пириметамин	C	С осторожностью / с осторожностью	Тератогенное действие у животных. Используется при токсоплазмозе у беременных	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные по безопасности отсутствуют
Пириметамин / сульфадоксин	C	Запрещено в I триместре, в остальных – с осторожностью / с осторожностью	См. пириметамин и сульфаниламиды	См. пириметамин и сульфаниламиды
Примахин	C	Запрещено / запрещено	Проходит через плаценту и может вызывать гемолитическую анемию при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у плода	Нет данных
Прогуанил	-	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных о неблагоприятном действии препарата на плод	Нет данных
Хлорохин	C	С осторожностью / с осторожностью	Проходит через плаценту, способен накапливаться в надпочечниках и сетчатке глаза плода. Может вызывать врожденные пороки сердца, гипотиреоз у новорожденного	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка
Этофамид	-	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных	Нет данных
Противогельминтные препараты				
Альбендазол	C	Запрещено / запрещено	Тератогенное действие у животных	Нет данных
Диэтилкарбамазин	-	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Ивермектин	C	Запрещено / запрещено	Нет данных	Нет данных
Левамизол	C	Запрещено / запрещено	Тератогенное действие	Нет данных
Мебендазол	C	Запрещено / запрещено	Проходит через плаценту. Применение в I триместре не приводило к появлению тератогенного или эмбриотоксического эффекта, в то время как у животных тератогенный эффект присутствует	Нет данных
Никлосамид	-	Запрещено / с осторожностью	Нет данных	Нет данных
Пирантела памоат	-	Запрещено / запрещено	Нет данных	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Тем не менее не рекомендуется к применению при кормлении грудью
Празикуантел	B	С осторожностью / с осторожностью	Нет данных	Проникает в грудное молоко в концентрациях, которые в 4 раза ниже, чем в крови матери. В целях безопасности рекомендуется не кормить грудью в течение трех дней с момента приема последней дозы препарата



Короста у вагітних

М.В. Пацеля,

к.м.н., кафедра дерматовенерології

Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика



Короста – розповсюджене паразитарне захворювання шкіри, що зустрічається в практиці лікарів різних спеціальностей.

Епідеміологія

Показник захворюваності коростою в Україні становить в середньому 100 випадків на 100 тис. населення. Негативний вплив на захворюваність коростою спричиняють соціально-економічні фактори (незадовільні соціально-побутові умови, бідність значної частини населення, ранній початок статевого життя), недостатня особиста гігієна, міграція населення. Зараження коростою часто відбувається при статевих контактах, тому вона віднесена до інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Контингент хворих на коросту визначається конкретними побутовими умовами та характером життя, обумовлюючи можливість зараження при контакті з хворою людиною (прямий шлях) або користуванням інфікованими предметами побуту, перш за все особистого вжитку (непрямий шлях).

Збудником корости є коростяний кліщ (*Sarcoptes scabiei varietas hominis*), для якого характерний суровий добовий ритм активності життя.

Удень самка знаходиться в стані спокою, ввечері і вночі відкладає яйця та утворює коростяні ходи. Сприятливими місцями життя кліщів, окрім шкіри людини, є натуральні (шерстяні, бавовняні, шовкові) тканини, а також домашній пил та вироби з дерева. При температурі від 10 до 20 °С кліщ втрачає рухливість, а при температурі вище за 55 °С гине протягом 10 хв. Тому прання білизни при температурі води вище за 55 °С призводить до загибелі кліщів.

Інкубаційний період при корості має різну тривалість і може коливатися від 14 днів до 6 тиж при первинній інфекції і становити декілька днів при реінфекції у вже сенсibilізованих осіб.

Клінічні прояви корости значною мірою залежать від гігієнічних навичок хворих, їх житлово-побутових умов та інших соціальних факторів. Великий вплив на характер та інтенсивність шкірних уражень чинять зворотні реакції організму хворих на антигени коростяного кліща. У даний час отри-

мані численні свідчення щодо участі алергічних реакцій у формуванні клінічної картини захворювання.

Діагностика

Клінічні критерії діагностики корости (виявляються при встановленні скаргу та огляді):

- свербіж шкіри, що посилюється ввечері та вночі;
- наявність типових коростяних ходів на шкірі та їх реактивних варіантів – ланцюг везикула, міхур, лентикулярна папула, «ракетка» і т.п.;
- наявність незапальних, ізольованих везикул, фолікулярних та лентикулярних папул;
- типова локалізація висипань: бокові поверхні пальців кистей, згинальні поверхні променево-зап'ястних та ліктьових суглобів, передньобокова поверхня живота, ділянки навколо пупка та сосків, а також поперекова та пахвинна ділянки, сідниці, внутрішня поверхня стегон;
- при висиханні міхурців і пустул в ділянці молочних залоз, на сідницях, стегнах, животі утворюються кірки;
- відсутність ефекту від лікування антигістамінними, десенсибілізуючими засобами, в т.ч. від місцевого використання кортикостероїдних засобів.

Причинами частих діагностичних помилок, внаслідок яких хворі протягом тривалого часу розповсюджують інфекцію, є маскування клінічних проявів корости (стрепто- та стафілодерміями, мікробною екземою, алерго- та нейродерматозами, псоріазом, сифілісом, червоним плескати́м лишаєм).

Для корости характерна сезонність. Захворювання частіше зустрічається в холодну пору року.

У даний час клінічні прояви корости в більшості випадків характеризуються відсутністю коростяних шляхів (їхній опис відсутній і в зарубіжній літературі), а також зміною характеру свербіжу. Свербіж значно варіює за своєю інтенсивністю, може турбувати хворих цілодобово, виникати на окремих ділянках тіла або на всьому шкірному покриві, за виключенням обличчя та волосистої частини голови. При ретельному огляді хворих і в цих випадках вдається виявити поодинокі, парно розташовані папуловезикули, дрібні міхурці, уртикоподібні елементи. Для корости не типово, якщо в сім'ї хворіє



хтось один. Наявність свербіжів після адекватного лікування — це наслідок тривалої алергічної відповіді.

Особливості перебігу корости під час вагітності

Внаслідок фізіологічної перебудови під час вагітності ураження шкіри та статевих органів спостерігається досить часто. Хоча свербіж є найбільш частим симптомом ураження шкіри та слизових оболонок під час вагітності, його діагностичне значення незначне. Для підтвердження або виключення дерматозу та інших захворювань шкіри необхідні ретельно зібраний анамнез і клінічне обстеження.

Шкірні прояви під час вагітності різноманітні та спостерігаються виключно в цей період. Дерматози вагітних, що супроводжуються свербіжем і мають подібну клінічну картину з коростою, включають в себе такі захворювання:

- свербіж (prurigo) вагітних;
- папульозний дерматит вагітних;
- поліморфний дерматит вагітних;
- atopічну екзему.

Висипання при цих дерматозах найчастіше з'являються на 25-30-му тижні вагітності і можуть зберігатися до 3 міс після пологів. У даних випадках патологічний процес представлений окремо розташованими папулами, пустулами, уртикарними елементами, що викликають інтенсивний свербіж протягом доби, внаслідок чого утворюються ліхеніфікації, екскоріації, кірочки. Висип може локалізуватися на різних ділянках шкірного покриву, але найчастіше зустрічається розташування елементів висипу в стріях вагітності. Терапевтичний ефект дає місцеве застосування кортикостероїдних засобів слабкої та помірної дії.

На противагу цьому, внаслідок застосування кортикостероїдної терапії при корості, клінічна картина захворювання може різко змінитися, що проявляється папулосквамозними, папуловезикульозними, а іноді і гіперкератотичними висипами.

Лікування

Лікування корости у вагітних повинно проводитись із суворою дотриманням правил і супроводжуватись комплексом лікувально-профілактичних та санітарних заходів, спрямованих на санацію вогнища інфекції. Лікування корости необхідно проводити у вечірній час, лікувальний засіб наноситься на всі ділянки шкіри, за виключенням голови та шиї. Лікування ускладненої корости слід проводити разом з антипаразитарною терапією. Санітарну обробку, зміну одягу та постільної білизни варто проводити до початку і після закінчення курсу лікування.

Акарицидні засоби, що застосовуються у вагітних повинні відповідати таким вимогам:

- мати високу ефективність;
- не мати токсичної та сенсibilізуючої дії на плід;
- не подразнювати шкіру;
- не викликати небажаних косметичних порушень.

Застосування перметрину, бензилбензоату та сірки вважається безпечним при вагітності, хоча даних стосовно їхнього використання в таких випадках опубліковано досить мало.

Найбільш ефективними та безпечними, за даними зарубіжної літератури, сьогодні є препарати перметрину (5% крем одноразово на 8-12 год), що мають добру переносимість, високу вартість, але в нашій країні для лікування корости офіційно не дозволені.

Лікування 20% емульсією бензилбензоату проводять протягом 3 днів послідовно, одна аплікація на день; після триденного лікування на 4-й день проводять гігієнічні заходи. Слід пам'ятати, що бензилбензоат може викликати подразнення шкіри за типом дерматиту, а при попаданні на слизові оболонки — інтоксикацію організму.

Лікування сіркою (20-33% сірчана мазь) проводять також упродовж 3 днів, одна аплікація на день. Сірка ефективна, безпечна, але має неприємний запах і фарбує одяг. Після лікування також слід провести гігієнічні заходи (зміна натільної та постільної білизни, душ).

Профілактика

Профілактика корости ґрунтується на обов'язковому стаціонарному або амбулаторному лікуванні хворих, встановленні джерела захворювання, огляді всіх осіб, з якими хворий мав побутовий чи статевий контакт. Необхідно проводити поточну та заключну дезінфекцію вогнища інфекції, одягу та постільних засобів хворого. Натільна та постільна білизна, якими хворий користувався до і в період лікування, підлягають кип'ятінню і пранню. У зимовий період часу при мінусовій температурі ці речі витримують 3-4 год на відкритому повітрі. Ефективним також є прасування, особливу увагу приділяють прихованим вогнищам корости.

Література

1. Мавров И.И. Половые болезни : [руководство для врачей, интернов и студентов] / И.И. Мавров. — Х. : Факт, 2002. — 757 с.
2. Блак М., Макай М. Кожные болезни в акушерской и гинекологической практике. — М., 2008. — С.138, 145, 222, 240.
3. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. М., 2004. — С. 163-169.
4. Лесницкая М.В., Головкин А.В., Веретельник А.В. Чесотка: современные особенности клиники, диагностики и лечения с использованием аэрозоля «Спрегаль» // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. — 2008. — № 3-4 (11). — С. 283-288.
5. Бутов Ю.С., Васенова В.Ю., Тюнькова А.В. К вопросу об этиологии, эпидемиологии, клинике, терапии и профилактике чесотки // Российский медицинский журнал. — № 3. — 2006. — С. 40-42.
6. Соколова Т. Чесотка с позиции практического врача // Врач — стандарты лечения. — 2008. — № 5. — С. 69-71.



Эффективность иммунокорригирующей и этиотропной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза

П.Н. Веропотвелян, к.м.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека;

Н.П. Веропотвелян, к.м.н., главный врач

Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

В.Н. Костинец, Н.Н. Литвинчук, заведующий цитоморфологической лабораторией городского клинического родильного дома № 1, г. Кривой Рог

Проблема рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ВВК) всегда является актуальной, так как это заболевание наиболее часто встречается в гинекологической практике.

Сведения о распространенности ВВК не всегда отражают истинную ситуацию в отношении данной патологии ввиду высокой частоты назначения различных препаратов другими специалистами, а также самолечения.

Частота рецидивирующего ВВК представлена у женщин четырьмя и более эпизодами в течение одного года и, по данным разных авторов, колеблется в пределах 10–20% [1, 2]. Также установлено, что среди оппортунистических инфекций ВВК являются часто встречающимися заболеваниями во всем мире. Так, по литературным данным, частота этой патологии составляет 20–30% [13, 15].

Нередко ВВК сочетается с ВИЧ-инфекцией, а также с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Предрасполагающими факторами к этому являются сахарный диабет, патология щитовидной железы, применение гормональных препаратов и др. [14].

Фактором риска развития ВВК может служить предшествовавшее применение антибиотиков широкого спектра действия (тетрациклина, ампициллина, цефалоспоринов).

В большинстве случаев грибковый вагинит вызывается дрожжеподобными грибами *Candida albicans*, являющимися причиной заболевания у 95% таких пациенток. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* постоянно присутствуют в организме человека и относятся к так называемой резидентной микрофлоре. Однако при определенных условиях они становятся патогенными и приводят к самым разнообразным поражениям урогенитального тракта [16].

Манифестная картина рецидивирующего ВВК, многократно повторяющаяся в течение многих лет, с обильными белями, зудом, жжением, дизурическими явлениями, диспареунией, приводит к бессоннице, невротическим состояниям, расстройству

сексуальных отношений, ухудшению работоспособности [3].

В настоящее время проблема терапии рецидивирующего ВВК носит социальный характер: приводит к разводам, нарушению семейного бюджета из-за высокой стоимости многих антимикотических препаратов, многократным пропускам работы по причине болезни [4].

Необходимо отметить возрастающую роль неблагоприятных факторов внешней среды и социальных факторов, которые не могут не сказаться на гомеостазе организма женщины, обеспечивающем функции нервной, эндокринной и иммунной систем.

Дисбаланс половых стероидных гормонов приводит к развитию иммунодефицитных состояний, что проявляется снижением содержания в организме некоторых компонентов клеточного иммунитета, а также изменением комплементарной активности сыворотки крови, что определяет повышенный риск возникновения различных воспалительных заболеваний урогенитального тракта [5, 6]. Возникающие на этом фоне вторичные иммунодефицитные состояния являются той патогенетической основой, на базе которой значительно повысилась частота вульвовагинитов, обусловленных повышенным размножением и персистенцией дрожжеподобных грибов рода *Candida* [8].

В последнее время значительное внимание уделяется изучению местного иммунитета, в частности слизистых оболочек [9]. Еще одной стороной данной проблемы являются дефицит и разноречивость имеющейся информации о функционировании и регуляции местной иммунной системы мочевого тракта у женщин, ее участии в механизмах резистентности к кандидозной инфекции, персистенции возбудителя, саногенеза, повреждения и репарации тканей [9].

В некоторых случаях врачам приходится сталкиваться с бессимптомным и вялотекущим или рецидивирующим течением этой патологии у пациенток.



Существующие традиционные методы терапии ВВК с применением этиотропных антимикотических препаратов часто являются неэффективными или же оказывают кратковременное действие, что особенно часто наблюдается при хронических и рецидивирующих формах данного заболевания. В этой связи необходимо отметить большое значение иммунокорректирующей терапии, направленной на повышение неспецифической резистентности организма и местного иммунитета. Важным фактором как неспецифической резистентности, так и иммунорегуляции является система интерферона, повышающая устойчивость организма к инфекционным заболеваниям [10]. Включение в сочетанную терапию инфекционно-воспалительных заболеваний половой системы препаратов группы индукторов интерферона позволяет значительно повысить эффективность данного курса лечения.

К числу таких лекарственных средств можно отнести лавомакс, а к этиотропным – фентиконазол (ломексин).

Лавомакс (производство «Нижфарм», Россия) – это иммуномодулятор с широким спектром противовирусного действия, индуктор синтеза эндогенного интерферона всех трех типов – α , β , γ .

Ломексин (производство Recordati Industria Chimica Farmaceutica S.p.A., Италия) – синтетический противогрибковый препарат широкого спектра действия – активный в отношении дерматофитов, дрожжевых грибов рода *Candida* и плесневых грибов, возбудителей системных микозов. Ломексин оказывает антимикробное действие по отношению к грамположительным микроорганизмам.

Препараты местного действия практически не всасываются и поэтому безопасны. При этом они создают высокую концентрацию антимикотика в слизистой оболочке влагалища, обеспечивая быстрое уменьшение клинических симптомов. Применяются у пациенток с экстрагенитальной патологией. Вероятность развития устойчивости к противогрибковым препаратам незначительна.

Выбор терапии зависит также от формы течения заболевания (осложненное или неосложненное). Согласно классификации, принятой в некоторых руководствах и публикациях, неосложненный ВВК характеризуется удовлетворительным состоянием пациентки, течением заболевания легкой и средней степени тяжести, а также наличием спорадических случаев [16]. При отсутствии клинических симптомов (жжения, зуда, обильных белей, диспареунии, рези при мочеиспускании) такие пациентки не нуждаются в специальной антимикотической терапии – им показано лечение интерферон-корректирующими препаратами.

Осложненное течение обычно наблюдается у больных с экстрагенитальной патологией (сахарный диабет, тиреотоксикоз и другие эндокринопатии, иммунодефицитные состояния, онкологические заболевания). В этих случаях отмечается тяжелое клиническое течение, частые рецидивы

или персистенция инфекции, когда симптомы заболевания носят практически постоянный характер, несколько стихая лишь после проведенной терапии. Именно поэтому способ назначения лекарственного средства (системно или местно) также важен при выборе противогрибкового препарата в зависимости от клинической картины заболевания, как указывалось выше.

При проведении терапии необходимо стремиться к максимально полной элиминации возбудителя и предотвращению возникновения рецидивов, а не только к устранению симптомов.

Цель настоящего исследования состояла в оценке эффективности и безопасности комбинированной иммунокорректирующей и этиотропной терапии препаратами лавомакс и ломексин у пациенток, страдающих рецидивирующим ВВК.

Материалы и методы исследования

Нами было проведено обследование и лечение 77 пациенток в возрасте от 19 до 45 лет с рецидивирующим ВВК в стадии обострения.

Для определения степени тяжести этого заболевания оценивали выраженность следующих симптомов: наличие зуда и жжения, характер и количество выделений, боль при мочеиспускании, диспареунию, дерматит перианальной зоны, гиперемию и эрозивное поражение стенок влагалища.

Всем женщинам провели общее физикальное и гинекологическое обследование, клинико-лабораторные исследования, УЗИ органов малого таза; по показаниям – кольпоскопию; были взяты мазки на онкоцитологию. Для исключения ИППП выполнили ПЦР-диагностику. Микробиологический анализ включал комплексную оценку вагинального микроценоза по данным микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму, и результатам культурального исследования. Видовую идентификацию грибов и микроорганизмов проводили по общепринятым методикам и методом ПЦР. Для оценки иммунного статуса пациенток исследовали субпопуляцию Т-лимфоцитов в общей циркуляции крови с помощью Е-розеткообразования.

Изучая местную антигрибковую резистентность в отделяемом влагалища, анализировали две основные группы факторов. Из клеточных факторов изучали клеточный состав секрета, фагоцитарную лизосомальную и НСТ-редуцирующую активность нейтрофилов; из гуморальных – определяли концентрацию иммуноглобулинов классов G, A и M.

ДНК *S. albicans* также определяли методом ПЦР с гибридационно-флюоресцентной детекцией (FEP и FLASH). M.J. Omaetxebarria et al. установили, что специфические иммуноглобулины проявляют, по меньшей мере, три ранее неизвестные формы биологической активности – ингибируют адгезию клеток *S. albicans* к слизистым поверхностям урогенитального тракта, препятствуют прорастанию в них грибов и проявляют прямое кандидацидное действие [11].



В защите слизистых оболочек влагалища от микроорганизмов принимают участие следующие антимикробные пептиды (эндогенные антибиотики): лактоферрин, кальпротектин, лизоцим, секреторный ингибитор лейкопротеазы, кателицидины и дефензины [8].

Из исследования были исключены пациентки с рецидивирующим ВВК, которым в течение 2-3 нед проводили системное или местное лечение антимикотическими препаратами. Кроме того, критериями исключения из исследования являлись первичный (острый) ВВК, острые и хронические (в стадии обострения) заболевания органов малого таза, ИППП, заболевания эндокринной системы (сахарный диабет и тиреотоксикоз), период беременности и лактации, а также отягощенный аллергологический анамнез.

Для всех исследуемых было характерно полисимптомное течение рецидивирующего ВВК. Период времени с момента возникновения рецидива и первых жалоб до начала курса терапии составил от пяти дней до двух недель.

Из экстрагенитальной патологии наиболее часто встречались: вегетососудистая дистония – у 37 (48%) женщин, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 7 (9%), в анамнезе имелись указания на искусственные аборты – у 29 (37,7%) лиц.

Всем пациенткам с подтвержденным диагнозом рецидивирующего ВВК назначали иммунокорригирующую и антимикотическую терапию. Лечение проводили в два этапа. На первом этапе женщины получали лавомакс по 1 таблетке в течение первых 2 дней, в дальнейшем – по 1 таблетке через день курсом в 10 таблеток. По окончании терапии лавомаксом (на втором этапе) им вводили 1 капсулу 200 мг ломексина (глубоко во влагалище в положении лежа) перед сном. Курс лечения составлял 3 дня.

Эффективность терапии оценивали на основании динамики жалоб женщин и клинических проявлений у них основного заболевания, а также лабораторного подтверждения эрадикации дрожжеподобных грибов через 7-12 дней и 3-6 мес от начала лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе клинических симптомов основными были жалобы на зуд во влагалище и в области наружных половых органов – у 71 (92,2%) пациентки; выделения из половых путей отмечали 43 (55,9%) женщины, жжение в области наружных половых органов и бели – 33 (42,8%), дизурические расстройства наблюдались у 31 (40,2%). При бимануальном исследовании у всех пациенток были выявлены гиперемия и отек слизистой влагалища, шейки матки и вульвы. При проведении расширенной кольпоскопии обнаружены явления, характерные для эктоцервицита.

Данные анамнеза свидетельствуют, что у 50 (64,8%) женщин отмечалась высокая частота перенесенных

гинекологических заболеваний: хронические сальпингофориты – у 21 (27,3%), эндометриты – у 17 (22%), заболевания матки – у 9 (11,6%); трое (3,9%) женщин в прошлом перенесли гонорею и трихомоноз, одна – сифилис. Нормальный менструальный цикл наблюдался у 45 (58,4%) обследованных, у 27 (35%) – в основном отмечена альгодисменорея, у 5 (6,4%) – межменструальное кровомазание.

При общем иммунологическом исследовании установлено, что у пациенток с рецидивирующим ВВК отмечается снижение содержания Т-лимфоцитов в периферической крови на 45,4%, активных Т-лимфоцитов – на 29,9% у 23 женщин.

Результаты исследования местного иммунитета показали, что в содержании влагалищной трубки превалировало увеличение количества нейтрофилов и повышение их лизосомальной активности, отмечалось увеличение количества спонтанных НСТ-редуцирующих клеток на фоне практически неизменного ответа нейтрофилов на дополнительную стимуляцию, снижение их функционального резерва и угнетение фагоцитарной функции.

При микробиологическом исследовании у 69 (89,6%) пациенток обнаружен типичный вариант рецидивирующего ВВК, у 8 (10,3%) – сочетанная форма рецидивирующего ВВК и бактериального вагиноза.

При идентификации дрожжеподобных грибов установлено, что они были представлены штаммами *C. albicans*, *C. glabrata* и *Saccharomyces cerevisiae*. Дрожжеподобные грибы были выявлены у всех пациенток. Выделено всего 77 штаммов грибов: из 77 пациенток у 71 (92,2%) – *C. albicans*, у 4 (5,1%) – *C. glabrata*, у 2 (2,5%) – *Saccharomyces cerevisiae*.

Проведено тестирование грибов на чувствительность к антимикотикам (ломексину). В результате было выявлено, что из 77 штаммов 65 (84,4%) были чувствительны только к ломексину, 73 (94,8%) – к ломексину и флуконазолу, у остальных четырех отмечена чувствительность к ливаролу, микогалу и залаину.

Всем 73 пациенткам проводили иммунокорригирующую терапию лавомаксом и антимикотическую – ломексином. Оценка эффективности комплексной терапии рецидивирующего ВВК производили при контрольном клинико-микробиологическом исследовании через 7 дней от начала лечения. Установлено, что элиминация дрожжеподобных грибов из влагалищного отделяемого была достигнута в 72 из 73 (98,6%) случаев. Одной пациентке назначили повторно ломексин и впервые – флуконазол 150 мг (перерыв между приемом первой и второй таблетки 72 ч).

Положительный эффект терапии характеризовался исчезновением белей, гиперемии и отека слизистой влагалища и шейки матки. При проведении расширенной кольпоскопии патологические изменения отсутствовали.



Оставшимся четырем пациенткам из 77, у которых штаммы были чувствительны к ливаролу, микогалу и залаину, лечение по их просьбе проводили микогалом. Суппозитории 300 мг вводили перед сном в течение трех дней. Это было вызвано тем, что эти пациентки ранее принимали залаин и ливарол. При контрольном бактериологическом исследовании, проведенном через 3 мес от начала терапии, у всех 73 пациенток рецидива заболевания не выявили.

Спустя 6 мес от начала терапии только у двух (2,7%) из 73 женщин обнаружили рецидив, подтвержденный клинически и бактериологически. Проведенная терапия способствовала нормализации клинических и микробиологических показателей, количественных параметров регуляторных субпопуляций Т-клеток, а также индукции отдельных звеньев иммунной системы. После лечения уровень тотальных Е-РОК (розеткообразующих Т-лимфоцитов) составил $71,3 \pm 3,5$; иммунорегуляторный индекс достоверно повысился. Наряду с улучшением иммунологических параметров в периферической крови и выраженным антимикотическим эффектом, наблюдалась четкая тенденция к нормализации иммунологических показателей влагалищного содержимого.

В результате проведенного лечения выявлена практически полная нормализация общего количества и жизнеспособных нейтрофилов. При этом их процент повысился, снизилась лизосомная активность нейтрофилов, уменьшились признаки их функционального раздражения, а также увеличился резерв их фагоцитарной активности в НСТ-тесте (тест восстановления нейтрофилами нитросинего тетразолия). Также отмечалась тенденция к нормализации уровня иммуноглобулинов в вагинальном содержимом. Результаты наших исследований согласуются с данными других авторов [12].

В заключение следует отметить, что тестирование грибов, выделяемых при первичном исследовании, на чувствительность к антимикотикам показало, что из 77 штаммов у 73 (94,8%) была обнаружена чувствительность к ломексину и только в 8 случаях — к ломексину и флуконазолу.

Таким образом, проведенные клинико-лабораторное и иммунологическое исследования показали высокую клиническую эффективность иммуннокорректирующей терапии лавомаксом и антимикотической — ломексином у 73 (94,8%) пациенток с рецидивирующим ВВК.

Литература

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В., Фурсева С.А., Миронова Т.Г. Вестник Российской ассоциации акушеров гинекологов. — 2000. — № 1. — С. 106-109.
2. Retzer D.R. // *IV Engl J. Ved.* — 2004. — Vol 351, N 24. — P. 2554-2556.

3. Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Рациональная фармакотерапия. / Г.Р. Байрамова // *Гинекология.* — 2006. — Экстра-выпуск. — С. 7-10.

4. Боровиков И.О. Прегравидарная подготовка женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом с использованием тонической иммуномодулирующей терапии / И.О. Боровиков // *Российский вестник акушера и гинеколога.* — 2007. — Т. 7, № 6. — С. 59-64.

5. Веропотвелян П.Н., Гинзбург В.Г., Веропотвелян Н.П., Сычев Ю.А., Шевченко А.С.

6. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуни-тет и генитальный герпес. / Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. — Н. Новгород. — 1997.

7. Власова М.А., Островская О.В., Львов Н.Д., Никитина А.А. // *Вопросы вирусологии.* — 2001. — Т. 36, № 6. — С. 501-503.

8. Арзуманян В.Г. Местный противогрибковый иммунитет при вульвовагинальном кандидозе у беременных / [Арзуманян В.Г., Мальбахова Е.Т., Комиссарова Л.М., Сердюк О.А., Касабулатов Н.М.] // *Акушерство и гинекология.* — 2008. — № 6. — С. 23-26.

9. Fidel P.J. Vaginal-associated immunity in women/ With recurrent vulvovaginal candidiasis evidence for vaginal Th-I-type responses following intravaginal challenge with Candida antigen. / Fidel P.J, Cisburg th J. et al. // *J. Infect Dis.* — 2001. — 176; 3. — P. 728-739.

10. Mindel A. // *J. Intern. Herpes Manag. Forum.* — 1999. — Vol. J. — P. 39-48.

11. Omaetxebarria M.L. Morogues M.D., Elquezabal IV. et al // *Gurr. mol. med. (Hilversum).* — 2005. — Vol 5, № 4. — P. 393-401.

12. Вдовиченко Ю.П. Лечение бактериально-го вагиноза смешанной этиологии / Вдовиченко Ю.П., Романенко Т.Г., Феростяная Е.В. *Репродуктивное здоровье женщины.* — 2006. — № 3 (28). — С. 204-206.

13. Прилепская В.Н. Эффективность и приемлемость комбинированной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза / [Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. и др.] // *Акушерство и гинекология.* — 2007. — № 6. — С. 55-58.

14. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. // *Контрацепция и здоровье женщины.* — 2002. — № 1. — С. 3-8.

15. Sebel J.D., Faro S., Ferce R.W. et al. // *Am J. Obstetr. Gynecol.* — 1998. — Vol. 78. — P. 201-211

16. Геросимова Н.М. Эффективность препарата гинофорт в терапии вульвовагинитов кандидозной этиологии / Геросимова Н.М., Воронова О.А., Жулимова Н.Л. // *Акушерство и гинекология.* — 2007. — № 3. — С. 71-72.



Особенности контрацепции у женщин позднего репродуктивного возраста*

Andrew M. Kaunitz, отдел акушерства и гинекологии университета Флориды; медицинский колледж Джексонвилла, США

В период менопаузы многие женщины жалуются на периодические нарушения менструального цикла (МЦ), сопровождающиеся вазомоторными симптомами. Несмотря на то, что спорадическая овуляция продолжается до менопаузы, фертильность неуклонно снижается с прекращением менструаций. В исследовании с участием женщин, которым проводили процедуру искусственного оплодотворения замороженной спермой, было установлено, что фертильность у пациенток старше 40 лет была наполовину ниже, чем у женщин до 35-летнего возраста.

Для лиц позднего репродуктивного возраста неблагоприятные исходы беременности более характерны, чем для молодых женщин. В США соотношение случаев смертности, связанных с беременностью (смертность на 100 000 родившихся живыми), среди женщин старше 40 лет в пять раз выше, чем у женщин 25-29-летнего возраста. Вероятность сахарного диабета и гипертензии также повышалась с возрастом матери. В 2001 г. в США было зарегистрировано 304 случая индуцированных абортов на 1000 живорожденных среди женщин старше 40 лет. Такое соотношение было наибольшим по сравнению с другими возрастными группами, за исключением подростков. Эти результаты подтверждают значимость эффективной контрацепции у женщин позднего репродуктивного возраста.

В этой статье фокусируется внимание на использовании гормональной контрацепции, преимущественно комбинированных форм эстроген-прогестинных контрацептивов, женщинами позднего репродуктивного возраста.

Контрацептивная эффективность

Считается, что у женщин позднего репродуктивного возраста способность к зачатию снижена. Кроме того, они более ответственно относятся к использованию противозачаточных средств, чем молодые женщины. Соответственно в этой возрастной группе более низкий показатель контрацептивных неудач по сравнению с молодыми женщинами.

Поскольку практически все приведенные в рекомендациях пероральные противозачаточные средства не зарегистрированы в Украине, в данном обзоре мы представили информацию только по трансдермальным, внутриматочным и инъекционным формам контрацептивов (табл. 1).

Безопасность

Венозная тромбоземболия

Пожилой возраст и ожирение – независимые факторы риска развития венозной тромбоземболии (ВТЭ) среди женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), при том что распространенность ожирения среди населения с возрастом повышается.

Риск возникновения ВТЭ при использовании КОК у женщин старше 39 лет резко повышается. Так, в данной возрастной группе предположительно встречается более 100 случаев этого заболевания на 100 000 человеко-лет по сравнению с показателем 25 случаев на 100 000 человеко-лет среди подростков. На фоне приема КОК риск развития ВТЭ повышается почти вдвое как среди женщин с ожирением, так и без него. Таким образом, лицам старшего репродуктивного возраста, имеющим избыточный вес, необходимо с осторожностью использовать КОК. В этом случае предпочтение следует отдавать только препаратам, содержащим прогестины, или внутриматочным спиралям (табл. 1).

Предполагают, что именно эстрогенный компонент КОК является главной причиной развития венозного тромбоза, и чем выше доза эстрогена в препарате, тем выше риск заболевания. Однако и прогестинный компонент КОК также может быть фактором риска развития ВТЭ. Например, оральные контрацептивы (ОК), в состав которых входит дезогестрел, ассоциируются с двойным риском развития данного заболевания по сравнению с КОК, содержащими левоноргестрел и норгестимат. Несмотря на то, что женщинам позднего репродуктивного возраста все чаще назначают ОК с содержанием эстрогена 20 мкг, на сегодняшний день недостаточно доказательств того, что они являются более безопасными, чем КОК, содержащие 30-35 мкг эстрогена.

У пациенток с наследственными тромбофилическими синдромами, включая носителей фактора V Лейдена, имеется более высокий риск возникновения ВТЭ при приеме КОК, нежели у женщин, у которых этих синдромов нет. Поскольку затраты на скрининг склонности к тромбозам превышают преимущества, обследование на тромбофилию перед назначением ОК не рекомендуется. Однако лицам, которым известно о их склонности к тромбозам, следует избегать приема КОК.

Инфаркт миокарда и инсульт

У женщин, использующих ОК, курение и артериальная гипертензия (АГ) являются синергическими факторами риска развития инфаркта миокарда и инсульта.

* С полной версией можно ознакомиться <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp0708481>



Таблица 1. Трансдермальные, внутриматочные и инъекционные формы гормональных контрацептивов

Типы контрацептивов	Ежедневная доза гормонов	Способ применения	Особенности кровотечений	Частота беременностей (в течение первого года применения), %
Комбинированные эстроген-прогестиновые контрацептивы				
Трансдермальный пластырь (ортоЕвра)	ЭЭ 20 мкг; норэргестромин 150 мкг	Один пластырь в неделю на протяжении 3 нед, потом на неделю снять, затем использовать новый пластырь	Кровотечение возникает в течение недели без пластыря	8
Вагинальное кольцо (новаРинг)	ЭЭ 15 мкг; этоногестрел 120 мкг	Установить кольцо на 3 нед, снять на одну неделю, затем повторить с новым кольцом	Кровотечение возникает после удаления кольца	8
Контрацептивы, содержащие только прогестин				
Выделяющая левоноргестрел внутриматочная спираль (мирена)	Приблизительно 20 мкг	До 5 лет	В начале применения количество дней с кровотечениями и кровянистыми мазаньями увеличивается; через год после введения спирали у 20-50% пользователей развивается аменорея	0,1
Этоногестрел-выделяющий имплантат (импланон)	Сначала 60-70 мкг; по истечении 3 лет использования – 25-30 мкг	До 3 лет	В начале применения могут наблюдаться непостоянные, нечастые, затянувшиеся, учащенные кровотечения; через 3 мес после введения у 14-20% пользователей возникает аменорея	< 1
Инъекционный медроксипрогестерона ацетат (депо-форма)				
Депо-провера	150 мг внутримышечно	Каждые 3 мес	В начале применения могут возникнуть непрогнозируемые кровотечения и кровянистые мазанья; через год после введения у 50% пользователей развивается аменорея	3
Депо-SubQ Provera	104 мг подкожно	Каждые 3 мес	В начале применения могут возникнуть непрогнозируемые кровотечения; через год после введения у 50% пользователей возникает аменорея	< 1

Таким образом, КОК не должны принимать женщины позднего репродуктивного возраста, которые курят или страдают АГ.

Известно, что ряд проведенных исследований, продемонстрировал высокий уровень риска развития инфаркта миокарда и инсульта среди женщин, употребляющих ОК. В данных исследованиях участвовало много курящих женщин, а также лиц с нелеченой АГ. Этот факт заставляет усомниться в правомочности полученных результатов исследования относительно здоровых некурящих женщин старшего репродуктивного возраста. Большое исследование методом случай-

контроль, базирующееся на данных двух организаций по сохранению здоровья в США, включало небольшое количество курящих и страдающих АГ женщин старше 35 лет, принимающих ОК. В этом испытании установлено, что не существует доказательств относительно повышения риска инфаркта миокарда или инсульта среди женщин старшего репродуктивного возраста, принимающих ОК с содержанием этинилэстрадиола (ЭЭ) в дозе ниже 50 мкг.

Недавно в Швеции было проведено проспективное исследование с участием 176 женщин в возрасте 40-49 лет, принимающих ОК, в котором была



подтверждена важность приема КОК с дозой ЭЭ менее 50 мкг. В сравнении с теми, кто никогда не использовал ОК, лица, принимавшие их ранее или на момент исследования, не имели повышенного риска развития инфаркта миокарда на протяжении 11 лет. Кроме того, начало применения ОК в 30-летнем возрасте или позже не ассоциировалось с повышением риска инфаркта миокарда по сравнению с началом приема в более младшем возрасте.

Учитывая повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом среди женщин в предклимактерический период и после менопаузы, было бы логично ограничить прием КОК среди лиц моложе 35 лет с сахарным диабетом без АГ, других сосудистых заболеваний и нефропатии. Только прогестинсодержащие и внутриматочные контрацептивы — это лучшая альтернатива для тех женщин, которые не могут использовать КОК.

Несмотря на противоречивость данных, существует мнение, что у пациенток с мигренозной болью повышен риск инсульта на фоне приема ОК. В крупном исследовании методом случай-контроль их применение ассоциировалось с риском развития инсульта, который был вдвое выше среди женщин с мигренью, чем среди лиц без этого заболевания. В испытании не учитывали наличие ауры при мигрени. В другом исследовании у пациенток с мигренью, сопровождавшейся аурой, риск возникновения инсульта был выше, чем у тех, кто страдает мигренью без ауры. Кроме того, было доказано, что больные мигренью, сопровождающейся аурой, которые курят и используют ОК, также имеют повышенный риск развития инсульта [21]. В действующем руководстве Американского колледжа акушеров и гинекологов (АКАГ) и ВОЗ для женщин старшего ре-

продуктивного возраста с мигренями рекомендовано применение только прогестинсодержащих и внутриматочных контрацептивов (табл. 2).

Рак молочной железы (РМЖ)

Доказанная связь между длительным применением эстрогена и РМЖ предполагает закономерную настороженность относительно возможного повышения вероятности развития данного заболевания при использовании гормональных контрацептивов. Однако в крупном когортном исследовании с участием британских женщин применение ОК (в большинстве случаев содержащих ЭЭ в дозе 50 мкг и больше) не ассоциировалось с повышением риска РМЖ даже среди тех, кто использовал контрацептивы длительное время. Риск также не повышался при приеме контрацептивов на момент испытания или несколькими декадами ранее. Однако в данном исследовании не указан возраст, в котором женщины принимали контрацептивы.

В исследовании «Женская контрацепция и репродуктивный опыт» (Women's Contraceptive and Reproductive Experiences [CARE] Study), проведенном методом случай-контроль, принимали участие пациентки, начавшие использование ОК после 40 лет. Испытанием не доказано повышение риска инвазивного рака или РМЖ *in situ* среди лиц, которые сейчас используют или ранее применяли ОК, по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими их.

Также исследованием CARE не доказано существенной зависимости между использованием инъекционного медроксипрогестерона ацетата (депо-формы) или имплантируемых контрацептивов и риском возникновения РМЖ.

В недавно проведенном в США масштабном исследовании в популяции методом случай-контроль

Таблица 2. Рекомендации по использованию контрацептивов у женщин старше 35 лет согласно факторам риска*

Фактор риска	Руководящие указания	
	АКАГ	ВОЗ
Ожирение	Внутриматочная или только прогестинсодержащая контрацепция может быть безопаснее, чем комбинированная эстроген-прогестинсодержащая контрацепция**	Преимущества обычно превышают риск***
Курение	Целесообразно использовать внутриматочную или только прогестинсодержащую контрацепцию**	Риск недопустим
АГ	— // —	Риск недопустим
Сахарный диабет	— // —	Риск недопустим
Мигрень	— // —	Риск недопустим
Ни один из вышеперечисленных	Здоровые женщины, которые не курят и рационально используют КОК, могут продолжать их принимать до 50-55 лет, взвесив риски и преимущества	Для женщин в возрасте старше 40 лет риск сердечно-сосудистых заболеваний повышается с возрастом и при использовании КОК; при отсутствии других клинических противопоказаний КОК можно применять до наступления менопаузы

* Рекомендации АКАГ и ВОЗ.

**Эта категория включает только прогестинсодержащие ОК, медроксипрогестерона ацетат (депо-форму), контрацептивные имплантаты, медные и прогестинвыделяющие внутриматочные спирали.

***Ожирение как фактор риска не относится конкретно к женщинам старше 35 лет.



также не обнаружено повышение риска смертности от РМЖ среди женщин, которые ранее применяли ОК, по сравнению с теми, кто их не принимал вообще. Испытание включало небольшую группу участниц старше 45 лет, которые начали использовать ОК с 30-летнего возраста. Однако имеющиеся данные показывают, что прием КОК или только прогестинсодержащих ОК не повышает риска развития РМЖ.

Потенциальное повышение риска РМЖ, связанное с применением гормональных контрацептивов, в первую очередь касается пациенток, имеющих в семейном анамнезе РМЖ. На основе результатов исследования можно предположить, что наследственность не должна рассматриваться как противопоказание к использованию эстроген-прогестиновых или только прогестинсодержащих контрацептивов женщинами старшего репродуктивного возраста. Согласно данным масштабного исследования, проведенного в Канаде, прием ОК пациентками в возрасте 49 лет с наследственной предрасположенностью к РМЖ не являлось причиной повышения риска возникновения этого заболевания. Информация о мутациях гена BRCA, которые могут стать причиной возникновения РМЖ, была недоступна.

В исследованиях среди носителей гена BRCA были получены парадоксальные результаты. Согласно одному испытанию, использование ОК было связано с умеренным повышением риска РМЖ у женщин с мутациями гена BRCA 1-го типа (BRCA-1) (отношение шансов 1,2; 95% доверительный интервал: 1,02-1,4), но не у женщин с мутацией гена BRCA-2. При этом в другом исследовании не выявлено существенного повышения риска возникновения РМЖ среди женщин обеих групп.

Неконтрацептивные эффекты

Нерегулярные и тяжелые маточные кровотечения

В США наибольшее количество гистерэктомий среди женщин приходится на 40-44-летний возраст. Данную операцию, а также выскабливание обычно выполняют пациенткам этой возрастной группы при тяжелом менструальном кровотечении, которое часто связывают с фибромиомой матки или аденомиозом. Использование ОК может способствовать восстановлению МЦ у лиц старшего репродуктивного возраста с дисфункциональным маточным кровотечением. В исследование были включены женщины, в возрасте от 15 до 50 лет с дисфункциональным маточным кровотечением. В результате у пациенток, принимавших ОК, уменьшение кровотечений было выявлено более чем у 80% из них по сравнению с 50% участниц, получавшими плацебо. Кроме того, используя ОК, женщины как с обильными (меноррагия), так и с обычными менструациями сообщили об уменьшении менструальных кровопотерь.

Использование внутриматочной спирали, выделяющей левоноргестрел, эффективно устраняет меноррагии, в частности связанные с фиброзными опухолями и аденомиозом. Так как длительное применение инъекционных контрацептивов, как правило, приводит к

аменорее, некоторые специалисты для лечения меноррагии рекомендуют инъекции медроксипрогестерона ацетата (депо-формы); однако данных в пользу этого подхода недостаточно.

Вазомоторные симптомы

Вазомоторные симптомы характерны для женщин в предменопаузальном периоде. Гормональная терапия эффективна для лечения этих симптомов, но дозы эстрогена, которые обычно используются для женщин после менопаузы (общий эквивалент 5-10 мкг ЭЭ), недостаточны для предотвращения овуляции. Клинический опыт показывает, что применение ОК уменьшает выраженность вазомоторных симптомов у женщин предменопаузального возраста, однако этот аспект пока мало изучен. Результаты одного испытания, основанного на двойном слепом методе исследования, свидетельствуют о том, что при применении ОК с содержанием 20 мкг эстрогена у женщин предменопаузального возраста тяжесть и частота проявления вазомоторных симптомов снизились вдвое по сравнению с группой пациенток, принимавших плацебо; эти различия были статистически несущественны. В наблюдательном исследовании 90% пациенток в предменопаузе с вазомоторными симптомами сообщили о полном исчезновении симптомов в течение двух месяцев и более от начала использования ОК с содержанием 30 мкг ЭЭ, тогда как только у 40% женщин, не использующих контрацептивы, отмечено улучшение.

В ходе испытания с участием женщин предменопаузального возраста с вазомоторными симптомами, которые использовали оральный конъюгированный конский эстроген в дозе 1,25 мг ежедневно и внутриматочную спираль, выделяющую левоноргестрел, было отмечено значительное ослабление этих симптомов; у большинства участниц развилась аменорея, гиперплазия эндометрия не наблюдалась. В плацебо-контролируемом исследовании было доказано, что в результате применения инъекционного медроксипрогестерона ацетата (депо-формы) происходило ослабление вазомоторных симптомов у женщин в менопаузе.

Вазомоторные симптомы в предменопаузе могут возникнуть у пациенток, использующих ОК в количестве 21 активной таблетки, в те дни, когда применение гормонов не предусмотрено. Некоторые врачи назначают длительный прием ОК в непрерывном режиме, чтобы предотвратить эти симптомы, хотя этот подход изучен недостаточно.

Здоровье костной системы

Плотность костной ткани (ПКТ) у женщин старшего репродуктивного возраста понижается. Вместе с тем данные рандомизированного испытания показывают, что при применении ОК ПКТ у лиц этой возрастной группы повышается. Кроме того, исследованием, проведенным среди шведских женщин в постменопаузальном возрасте методом случай-контроль, доказано, что вследствие приема ОК риск перелома бедра снижался на 25%. Более значительное снижение риска было отмечено среди женщин, использующих ОК после 40 лет, и среди тех, кто принимал эти препараты длительное время. Напротив, анализ данных наблюдательного



исследования «Инициатива женского здоровья» (Women's Health Initiative, WHI) не показал снижения риска перелома среди женщин в постменопаузе, которые ранее употребляли ОК. Однако участницы не были стратифицированы по возрасту, в котором они принимали препараты.

Использование медроксипрогестерона ацетата (депо-формы) в дозе 150 мг для внутримышечного или дозой 104 мг для подкожного введения связывают с понижением ПКТ. Однако у пациенток, которые принимали этот препарат ранее, и у тех, кто начал использовать медроксипрогестерона ацетат (депо-форму) в возрасте старше 40 лет, ПКТ была такая же, как и у женщин, никогда не применявших его.

Рак яичников

У женщин, которые используют ОК с низким содержанием эстрогена, риск возникновения эпителиального рака яичников на 50% ниже, чем у лиц, никогда их не принимавших. Длительное применение препарата связано с большей защитой. Так как риск развития рака яичников с возрастом повышается, защита может быть особенно важной для женщин старшего репродуктивного возраста. Использование ОК связано с понижением риска рака яичников как у носителей, так и у неносителей гена мутаций РМЖ (BRCA).

Данные обширного наблюдательного исследования свидетельствуют, что использование контрацептивов с содержанием эстрогена более 30 мкг приводит к понижению риска рака эндометрия на 50%. Вместе с тем при длительном использовании ОК возрастает защита против этого заболевания и сохраняется, по крайней мере, три декады после прекращения их приема. Использование медроксипрогестерона ацетата (депо-формы) снижает риск возникновения рака эндометрия на 80%.

Использование ОК связывают с понижением риска колоректального рака приблизительно на 20%. Однако после продолжительного применения ОК, защита против колоректального рака не увеличивается. Прием ОК в течение последних пяти лет связывают с большей защитой против колоректального рака, чем более раннее их использование.

Области, которые требуют дальнейших исследований

В последние годы использование ОК среди женщин старшего репродуктивного возраста (от 40 до 44 лет) в США возросло с 6% (1995) до 11% (2002). Так как женщины этой возрастной группы мало представлены в исследованиях по применению ОК, информация о безопасности и непротивопоказательных эффектах этих препаратов ограничена.

Сведений о преимуществах приема ОК и риске использования вагинальных колец, выделяющих эстроген и прогестин, пока недостаточно. Также фармакокинетические данные относительно контрацептивных пластырей свидетельствуют, что в результа-

те их использования женщины подвергаются большему воздействию эстрогена по сравнению с ОК и вагинальными кольцами. Результаты сравнительного исследования риска развития ВТЭ, связанных с применением пластыря, и риска, вызванного использованием ОК, противоречивы. Необходимо рассмотреть противопоказания к назначению не только КОК, но и колец и пластырей.

Оптимальное время для прекращения использования ОК женщинами старшего репродуктивного возраста остается неопределенным. Измерение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) было предложено с целью определения женщин, у которых началась менопауза и которые соответственно более не нуждаются в контрацепции. Так как результаты теста на определение ФСГ могут быть ложными, данное исследование проводить не рекомендуется. Повышение уровня ФСГ, свидетельствующее о менопаузе, может наблюдаться у овулирующих женщин старшего репродуктивного возраста. Более того, в одном из исследований снижение уровня ФСГ, что характерно для предменопаузы, отмечено у большинства пациенток в постменопаузальном периоде через месяц после прекращения приема ОК. Здоровым женщинам, которые не курят и рационально используют КОК, следует прекратить их прием до 55 лет, когда вероятность овуляции низка. Барьерная контрацепция до 55 лет показана менструирующим женщинам, которые прекратили использование ОК ближе к 50-летнему возрасту.

Выводы

Здоровые женщины старшего репродуктивного возраста без ожирения и вредных привычек могут безопасно использовать комбинированные эстроген-прогестинсодержащие контрацептивы. К преимуществам этой контрацепции можно отнести ее эффективность, уменьшение нерегулярных кровотечений и вазомоторных симптомов, связанных с переходом в период перименопаузы. Доступные эпидемиологические данные свидетельствуют о потенциальных длительных эффектах вышеупомянутой терапии, включая снижение риска переломов, развитие рака яичников, эндометрия и колоректального рака среди женщин постменопаузального периода. Для пациенток старшего репродуктивного возраста, которые курят, страдают ожирением, АГ, сахарным диабетом, мигренью, имеют риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с приемом КОК, превышает преимущества. Этим женщинам показано использование только прогестинсодержащих контрацептивов или внутриматочных средств, а также барьерных методов контрацепции или стерилизация (для тех, у кого детородная функция уже угасла или они не хотят рожать). Независимо от приема других контрацептивов поощряется использование презервативов всеми женщинами для предупреждения инфекций, передающихся половым путем.

Уважаемые читатели!

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

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

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж, г. Киев, 04123 или по e-mail: 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?

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Кардиология | <input type="checkbox"/> Стандарты лечения | <input type="checkbox"/> Сексология |
| <input type="checkbox"/> Терапия | <input type="checkbox"/> Неонатология | <input type="checkbox"/> Дерматовенерология |
| <input type="checkbox"/> Эндокринология | <input type="checkbox"/> Гинекология | <input type="checkbox"/> Маммология |
| <input type="checkbox"/> Междисциплинарные проблемы | <input type="checkbox"/> Репродуктология | <input type="checkbox"/> Психиатрия |
| <input type="checkbox"/> Антибиотикотерапия | <input type="checkbox"/> Акушерство | <input type="checkbox"/> Юридическая консультация |

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.: e-mail:

Согласны ли вы подписаться на рассылку анонсов мероприятий и выходов журнала? да нет



Інформація про передплату журналу «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Шановні читачі! Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві України за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції «Видавничого дому «Здоров'я України. Медичні журнали».

Журнал «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Зацікавить терапевтів, неонатологів, акушерів-гінекологів, дерматовенерологів, ендокринологів, кардіологів, психіатрів

Передплатний індекс – **95404**

Періодичність виходу – 10 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

на півріччя – 125 грн

Наші реквізити:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки»

ЄДРПОУ 32775808

МФО 322153 філія «Залізничне відділення Промінвестбанку в м. Києві» р/р 26000301362820

01034, м. Київ, вул. Ярославів Вал, 21-П

Відділ передплати: тел./факс: 585-61-21

E-mail: parubec@id-zu.com