Издательский дом «Здоровье Украины. Медицинские издания»

Медицинские аспекты здоровья женщины
Медичні аспекти здоров'я жінки

Журнал для врача-практика

Учрежден в июле 2006 г. Периодичность издания – 10 выходов в год

№ 6 (81) 2014

Содержание

ГИНЕКОЛОГИЯ

Эффективность и переносимость Полижинакса как препарата первой линии местной терапии инфекционного вагинита
J.M. Bohbot, P. Sednaoui, F. Verriere 46

Антибактериальная профилактика при малоинвазивных операциях в амбулаторной гинекологии
М.В. Майоров, С.И. Жученко, Е.А. Жуперкова, О.Л. Черняк 62

АКУШЕРСТВО

Ошиблась ли природа, создав прогестерон? 58

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Диагностика и лечение наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике
Обзор клинических рекомендаций и литературы
З.И. Россоха, С.П. Кирьяченко, Н.Г. Горовенко 5

Сучасні принципи діагностики та лікування гострого пієлонефриту вагітних: погляд уролога
В.І. Горовий, І.В. Барало, В.П. Головенко та ін. 14

Вагітність та інфекції сечовивідної системи
А.П. Григоренко, О.Г. Шиманська-Горбатюк, Н.С. Шатковська та ін. 24

Болезнь Вильсона – Коновалова у женщин репродуктивного возраста
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко и др. 51

Приоритетные для инвестирования инновационные технологии, способствующие снижению материнской смертности 67

МАММОЛОГИЯ

Мастодинии в практике онкомаммолога
Т.С. Головко 39

КОНТРАЦЕПЦИЯ

Инновация в контрацепции
В.Н. Плотникова, Н.С. Луценко, Г.И. Резниченко и др. 34

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонсы 32, 50, 57, 66, 69

Учредитель
Игорь Иванченко

Руководитель проекта
Татьяна Артюнина

Издатель
ООО «Медицинские аспекты здоровья человека»

Генеральный директор
Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор
Валерий Кидонь

Отдел рекламы
Анастасия Чаплыженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор
Мария Арефьева
Arefieva@id-zu.com

Ответственный секретарь
Алла Яворская

Медицинские редакторы
Марина Малей
Ольга Жигунова

Литературные редакторы
Алла Яворская
Ирина Волощук

Дизайн/верстка
Елена Заболотная

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-31-40
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 04.09.2014
Заказ № 04/09
Печать – ООО «Принтинг Индастри», ул. Короленковская, 4 г. Киев, 01033

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. Материалы с пометкой Р публикуются на правах рекламы.
Пометка Р используется для публикаций рекламного характера, содержащих информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, в т.ч. лекарственных, средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию.
Публикации с пометкой ⓘ содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников.
Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 г. № 123/96-ВР «О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие указанные материалы для размещения в издании.
Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.
Защищено авторским правом.
Рукописи не возвращаются.

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

© Иванченко И.Д., 2006.

Редакционная коллегия

Бенюк Василий Алексеевич
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца

Венцковский Борис Михайлович
член-кор. НАМН Украины, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 НМУ им. А.А. Богомольца

Веропотвелян Петр Николаевич
к.мед.н., заслуженный врач Украины, заведующий амбулаторным отделом патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Веропотвелян Николай Петрович
к.мед.н., главный врач ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Воробьева Людмила Ивановна
д.мед.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии Национального института рака АМН Украины

Гнатко Елена Петровна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 НМУ им. А.А. Богомольца

Давыдова Юлия Владимировна
д.мед.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии и постнатальной реабилитации Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Дубоссарская Зинаида Михайловна
заслуженный деятель науки и техники Украины, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Дубоссарская Юлианна Александровна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Жабченко Ирина Анатольевна
д.мед.н., заведующая отделением патологии беременности и родов Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Калюжная Лидия Денисовна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Князькова Ирина Ивановна
д.мед.н., профессор кафедры внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Кузнецов Валерий Николаевич
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

Лившиц Людмила Аврамовна
д.мед.н., профессор, заведующая отделом геномики человека Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

Маньковский Борис Никитич
член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Медведь Владимир Исаакович
член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Поворознюк Владислав Владимирович
д.мед.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины,

Смоланка Иван Иванович
д.мед.н., профессор, руководитель отдела опухолей грудной железы и ее реконструктивной хирургии Национального института рака АМН Украины

Татарчук Татьяна Феофановна
член-кор. НАМН Украины, д.мед.н., профессор, заведующая отделом эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Ткаченко Руслан Афанасьевич
д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика,

Шунько Елизавета Евгеньевна
д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Бидер Давид
профессор, Государственный медицинский центр «Тел Ашомер Шеба», Израиль

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

Диагностика и лечение наследственной тромбофилии в акушерско-гинекологической практике

Обзор клинических рекомендаций и литературы

[1]З.И. Россоха, к.мед.н., директор; [1]С.П. Кирьяченко, к.биол.н., заведующая молекулярно-генетической лабораторией; [2]Н.Г. Горовенко, д.мед.н., профессор, член-корр. НАМН Украины, заведующая кафедрой медицинской и лабораторной генетики
[1]ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины»
[2]Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

В обзоре приведены современные подходы к диагностике наследственной тромбофилии в клинической практике, выделены группы риска развития клинических проявлений заболевания, представлена детальная информация о методах лабораторной диагностики. Точная и своевременная лабораторная диагностика лежит в основе выбора оптимальной тактики при лечении женщин с бесплодием, невынашиванием беременности или ее отягощенным течением. Авторами обзора проанализированы современные подходы к лечению различных форм наследственной тромбофилии и показано, что для достижения результата необходимо своевременно решать вопрос назначения антитромботической терапии. Генетическое тестирование расширяет возможности ранней диагностики заболевания и позволяет, учитывая комбинации неблагоприятных полиморфных вариантов генов, определять потребность в антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Применение антитромботической терапии в акушерско-гинекологической практике имеет свои особенности, предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам (НМГ). Дозирование, режим и сроки введения НМГ регламентированы для большинства клинических ситуаций. Расширенное генетическое тестирование необходимо для выявления пациенток группы риска до развития неблагоприятных исходов беременности.

Ключевые слова: тромбофилия, диагностика, генетический полиморфизм, лечение.

Диагностике и лечению наследственной тромбофилии в последние годы уделяется возрастающее внимание, что связано в первую очередь с поиском дополнительных генетических факторов риска, кроме представленных в существующих протоколах и рекомендациях [1-8]. Большинство из них содержит информацию о факторах риска, наличие которых требует проведения диагностики наследственной тромбофилии у пациентов (табл. 1).

При определении групп риска важное значение имеет анализ информации о наличии заболевания у близких родственников. Клинические проявления наследственной тромбофилии у родственников пациентов группы риска могут быть разнообразными (инфаркты, инсульты, тромбоэмболии различной локализации) с различной степенью тяжести патологического процесса и манифестацией преимущественно в молодом возрасте [1, 3, 5].

Стандартные подходы включают проведение диагностических тестов и определение клинической группы тромбофилии, хотя в большинстве случаев она имеет смешанный характер и обусловлена различными нарушениями в нескольких звеньях гемостаза, в т.ч. и генетически детерминированными (табл. 2).

При проведении лабораторной диагностики обследование может быть осуществлено в два этапа (табл. 3). Для проведения быстрой и полноценной диагностики желательно выполнить все тесты. Ряд тестов проводится повторно для оценки результатов лечения клинических проявлений наследственной тромбофилии.

Таблица 1. Факторы риска возникновения тромботических событий при наследственной предрасположенности

Особенности образа жизни и состояния организма
Длительная обездвиженность, травмы, обезвоживание
Курение, злоупотребление алкоголем, чрезмерное потребление кофе, мяса
Ожирение, гиповитаминоз
Несбалансированное питание с одномоментным приемом большого количества жирной пищи
Чрезмерные физические нагрузки, возраст старше 35 лет
Беременность, роды
Отягощенный семейный анамнез
Хронические и мультифакторные заболевания
Тромбоцитозы, эритремия, аутоиммунные болезни, антифосфолипидный синдром (АФС)
Нефротический синдром, болезни печени, гипофункция щитовидной железы
Заболевания желудочно-кишечного тракта
Злокачественные новообразования
Мерцательная аритмия, варикозное расширение вен нижних конечностей
Бесплодие, синдром преждевременного истощения яичников
Медицинские вмешательства
Операции, катетеризация крупных сосудов, кесарево сечение
Прием гормональных контрацептивов, гормональная заместительная терапия
Лечение цитостатическими препаратами

Таблица 2. Диагностические тесты для определения клинической группы тромбофилии

Клинические группы тромбофилии		Диагностические тесты	
Группа 1	Состояния, ведущие к дефекту/дефициту антикоагулянтов	Дефицит антитромбина	Иммуноферментный анализ (ИФА)
		Дефицит протеина С	ИФА
		Дефицит протеина S	ИФА
Группа 2	Состояния, которые являются следствием генетических мутаций и способствуют наследственной склонности к повышению риска тромбозов	Активация резистентности протеина С	Коагулограмма
		Мутация гена фактора V (лейденская мутация)	Тест ДНК
		Полиморфизм гена протромбина (FII)	Тест ДНК
		Высокие уровни факторов VIII, IX и XI	Коагулограмма
Группа 3	Другие состояния	Гипергомоцистеинемия	Жидкостная хроматография
		Полиморфизм гена MTHFR	Тест ДНК

Точная и своевременная лабораторная диагностика лежит в основе выбора оптимальной терапии при лечении женщин с бесплодием и невынашиванием беременности. На первом этапе у пациенток с подозрением на наследственную тромбофилию необходимо выполнить тесты, представленные в таблице 2. Однако для полноценной диагностики и назначения лечения необходимо также провести исследование ряда других лабораторных тестов, что можно сделать на последующем этапе (табл. 3). Потребность в расширенной лабораторной диагностике обусловлена тем, что рекомендации по лечению включают также и лиц с измененными перечисленными показателями. Кроме того, ниже мы дополнительно остановимся на том, что при лечении заболевания необходимо проводить ряд лабораторных тестов для контроля эффективности лечебных мероприятий [3]. Это обусловлено в первую очередь необходимостью снижения риска осложнений, например определение уровня анти-фактора Ха при назначении эноксапарина.

Следующим практическим шагом является расширенное генетическое тестирование. В ряде научных работ было показано, что в развитии клинических проявлений наследственной тромбофилии участвует группа генов, определяющих состояние различных звеньев гемостаза [2, 3, 8-11]. Первый опыт предварительного генетического тестирования в комплексной клинико-лабораторной диагностике показал, что в группе женщин высокого риска по результатам обследования выявлено

Таблица 3. Диагностические тесты при наследственной тромбофилии

	Первый этап обследования		Второй этап обследования	
	Возраст			
	< 50 лет	> 50 лет	< 50 лет	> 50 лет
Венозные тромбоэмболии	Общий анализ крови, печеночные пробы	Общий анализ крови, печеночные пробы	Факторы VIII, IX, XI	Протеин S/C
	Анализ резистентности активированного протеина С	Волчаночный антикоагулянт	Ингибитор активатора плазминогена1 (PAI-1)	Антитромбин III
	Фактор V Лейдена	Антитела к кардиолипину	Фибринолиз	Плазминоген
	Мутация G20210A гена FII	Гомоцистеин	Плазминоген	Синдром Маркиафавы – Микели
	Протеин S/C	Скрининг опухолей	Фибриноген	
	Антитромбин III	Анализ резистентности активированного протеина С	Синдром Маркиафавы – Микели	
	Волчаночный антикоагулянт	Фактор V Лейдена	Кофактор гепарина II	
	Антитела к кардиолипину	Мутация G20210A гена FII		
	Гомоцистеин			
Артериальные тромбоэмболии	Общий анализ крови, печеночные пробы	Общий анализ крови, печеночные пробы	Фибринолиз	Протеин S/C
	Ультразвуковое дуплексное сканирование	Ультразвуковое дуплексное сканирование	Плазминоген	Антитромбин III
	Липопротеины высокой/ низкой плотности	Липопротеины высокой/ низкой плотности	Фибриноген	Плазминоген
	Липопротеин (а)	Липопротеин (а)		Анализ резистентности активированного протеина С
	Гомоцистеин	Гомоцистеин		Фактор V Лейдена
	Волчаночный антикоагулянт	Волчаночный антикоагулянт		Мутация G20210A гена протромбина
	Антитела к кардиолипину	Антитела к кардиолипину		
	Анализ резистентности активированного протеина С			
	Фактор V Лейдена			
	Мутация G20210A гена протромбина			
	Протеин S/C			
	Антитромбин III			

увеличение числа комбинаций неблагоприятных полиморфных вариантов генов. М.С. Зайнулина и соавт. предложили систему оценки результатов генетического тестирования лиц для выбора оптимальных лечебно-профилактических мероприятий [12].

Выбор пациенток основной группы наблюдения в указанной работе базировался на определении тромбогенного потенциала во время беременности [12]. Было выявлено нарастание тромбогенного потенциала нормальных показателей параметров гемостаза: степени и скорости агрегации тромбоцитов, D-димера (от I до III триместра беременности). Для исследования вопроса, каким образом физиологическая адаптация системы свертывания у беременных превращается в патогенетическое звено осложнений беременности, авторами был проведен анализ генетического

ISSN 2311-5335

полиморфизма после предварительного отбора генов-кандидатов. В результате было установлено, что при невынашивании беременности у женщин чаще выявлялись комбинации неблагоприятных генотипов, ассоциированных с наследственной тромбофилией, и уже в I триместре беременности наблюдалась склонность к гиперкоагуляции.

В таблице 4 представлены результаты работы М.С. Зайнулиной и соавт., из которых наглядно видно, каким образом можно учитывать результаты генетического тестирования для прогнозирования риска развития осложнений во время беременности. Неблагоприятные полиморфные варианты генов могут иметь различное влияние на осложнения беременности. Как видно из указанной таблицы, наиболее значимыми для повышения риска являются гомо- и гетерозиготные мутации в генах Factor V (FV), Factor II (FII), не менее важен C677T полиморфизм гена MTHFR. Для других генов, исследованных авторами, показан менее значимый эффект. В зависимости от величины рассчитанного риска рекомендуются дополнительное обследование и лечебно-профилактические мероприятия (табл. 5).

Приведенные таблицы являются удачным наглядным примером того, как прогнозировать риск, если анализируется несколько полиморфных вариантов. В то же время их недостатком можно считать отсутствие четкой информации о комбинациях исследуемых генотипов, а также комплексного анализа влияния генов в сочетании с другими клинико-лабораторными показателями, хотя именно за подобными исследованиями будущее. *Тем не менее выделение группы риска для беременной определяет индивидуальную тактику ведения конкретной беременности, кратность выполнения лабораторных тестов и самое главное – направленность терапии (антиагрегантная и/или антикоагулянтная).* Важным сроком для проведения данной терапии, по мнению авторов, является период формирования плаценты. Терапия в этот период снижает отдаленные осложнения, ассоциированные с наследственной тромбофилией: тяжелые формы гестозов, плацентарную недостаточность, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, задержку внутриутробного развития плода.

Таблица 4. Оценка степени риска осложнений беременности при наличии тромбофилических полиморфизмов (Зайнулина М.С. и соавт., 2013)

Факторы риска	Баллы
Гетерозиготный полиморфизм в гене фибриногена (FGB)	0
Гетерозиготные полиморфизмы по неблагоприятным аллелям генов рецепторов тромбоцитов ITGA2(C807T), ITGB3 (T1565C) и PAI-1(4G/5G) Гомозиготный полиморфизм A/A в гене фибриногена (-455 G > A)	1
Гетерозиготный полиморфизм C677 → T в гене MTHFR Гомозиготные полиморфизмы в генах рецепторов тромбоцитов ITGA2 (C807T), ITGB3 (T1565C) и PAI-1(4G/5G)	2
Гомозиготный полиморфизм C677 → T в гене MTHFR Гетерозиготная мутация фактора V Leiden и гетерозиготный полиморфизм 20210G → A в гене протромбина	3
Гомозиготная мутация фактора V Leiden и гомозиготный полиморфизм 20210G → A в гене протромбина	4

Таблица 5. Алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при наследственной тромбофилии

Группа риска	Тактика ведения
Высокий риск Наследственная тромбофилия, ≥ 4 баллов АФС Гипергомоцистеинемия	Предгравидарная оценка показателей свертывающей системы крови Динамический контроль показателей свертывающей системы крови при беременности (один раз в 2 нед) Назначение антиагрегантов (курантил) и антикоагулянтов (фраксипарин) под контролем показателей свертывания крови на этапе подготовки к беременности и длительный прием препаратов во время беременности и в течение 1-2 мес после родоразрешения
Умеренный риск Наследственная тромбофилия, 2-3 балла	Предгравидарная оценка показателей свертывающей системы крови Динамический контроль показателей свертывающей системы крови при беременности Коррекция гемостаза курсами антиагрегантов и антикоагулянтов при возникновении нарушений свертывающей системы крови, начиная с I триместра беременности
Низкий риск Наследственная тромбофилия, 0-1 балл	Динамический контроль показателей свертывающей системы крови, начиная с I триместра беременности 1 раз в 4 нед, и прием поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту и витамины группы В

В отдельных работах указывается, что наследственная тромбофилия в редких случаях может быть самостоятельной причиной бесплодия [11]. Наблюдается высокая частота встречаемости наследственной тромбофилии (чаще смешанных форм) при осложненном течении физиологической беременности, самопроизвольных абортах, а также при неудачных процедурах экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием [9, 10]. При обследовании 49 пациенток с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в анамнезе (от одной до семи) выявлены нарушения гемостазиограммы у 73% из них, а различные клинические формы наследственной тромбофилии на основании генетического тестирования диагностированы у 86% женщин. Лицам с гипергомоцистеинемией перед проведением циклов ВРТ назначали ангиовит по 2 таблетки в день в течение месяца, при гиперагрегации тромбоцитов – курантил по 75-225 мг/сут, при повышении содержания D-димера – фраксипарин в дозе 0,3-0,6 мл (длительность приема препарата зависела от динамики показателей гемостазиограммы или коагулограммы). Фраксипарин у пациенток отменяли на 24 ч до пункции и на 24 ч после таковой, а также на 24 ч до переноса эмбриона и на 4 сут после переноса. Проведение указанных мероприятий способствовало наступлению беременности, ее благоприятному течению с рождением живых здоровых детей у 65,3% пациенток с неудачными ВРТ в анамнезе [12].

Генетически обусловленные нарушения свертывания крови, являющиеся причиной тромбоэмболических нарушений, могут способствовать развитию кровотечений с коагулопатическим механизмом развития. Кровопотери, незначительно превышающие физиологические, особенно у женщин с тяжелыми гестозами, могут способствовать развитию геморрагического шока и ДВС-синдрома. Как тромбоэмболии, так и кровотечения являются одной из самых частых причин материнской смертности, и об этом не следует забывать при отборе пациенток группы риска для лабораторной диагностики, а также при лечении наследственной тромбофилии в период возникновения осложненной беременности [1, 8, 9, 12].

К сожалению, полноценное лабораторное тестирование на наследственную тромбофилию не является обязательным для женщин, планирующих беременность и процедуры ВРТ, а также для беременных с наличием акушерской патологии. М.С. Зайнулина и соавт. рекомендуют обследовать пациенток при наличии у них отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза и экстрагенитальной патологии, в возрасте старше 35 лет, а также при беременности, индуцированной гормональными препаратами и синдроме гиперстимуляции яичников [12].

Данные о влиянии неблагоприятных полиморфных вариантов генов и мутаций на ухудшение течения беременности и осложнения в родах носят противоречивый характер, однако в большинстве исследований отмечают пользу от антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [3]. К сожалению, рутинный скрининг наследственной тромбофилии и генетическое тестирование сегодня не рекомендованы, хотя раннее выявление снизило бы процент неудач за счет целенаправленного своевременного назначения соответствующей терапии [12].

Контроль показателей свертывания крови должен проводиться у пациенток группы повышенного риска регулярно, не менее 1 раза в 1-4 нед в зависимости от тяжести состояния, имеющихся изменений в коагулограмме, а также числа неблагоприятных генотипов, обнаруженных при генетическом тестировании. Лечение эндокринной патологии у женщин с невынашиванием и бесплодием, гормональная терапия с применением эстрогенов, стимуляция овуляции требуют также обязательного контроля показателей свертывания крови. *Желательно до начала лечения пациенткам данной группы провести исследование генетического полиморфизма и при наличии комбинаций нескольких неблагоприятных полиморфизмов проводить контроль показателей свертывания крови чаще, а то и назначить с профилактической целью антиагреганты и/или антикоагулянты* [5, 8, 12-14].

В многочисленных современных протоколах и клинических рекомендациях представлены подходы к использованию антитромботической терапии у женщин с репродуктивными проблемами. Использование антиагрегантной и антикоагулянтной терапии во время беременности является сложной задачей из-за высокого риска возникновения осложнений как у матери, так и у плода [3]. Известное руководство S.M. Bates et al. [3] посвящено преимущественно вопросам терапии венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и наследственной тромбофилии, а также использованию антитромботической терапии во время беременности и после родов. Большинство рекомендаций, предложенных этой группой авторов, базировалось на собственных разработках и экстраполяции результатов, полученных другими исследователями. В вышеуказанном руководстве анализируются известные факторы риска развития тромбозов (табл. 6) и представлены рекомендации по применению низкомолекулярных гепаринов для профилактики и лечения ВТЭ у беременных. Как показано в таблице 6, факторы риска развития ВТЭ различаются по силе своего влияния, а их суммарное воздействие значительно повышает вероятность заболевания. Гомо- или гетерозиготное носительство мутаций в генах FV и FII повышает риск развития ВТЭ в одинаковой мере. Возрастает вероятность развития заболевания при многоплодной беременности в отличие от одноплодной. По состоянию здоровья

ISSN 2311-5335

Таблица 6. Факторы риска развития ВТЭ (исходный риск послеродовой ВТЭ > 3%) (Bates S.M. et al., 2012)

Основные факторы риска	Незначительные факторы риска
Наличие по крайней мере одного фактора риска предполагает риск послеродовой ВТЭ	Присутствие по меньшей мере двух факторов риска или одного фактора риска в условиях кесарева сечения предполагает риск послеродовой ВТЭ > 3%
Неподвижность (строгий постельный режим > 1 нед в дородовом периоде)	Индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м^2
Послеродовое кровотечение > 1000 мл с хирургическим лечением	Многоплодная беременность
Предыдущий эпизод ВТЭ	Послеродовое кровотечение > 1000 мл
Преэклампсия с внутриутробной задержкой роста плода	Курение > 10 сигарет/сут
Дефицит антитромбина III	Задержка роста плода и маленький гестационный возраст
Фактор V Лейдена (гомозиготное или гетерозиготное носительство)	Дефицит протеина С
Протромбин G20210A (гомозиготное или гетерозиготное носительство)	Дефицит протеина S
Состояние здоровья	Преэклампсия
Системная красная волчанка	
Болезни сердца	
Серповидноклеточная анемия	
Переливание крови	
Послеродовая инфекция	

женщины и плода можно косвенно оценить, насколько были выражены клинические проявления тромбофилии во время беременности и точнее оценить риск ВТЭ в послеродовой период. Особое внимание авторы уделяют женщинам, у которых было проведено кесарево сечение, поскольку данная операция сама по себе повышает риск развития ВТЭ как тромбоза глубоких вен конечностей, так и тромбоэмболии легочной артерии.

В руководстве S.M. Bates et al. [3] анализируются известные и применяемые в современной клинической медицине антитромботические средства, но особое внимание уделено низкомолекулярным гепаринам (НМГ) как препаратам выбора при профилактике и лечении ВТЭ. Применение НМГ является предпочтительным вариантом для большинства пациенток из-за лучшей биодоступности лекарственного вещества, длительного периода полураспада в плазме крови, более предсказуемого результата: доза-ответ, а также соответствия уровню материнской безопасности в отношении остеопороза и тромбоцитопении. Кроме того, режим дозирования НМГ более удобный – препарат применятся один раз в день и в отличие от нефракционированного гепарина не требует мониторинга активированного частичного тромбопластинового времени.

По мнению специалистов, вопросы необходимости коррекции выбранного режима и дозы НМГ в течение беременности являются спорными. Речь идет о коррекции дозы и режима дозирования в связи с увеличением веса и объемом распределения НМГ, повышением скорости клубочковой фильтрации во II триместре беременности. Некоторые исследователи предполагают, что доза должна быть повышена пропорционально изменению веса. Терапевтический эффект НМГ определяют по уровню анти-фактора Ха, который оценивают через 4-6 ч после введения применяемой дозы препарата. К повышению дозы НМГ прибегают в случае изменения уровня анти-фактора Ха. Однако многие ученые, на которых ссылаются авторы руководства, показали, что у некоторых женщин при терапевтической дозе НГМ есть необходимость ее коррекции.

Авторами приводится следующая информация по режиму применения и дозированию НМГ (на примере эноксапарина натрия):

- профилактическое применение (профилактические дозы): эноксапарин 40 мг подкожно каждые 24 ч (при экстремальной массе тела возможно изменение дозы);
- промежуточный режим дозирования (промежуточные дозы): эноксапарин 40 мг подкожно каждые 12 ч;
- терапевтический режим дозирования (терапевтические дозы): перерасчет дозы эноксапарина на килограмм веса с учетом кратности приема препарата, 1 мг/кг эноксапарина каждые 12 ч.

www.mazg.com.ua
ISSN 2311-5335

Дородовое профилактическое назначение промежуточных доз НМГ в сочетании с низкими дозами аспирина (75-100 мг/сут) обязательно рекомендуют [3], по данным вышеупомянутых авторов, для женщин с наличием повышенных лабораторных показателей антифосфолипидных антител и соответствующими клиническими признаками антифосфолипидного синдрома, при наличии в анамнезе более трех самопроизвольных абортов. Для лиц с выявленной наследственной тромбофилией и неблагоприятным течением беременности антитромботическую профилактику по рекомендациям этих авторов не проводят.

У женщин, которые пытаются забеременеть и длительно применяют по медицинским показаниям антагонисты витамина К и, соответственно, имеют потребность в длительной антикоагулянтной терапии, рекомендуют регулярное тестирование на беременность и своевременный переход на НМГ (прием которых рекомендован в I-III триместре беременности). Использование аспирина и НМГ для профилактики и лечения у кормящих грудью женщин является предпочтительным в сравнении с другими антитромботическими препаратами. Лицам, которые перенесли кесарево сечение без дополнительных факторов риска, тромбопрофилактику с назначением соответствующих препаратов проводят исключительно в случаях длительной иммобилизации. Для женщин с повышенным риском ВТЭ после кесарева сечения, при наличии одного крупного или двух незначительных факторов риска, предлагается применение профилактической дозы НМГ или механическая профилактика (эластичные чулки, прерывистая пневмокомпрессия), особенно у пациенток с противопоказаниями к антикоагулянтам. Если женщины после кесарева сечения относятся к группе очень высокого риска и у них сохраняются в послеродовом периоде несколько дополнительных факторов риска, им необходимо профилактическое применение НМГ в сочетании с эластичными чулками и/или прерывистой пневмокомпрессией. У пациенток группы высокого риска проводят длительную профилактику ВТЭ (до 6 нед после родов).

У беременных с острой ВТЭ рекомендована терапия индивидуально подобранными дозами НМГ (подкожно), прием антикоагулянтов продолжают в течение всей беременности и по меньшей мере на протяжении 6 нед после родов. Следует отметить, что у беременных, получающих терапию НМГ, рекомендовано прекращение применения НМГ как минимум за 24 ч до индукции родов или кесарева сечения, т.е. терапия НМГ не продолжается до момента рождения ребенка, но возобновляется спустя несколько суток.

Для беременных существует риск повторных эпизодов ВТЭ. С целью оценки вероятности рецидива анализируют дополнительные факторы риска, включая применение гормональной терапии, в особенности эстрогенов. Для пациенток с низким риском рецидива ВТЭ (один эпизод ВТЭ, не связанный с беременностью или использованием эстрогенов) предложена тактика клинической дородовой бдительности. А для беременных с умеренным и высоким риском рецидива ВТЭ (один или несколько эпизодов ВТЭ, без длительного применения антикоагулянтов) рекомендована дородовая профилактика с назначением профилактической или промежуточной дозы НМГ.

Женщины, длительно получающие по клиническим показаниям антагонисты витамина К до наступления беременности, обычно нуждаются в стандартных дозах НМГ или 75% терапевтической дозы НМГ в течение всего периода гестации с последующим возобновлением долгосрочных антикоагулянтов после родов, а не в профилактических дозах НМГ.

Для беременных с гомозиготным носительством мутаций в генах FV или FII и положительным семейным анамнезом ВТЭ, авторами руководства предлагается дородовая профилактика с профилактической или промежуточной дозой НМГ и соответствующая послеродовая профилактика. Если у вышеуказанных женщин без эпизодов ВТЭ в прошлом семейный анамнез не осложнен, рекомендуется дородовая клиническая бдительность, а прием НМГ начинают в послеродовом периоде.

При назначении НМГ обязательно учитывают отношение пациенток к применению лекарственного препарата, предварительно обсудив клиническую ситуацию, возможные осложнения и влияние на плод. Долгосрочная профилактика и потребность в самостоятельных инъекциях нередко вызывают у пациенток нежелание подвергать себя данному медицинскому вмешательству.

Применение прямых ингибиторов тромбина и ингибиторов анти-фактора Ха у беременных с потребностью в антитромботической терапии ограничено. Хотя результатами отдельных исследований показана значимость применения этих препаратов, например фондапаринукса, который является первым синтетическим селективным ингибитором фактора Ха и используется для успешной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в случае операций на брюшной полости (при наличии факторов риска осложнений). Профилактика ВТЭ обязательно проводится при длительном постельном режиме. В дозе 2,5 мг препарат не влияет на результаты обычных коагуляционных тестов, время кровотечения и фибринолитическую активность. В то же время его не следует применять при беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание прекращают. У кормящих женщин при наличии клинических показаний могут быть использованы другие препараты.

ISSN 2311-5335

Следует отметить, что особого внимания заслуживают пациентки, проходящие процедуры ВРТ, особенно при наличии клинических проявлений синдрома гиперстимуляции яичников. У этих женщин желательно провести профилактику тромбоза (профилактический прием НМГ) в течение 3 мес после исчезновения клинических признаков синдрома гиперстимуляции яичников. Авторы руководства [3] находят полезным назначение женщинам с гиперстимуляцией яичников расширенной профилактики с использованием НМГ более 3 мес в течение всей наступившей беременности.

В ходе исследований было доказано, что в целом ВТЭ у пациенток клиник ВРТ возникает в 0,1 и 0,3% случаев в дородовом периоде, а у женщин с синдромом гиперстимуляции яичников – с частотой до 4,1%, преимущественно в виде тяжелых форм [3]. W.S. Chan et al. [10] проанализировали случаи венозных и артериальных тромбозов у пациенток клиник ВРТ. Предшествующий синдром гиперстимуляции яичников был обнаружен в 90% случаев артериальных и 78% – венозных тромбозов. Тромбозы в 98% случаев произошли после индукции овуляции.

Как показывает опыт, НМГ и антитромботическую терапию пациенткам клиник ВРТ назначали не только с целью профилактики тромбозов, но и для улучшения приживаемости эмбрионов, профилактики нарушений маточно-плацентарного кровотока [12] и даже для улучшения овуляторного резерва [15]. У пациенток клиник ВРТ также повышен риск кровотечений, что связано с тем, что неблагоприятные полиморфизмы, ассоциированные с бесплодием, часто имеют прокоагулопатический эффект [12]. Тем не менее рутинный скрининг наследственной тромбофилии пока еще не является обязательным.

Проанализировав руководство, можно сделать поспешный вывод, что применение антитромботической терапии носит весьма ограниченный характер в ежедневной акушерско-гинекологической практике, а генетическое тестирование следует проводить вообще всего по двум генам. В указанном руководстве не представлена информация о влиянии полиморфизма гена MTHFR и гипергомоцистеинемии на риск развития ВТЭ, хотя генетический анализ и/или определение уровня гомоцистеина рекомендованы большинством клинических протоколов. А как показывает наш опыт, наличие 677TT генотипа по гену MTHFR может иметь решающее значение для повышения риска развития инсульта в молодом возрасте [16]. Уже широко известно, что при выявлении неблагоприятного генотипа по одному и/или двум локусам C677T в гене MTHFR необходимо проводить коррекцию нарушений фолатного обмена с помощью витаминов, содержащих тетрагидрофолат или метафолин, а также холина. Коррекция фолатного обмена оказывает позитивное влияние на показатели коагулограммы [10, 13, 17, 18].

Расширенное генетическое тестирование (гены FII (G20210A), FV (G1691A), FGB (-455 G > A, C148T), ITGA2-a2 (C807T), ITGB3-b (T1565C), PAI-1 (-675 5G > 4G)), анализ полиморфизма генов фолатного обмена MTHFR (A1298C, C677T), MTRR (A66G), MTR1 (A2756G) и индивидуально обоснованные рекомендации уже находят свое применение в ежедневной клинической практике. Значимым, например, представляется полиморфизм гена PAI-1, с его учетом у женщин с неблагоприятным акушерским анамнезом назначают НМГ [9, 19]. К тому же и сами авторы руководства [3] отмечают, что применение антикоагулянтов для профилактики осложнений беременности у женщин с наследственной тромбофилией становится все более частым. И учитывая отсутствие проверенной эффективной терапии у женщин с необъяснимым привычным невынашиванием, существует мнение, что необходимо и им чаще проводить антитромботическую терапию. Оценка у пациенток группы риска генетической предрасположенности является важным этапом для выбора оптимальных профилактических и лечебных мероприятий, особенно в связи с тем, что при хороших компенсаторных возможностях организма, изменения в других лабораторных тестах могут длительно не выявляться.

Многие вопросы диагностики и лечения наследственной тромбофилии остаются открытыми и дискуссионными, о чем свидетельствуют клинические рекомендации и публикации последнего десятилетия [2, 3, 18, 20]. Рутинный скрининг заболевания не рекомендован, особенно если речь заходит о первой беременности или первой попытке ВРТ. Однако анализ факторов риска тромбоза и своевременное проведение лечебно-профилактических мероприятий позволили бы сократить число неудач за счет целенаправленной преконцепционной подготовки при планировании беременности или процедур ВРТ. Клинические проявления наследственной тромбофилии не могут быть ни единственной, ни основной причиной невынашивания беременности или бесплодия, тем не менее в большинстве случаев представляют собой разной степени выраженности неблагоприятный фон для развития осложнений беременности или неудач ВРТ. Учитывая прогресс в развитии молекулярной и «персонализованной» медицины, видимо, необходимо решать вопрос о рутинном тестировании индивидуально и широко информировать пациенток об этой возможности.

Список использованной литературы

1. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders / Dahlbдck B. // Blood. – 2008. – Vol.112, N1. – P. 19-27.

2. Baglin T. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia / T. Baglin, E. Gray, M. Greaves // British Journal of Haematology. – 2010. – Vol. 149, Is. 2 – P. 209-220.

3. Bates S.M. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of

Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines/ S.M. Bates, I.A. Greer, S. Middeldorp [et al.] // CHEST. – 2012. – Vol.141, Suppl.2. – P. 691-736.

4. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing / S. Middeldorp // J Thromb Thrombolysis. – 2011. – Vol. 31(3). – P. 275-281.

5. Stefano V.D. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societes and working groups / Stefano V.D. // Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – Vol.110, N.4. – P. 697-705.

6. Pernod G. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French consensus guideline / G. Pernod, C. Biron-Andreani, P.-E. Morange, F. Boehlen [et al..] // Journal des Maladies Vasculaires. – 2009. – Vol.34. – P. 156-203.

7. Harris E. Guidelines for Thrombophilia Testing // Электронный ресурс: http://www. hdft.nhs.uk

8. Battinelli E.M. The Role of Thrombophilia in Pregnancy / E.M. Battinelli, A. Marshall, J.M. Connors // Thrombosis. – 2013. – v. 2013, ID 516420.

9. Lockwood C.J. Inherited Thrombophilias in Pregnant Patients: Detection and Treatment Paradigm / C.J. Lockwood // Obstetrics & Gynecology. – 2002. – Vol. 99, N.2, P. 333-341.

10. Altomare I. The 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and risk of fetal loss: a case series and review of the literature / I. Altomare, A. Adler, L.M. Aledort // Электронный ресурс: http://www. thrombosis journal.com /content/5/1/17

11. Fatini C. Unexplained infertility: Association with inherited thrombophilia / C. Fatini, L. Conti, V. Turillazzi [et al.] // Thrombosis Research. – 2012. – Vol. 129. – P. 185-188.

12. Зайнулина М.С. Пути снижения материнской и перинатальной смертности при нарушении системы гемостаза / М.С. Зайнулина // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 73-82.

13. Ших Е.В. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин / Е.В. Ших, А.А. Махова // Трудный пациент. – 2013. – № 8-9. [Электронный ресурс: http://t-pacient.ru/articles/7865].

14. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 144 с. : ил.

15. Chan W.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature / W.S. Chan, S. Anand, J.S. Ginsberg // Arch Intern Med. – 2000 – Vol. 160. – № 2. – P. 191-196.

16. Смульська Н.О. Асоціація поліморфних варіантів генів MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), FV (G1691A), FII (G20210A), ACE (I/D) та їх комбінацій у ризику розвитку ішемічного інсульту в дитячому віці / Н.О. Смульська, С.П. Кир'яченко, Н.Г. Горовенко, І.С. Зозуля // Український медичний часопис. – 2014 – T.V/VI. – № 3 (101). – С. 131-134.

17. Гречанина Е.Я. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла / Е.Я. Гречанина, В.Н. Лесовой, В.В Мясоедов // Электронный ресурс: http://clingenetic.com.ua.

18. Visser J. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia / J. Visser, V.M. Ulander, F.M. Helmerhorst [et al.] // Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 105. – P. 295-301.

19. Buchholz T. Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages / T. Buchholz, P. Lohse, N. Rogenhofer [et al.] // Human Reproduction. – 2003. – Vol. 18, N.11. – P. 2473-2477.

20. Тетелютина Ф.К. Современные подходы к лекарственной терапии при невынашивании беременности / Ф.К. Тетелютина, Н.Н. Бушмелева, Н.А. Уракова [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 4. – С. 88-92.

Діагностика та лікування спадкової тромбофілії в акушерсько-гінекологічній практиці
(Огляд клінічних рекомендацій та літератури)

З.І. Россоха, С.П. Кир'яченко, Н.Г. Горовенко

В огляді наведено сучасні підходи до діагностики спадкової тромбофілії в клінічній практиці, виділено групи ризику розвитку клінічних проявів захворювання, наводиться детальна інформація про методи лабораторної діагностики. Точна і своєчасна лабораторна діагностика лежить в основі вибору оптимальної тактики при лікуванні жінок з безпліддям, невиношуванням вагітності або обтяженим перебігом вагітності. Авторами огляду проаналізовано сучасні підходи до лікування різних форм спадкової тромбофілії та показано, що для досягнення результату необхідно своєчасно вирішувати питання призначення антитромботичної терапії. Генетичне тестування розширює можливості ранньої діагностики захворювання і дає можливість з урахуванням комбінацій несприятливих поліморфних варіантів генів визначати потребу в антиагрегантній та антикоагулянтній терапії. Застосування антитромботичної терапії в акушерсько-гінекологічній практиці має свої особливості, перевага надається низькомолекулярним гепаринам (НМГ). Дозування, режим і терміни введення НМГ регламентовані для більшості клінічних ситуацій. Розширене генетичне тестування необхідне для виявлення пацієнток групи ризику до розвитку несприятливих результатів вагітності.

Ключові слова: тромбофілія, діагностика, генетичний поліморфізм, лікування.

Diagnosis and treatment of hereditary thrombophilia in obstetric practice (Review of clinical guidelines and literature)

Z.I. Rossokha, S.P. Kyryachenko, N.G. Gorovenko

This review presents the current approaches to the diagnosis of hereditary thrombophilia in clinical practice, the risk groups of clinical manifestations of the disease, provides detailed information about the methods of laboratory diagnosis. Accurate and timely laboratory diagnosis is the basis for selection of the optimal treatment strategyfor women with infertility, miscarriage or pregnancy burdened. Review authors analyzed current approaches to the treatment of various forms of inherited thrombophilia and show that to achieve the result it is necessary to timely decide the appointment of antithrombotic therapy. Genetic testing enhances the early diagnosis of the disease and allows taking into account the adverse combination of genes polymorphic variants to determine the need for antiplatelet and anticoagulant therapy. The use of antithrombotic therapy in obstetric practice has its own peculiarities, preference is given to low molecular weight heparins (LMWH). Dosage, mode and timing of LMWH administration regulated for most clinical situations. Advanced genetic testing is needed to identify patients at risk, prior to the development of adverse pregnancy outcomes.

Keywords: thrombophilia, diagnostics, genetic polymorphism, treatment.

Сучасні принципи діагностики та лікування гострого пієлонефриту вагітних: погляд уролога

В.І. Горовий[1,2], к.мед.н.; І.В. Барало[2], к.мед.н., доцент, завідувач курсу урології кафедри хірургії № 1;
В.П. Головенко[1,2], заслужений лікар України, завідувач урологічного відділення;
О.Л. Кобзін[1]; Ю.Б. Потєха[1]; А.В. Дубовий[1]; О.М. Капшук[1];
В.Б. Мудрицький[1]; С.П. Дмитришин[2]

[1]Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова
[2]Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

У статті представлено сучасні принципи діагностики та лікування гострого пієлонефриту вагітних з позиції уролога. Вказано на необхідність термінового виконання ультразвукового дослідження нирок у вагітних з гострим пієлонефритом з метою виявлення уростазу верхніх сечових шляхів та негайного відновлення уродинаміки за допомогою стента в умовах спеціалізованого урологічного стаціонару. Це знизить ризик виникнення гнійно-деструктивних форм захворювання та необхідність виконання нефректомії у вагітної. Представлено досвід лікування 252 вагітних із гострим пієлонефритом за останні 24 роки, що становить 0,7% від всіх стаціонарних хворих за цей період. Встановлено факт ураження запальним процесом переважно правої нирки (71,0%); розвиток двобічного гострого пієлонефриту виявлено у 7,1% вагітних; захворювання частіше розвивається при першій вагітності (84,1%). Сечокам'яна хвороба виявлена у 3,2% пацієнток, аномалії верхніх сечових шляхів – у 1,6%. Септичний шок зафіксовано у 26 (10,3%) вагітних із гострим пієлонефритом. Останніми роками всім хворим із клінікою гострого пієлонефриту вагітних та уростазом верхніх сечових шляхів проводили стентування нирки (нирок). Внаслідок розвитку гнійно-деструктивних форм гострого пієлонефриту прооперовано 12 (4,8%) жінок, виконали лише 1 (8,3%) нефректомію. Летальних випадків не спостерігали.

Ключові слова: гострий пієлонефрит вагітних, хірургічне лікування, гнійно-деструктивні форми.

У загальній структурі екстрагенітальної патології у вагітних захворювання нирок та сечовивідних шляхів посідають друге місце після хвороб серцево-судинної системи [4, 19, 39]. Незважаючи на успіхи сучасної урології, гінекології, акушерства та антенатальної охорони плода, показник захворюваності на інфекцію сечових шляхів у вагітних залишається високим. У таких пацієнток рано розпочинаються та мають тяжкий перебіг гестози; часто виникають викидні, передчасні пологи та відшарування нормально розташованої плаценти; спостерігаються внутрішньоутробне інфікування плода, його гіпотрофія та хронічна гіпоксія; зафіксовані випадки народження недоношених дітей та мертвонародження [8, 13, 15, 19, 27, 33, 38, 42, 44]. У свою чергу вагітність може сприяти виникненню інфекційних процесів у сечовивідних шляхах чи загостренню хронічних запальних захворювань нирок.

Гострий гестаційний пієлонефрит (гострий пієлонефрит під час вагітності, пологів та післяпологового періоду) є одним із захворювань, яке представляє небезпеку як для матері, так і для плода. За даними літератури, частота цієї патології коливається від 1 до 18% [5, 7, 10, 13, 15, 20, 23, 24, 26, 27, 30, 31, 34, 36, 38, 39, 45-48, 53]. Гнійні форми гестаційного пієлонефриту зустрічаються у 2,5-11,8% жінок і супроводжуються септичним шоком у 3-49,4% та летальністю до 2,5-10% [3, 6, 14, 15, 20]. Найчастіше гестаційний пієлонефрит спостерігають під час вагітності (у 50-75% жінок), рідше у роділь (5-20%) та породіль (15-35%) [19, 26, 44]. У структурі хворих на гострий гнійний пієлонефрит (ГП) пієлонефрит вагітних (ПВ) становить

3,8% [2], а за нашими даними [11], – 4,6%, а у хворих, які перенесли септичний шок, – 8,2% [12].

Гострий ПВ є типовим прикладом обструктивного (ускладненого або вторинного) пієлонефриту, але діагностичними та лікувальними підходами частково відрізняється від гострого обструктивного пієлонефриту у невагітних жінок та породіль у зв'язку із наявністю плода в організмі матері. Аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури з акушерства і гінекології показав недостатню поінформованість колег акушерів-гінекологів щодо діагностичної тактики та лікування гострого ПВ, що змусило нас поділитись досвідом надання допомоги цьому контингенту хворих.

Гострий ПВ частіше діагностують у жінок під час першої вагітності (у 70-85%) та перших пологів, що пов'язують із недостатністю механізмів адаптації до імунологічних та гормональних змін в організмі жінки під час гестаційного періоду [1, 5, 7, 8, 13, 15, 23, 24, 32-34, 38, 39]. Сприяють виникненню гострого ПВ особливості анатомічної будови жіночої уретри (коротка, близько розташована до піхви та прямої кишки), що зумовлює швидке поширення інфекції з піхви, промежини та прямої кишки в сечовий міхур, а з нього – в чашково-мискову систему за рахунок міхурово-сечовивідних рефлюксів. За даними А.С. Переверзєва [30], міхурово-сечовивідний рефлюкс зустрічається у 3-4% вагітних, за даними інших авторів [43], – у 18% клінічно здорових вагітних та в 46,6% вагітних із гострим пієлонефритом.

Причини розвитку гострого ПВ:

- порушення уродинаміки верхніх сечових шляхів та сечового міхура;
- зниження захисних властивостей організму вагітної жінки;
- наявність інфекційного вогнища в організмі жінки.

Фізіологічні зміни сечових шляхів під час вагітності спостерігаються вже на ранніх строках гестації (на 7-10-му тижні), досягають максимуму до періоду пологів і піддаються зворотному розвитку протягом 1-2 міс після народження дитини. Гломерулярна фільтрація у вагітних збільшується на 50-70% [48, 53], а тому шокові стани (у т.ч. і септичний шок) у вагітної частіше призводять до розвитку преренальної гострої ниркової недостатності. Під впливом прогестерону, що продукується плацентою, спостерігаються порушення тонусу та скоротливої здатності м'язів чашково-мискової системи і сечоводів, що проявляється дилатацією останніх, їх подовженням та перегинанням.

Близько 80% вагітних мають розширення чашково-мискової системи [3, 15, 30, 47]. Гормональні зміни в їхньому організмі (підвищення синтезу естрогенів, прогестерону та простагландинів) зумовлюють зниження тонусу і сечового міхура, що спричиняє підвищення тиску в ньому та розвиток (чи посилення) міхурово-сечовивідних рефлюксів, поширення інфекції із сечового міхура висхідним шляхом у нирку. Зниження тонусу сечового міхура погіршує також евакуацію сечі з верхніх сечових шляхів. У другій половині вагітності до гормональних факторів приєднується ще і механічний – стиснення тазових відділів сечоводів збільшеною вагітною маткою. Частіше гострий ПВ розвивається у правій нирці, що пов'язано з розширенням правої яєчникової вени та перетисненням нею правого сечовода. Сприяє розвитку правобічного гострого ПВ і зміщення вагітної матки вправо [15, 20, 24, 26, 38, 44]. Перераховані зміни є більш вираженими у першовагітних порівняно з повторновагітними.

Первинним вогнищем інфекції в організмі вагітної жінки можуть бути різні хронічні запальні процеси – аднексит, кольпіт, карієс, ангіна та ін. Шляхи проникнення інфекції в нирку – гематогенний, уриногенний (висхідний) та комбінований: лімфогенно-уриногенний (із піхви в міхур – лімфогенним шляхом, а звідти у нирку – уриногенним).

Зниження ефективності загальних та місцевих захисних механізмів в організмі жінки призводить до прискорення реплікації мікроорганізмів, до зміни їхніх штамів на більш патогенні та резистентні, а також до підвищення темпів колонізації. За наявності імуносупресії, зумовленої гестаційним процесом, порушенням уродинаміки верхніх сечових шляхів, а також запальних захворювань нижніх сечових шляхів або вогнищ хронічної інфекції в організмі жінки ризик виникнення гострого пієлонефриту у вагітної зростає у кілька разів. Утворюється порочне коло: на фоні вагітності сповільнюється евакуація сечі, що сприяє розвитку інфекції сечовивідних шляхів, яка в свою чергу поглиблює стаз сечі та тяжкість патологічного процесу.

Гострий ПВ може бути пов'язаний із каменями та аномаліями верхніх сечових шляхів. За даними літератури, у вагітних сечокам'яна хвороба зустрічається в 0,1-10,0% випадків і в 30-40% хворих перебіг сечокам'яної хвороби погіршується під час вагітності [3, 9, 19, 28, 44, 51]. Ю.Ф. Томах, Ф. Хайдельберг [37] серед 194 вагітних із гострим пієлонефритом виявили сечокам'яну хворобу у 14 (7,2%), В.І. Бачурін, Б.Є. Барковський [6] – у 9 (5,7%) із 159. Вроджені вади нирок та сечових шляхів при ПВ спостерігаються у 6-18% хворих; у 6-16% вагітних, які страждають на цукровий діабет, виявляють гнійне запалення нирок [22, 44].

Одним із наслідків гестаційної перебудови в період вагітності є зміна перебігу безсимптомної бактеріурії порівняно з невагітними, у яких захворювання має транзиторний перебіг. Бактеріурія, яка не лікувалась, призводить до розвитку пієлонефриту у 20-40% жінок. Лікування безсимптомної бактеріурії, виявленої на різних строках у вагітних, знижує розвиток гострого ПВ з 20 до 3% [30, 31, 50]. Основними етіологічними агентами гострого ПВ є ентеробактерії, причому на частку *Escherichia coli* припадає близько 80-90%.

ISSN 2311-5335

Іншими збудниками гострого ПВ є *Klebsiella spp.* (7-20%), *Proteus spp.* (9-16%), *Streptococcus* (4-10%) та *Staphylococcus* (3-4%) [8, 27, 29, 36, 45, 46].

Гострий ПВ починається гостро і має тяжкий перебіг з вираженою інтоксикацією організму (підвищення температури тіла, загальна кволість, головний біль, сухість у роті, нудота, блювота, пришвидшений пульс). До загальних симптомів приєднуються місцеві: біль у поперековій ділянці, напруження поперекових м'язів при пальпації. У I триместрі вагітності спостерігається виражений біль у поперековій ділянці, який поширюється у нижні відділи живота, на зовнішні статеві органи. У II та III триместрах біль має неінтенсивний характер у зв'язку з дилатацією верхніх сечових шляхів і зниженням внутрішньониркового тиску. Останнім часом почастішали випадки розвитку ГП вагітних (ГПВ) з високим ризиком двобічного ураження, схильністю гнійного процесу до генералізації та високою частотою розвитку уросепсису, септичного шоку, поліорганної недостатності [10, 15]. За даними Я.П. Сольського та співавт. [35], приблизно в 10% випадків причиною післяпологового сепсису є гострий пієлонефрит.

Нерідко ГПВ розпізнається акушерами-гінекологами запізно, коли серозна стадія перейшла в гнійну, хворі не отримують патогенетичного лікування (відновлення відтоку сечі з нирки), що призводить до двобічного ураження нирок гнійним процесом. Погіршення клінічного стану пацієнток часто розцінюється як ускладнення вагітності токсикозом чи виникненням апендициту, холециститу, грипу та ін.

За клінічним перебігом, лабораторними показниками та патолого-анатомічними змінами в нирці гострий ПВ поділяють на серозний та гнійний. У свою чергу ГП розділяють на дифузно-гнійну (недеструктивну) та вогнищево-гнійну (деструктивну) форми (апостематозний нефрит, карбункул та абсцес нирки) [7, 14-17]. До дифузно-гнійної форми відносять і гнійний пієліт, коли із відповідної нирки після встановлення в її миску сечовивідного катетрика чи стента (самоутримуючого дренажу) виділяється гнійна сеча, а за результатами ультразвукового дослідження (УЗД) нирки вогнищево-деструктивні зміни в ній відсутні [11, 26].

Діагностика ГПВ базується на даних анамнезу, клінічної картини захворювання, результатів лабораторних досліджень, ультразвукового, рентгенологічного та інструментального обстеження. Із анамнезу необхідно з'ясувати чинники розвитку гострого ПВ – безсимптомну бактеріурію, цистит, пієлонефрит до та під час вагітності, уролітіаз, цукровий діабет, аномалії верхніх сечових шляхів (подвоєння нирок та сечоводів, уретероцеле, гідронефроз, полікістоз нирок та ін.), а також нейрогенний сечовий міхур.

A. Artero et al. [46] виявили симптоматичну інфекцію сечових шляхів до вагітності у 34% вагітних жінок із гострим пієлонефритом, у 18% – рецидивну інфекцію під час вагітності, а в 4% – цукровий діабет. J.C. Dawkins et al. [50] діагностували цукровий діабет у 1,3% вагітних із гострим пієлонефритом. Дана патологія сприяє швидкому переходу серозної стадії гострого пієлонефриту у гнійну, у свою чергу гнійне ураження нирки погіршує корекцію рівня глюкози в крові та інсулінотерапію. Впровадження комплексної програми ведення вагітних з інфекцією нирок позитивно впливає на якість надання допомоги цьому контингенту хворих і дає можливість знизити ризик перинатальних ускладнень, що оптимізує результати вагітності і прогноз для дітей, народжених матерями з інфекцією нирок [15, 21, 29, 33, 40, 42]. Гострий ПВ встановлюють за наявності клінічної картини: підвищення температури тіла у хворої (≥ 38 °С); біль у поперековій ділянці чи в костовертебральному куті, напруження поперекових м'язів; нудота, блювання, симптоми інтоксикації; дизуричні симптоми; лейкоцитурія (> 10 лейкоцитів у полі зору) чи піурія (лейкоцити на все поле зору), бактеріурія (> 10^5 колоній-утворюючих одиниць [КУО]). Загостренням ПВ вважають наявність повторних симптомів гострого пієлонефриту під час вагітності. Дизуричні симптоми у хворої без гіпертермії свідчать про наявність циститу, а не пієлонефриту. Тому незрозумілими залишаються висновки деяких акушерів-гінекологів [8, 27] щодо клініки серозного гострого ПВ без гіпертермії, симптомів інтоксикації та болю у поперековій ділянці.

Гострий ПВ – ургентне захворювання, яке вимагає проведення термінових клінічних та параклінічних досліджень. У загальному аналізі сечі, крім лейкоцитурії чи піурії (необхідно пам'ятати про можливість їх відсутності у випадках обтурації сечовода конкрементом та в перші 72 год від початку захворювання), виявляють хибну протеїнурію до 1 г/л (справжня протеїнурія – > 1 г/л свідчить про ураження клубочкового апарату нирки), мікрогематурію (> 2 еритроцитів у полі зору). Бактеріологічне дослідження сечі дає змогу ідентифікувати збудника та його чутливість до антибіотиків. При гострому ПВ можлива бактеріурія < 10^5 КУО [13, 27, 29, 45, 50].

У загальних аналізах крові вагітних із гострим пієлонефритом виявляють лейкоцитоз (> 9 х 10^9 г/л) із паличкоядерним зсувом нейтрофілів, гіпохромну анемію; у біохімічних аналізах крові – гіпопротеїнемію; у разі гострого ГПВ з уросепсисом та поліорганною недостатністю – підвищення рівня сечовини та креатиніну крові, білірубіну та трансаміназ. За наявності сепсису у хворих має місце підвищення прокальцитоніну в крові [42]. Функціональний стан нирок визначають за рівнем сечовини та креатиніну крові, пробами Реберга – Тарєєва, Cockroft – Gault, а також за даними радіоізотопної ренографії, хромоцистоскопії (під час катетеризації сечовода чи його стентування). Ми не використовуємо пробу Зимницького, як рекомендують деякі акушери-

гінекологи [34], для визначення функціонального стану нирок, тому що вона громіздка, визначає лише концентраційний процес у нирках та пов'язана з певними незручностями для вагітних. УЗД є простим та ефективним методом визначення у вагітних анатомії нирок. За допомогою УЗД встановлюють товщину кіркового шару та розміри чашково-мискової системи нирок, наявність гнійників (карбункул, абсцес) у паренхімі нирки та заочеревинному просторі (вторинний паранефрит, коли інфекція із паренхіми нирки поширюється на паранефральну клітковину), аномалії нирок та сечоводів, конкременти в нирці чи сечоводі; проводять моніторинг уретеропієлокалікоектазії у процесі лікування, а також перевіряють розташування стента чи сечовідного катетрика в чашково-мисковій системі після стентування (катетеризації сечовода).

Рентгенологічні дослідження (оглядова та екскреторна урографія) для визначення анатомо-функціонального стану верхніх сечових шляхів абсолютно протипоказані в першій половині вагітності. В окремих випадках (визначення анатомо-функціонального стану нирок та показань до хірургічного втручання) рентгенологічні дослідження застосовують у другій половині вагітності. При цьому матку з плодом необхідно закрити свинцевою пластиною (фартухом). Септичний шок та гостра ниркова недостатність є абсолютними протипоказаннями до екскреторної урографії. Магнітно-резонансна томографія для анатомічної візуалізації нирок у вагітних сьогодні є методом вибору [3]. Вона дає змогу виявити у хворих на гострий ПВ набряк паранефральної клітковини, товщину паренхіми нирки та розширення чашково-мискової системи, конкременти, аномалії нирки, а також наявність у паренхімі гнійників.

При виявленні розширення чашково-мискової системи та сечовода у вагітної з гострим пієлонефритом за даними УЗД необхідно негайно виконати катетеризацію відповідного сечовода сечовивідним катетриком чи стентом для усунення уростазу. Невиправданим і необгрунтованим є призначення лише позиційної та антибактеріальної терапії для лікування гострого ПВ з уростазом верхніх сечових шляхів. Відстрочення внутрішнього дренування нирки може спричинити виникнення гнійного запалення в нирці, уросепсису, септичного шоку та поліорганної недостатності. При катетеризації (стентуванні) сечовода доцільним є виконання попередньої хромоцистоскопії (вводять внутрішньовенно 5 мл 0,4% розчину індигокарміну) для визначення функціонального стану нирок (нирки) та прохідності сечовода. Хвору на гострий ПВ необхідно в ургентному порядку госпіталізувати в урологічне (а не гінекологічне) відділення, що дасть змогу виконати раннє діагностування уростазу ураженої нирки, своєчасно відновити відтік сечі та провести адекватне лікування, а також запобігти розвитку гнійно-деструктивних форм пієлонефриту, які небезпечні грізними ускладненнями. Своєчасне консервативне лікування є ефективним у 95-98% пацієнток із гострим ПВ [5, 14-16]. За відсутності уростазу верхніх сечових шляхів у вагітної з гострим пієлонефритом доречно встановити в сечовий міхур уретральний катетер Фолея з метою усунення міхурово-сечовивідних рефлюксів та зниження тиску в міхурі, що сприятиме кращому відтоку сечі з нирок. Після встановлення стента (чи сечовивідного катетрика) в нирку також встановлюють катетер Фолея в сечовий міхур для усунення рефлюксів інфікованої сечі в нирку через отвори в стенті, контролю діурезу та зручності (відступає необхідність відвідування туалету) під час проведення інфузійної терапії. У разі двобічного гострого ПВ необхідно встановити стенти в обидві нирки. Стент видаляють через 3-4 тиж після пологів при відновленні уродинаміки та зниженні гормональних впливів на сечоводи (сечовід єдиної нирки). При закупорці стента слизовими чи сольовими масами, обростання солями (про що свідчить біль у поперековій ділянці, розширення верхніх сечових шляхів та/чи гіпертермія) необхідно виконати його заміну. Для профілактики загострення ПВ через блокування віконечок стента ретельно проводять моніторинг анатомії нирки за даними УЗД для своєчасного розпізнавання уростазу та відкладання солей на стенті. Сучасні стенти зі спеціальних матеріалів та покриттям на ньому запобігають цьому, що дає можливість змінювати їх через 2-3 міс, а не частіше (рис. 1-3). Сучасні стенти також мають протирефлюксний механізм на міхуровому кінці (рис. 4).

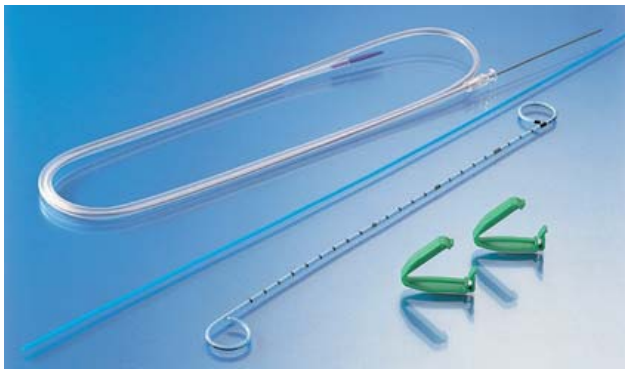


Рис. 1. Загальний вигляд набору для стентування нирки

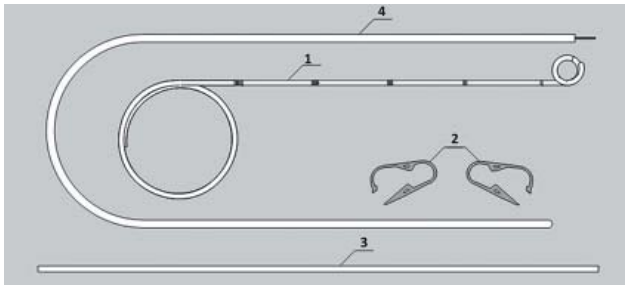


Рис. 2. Набір для стентування нирки: 1 – стент; 2 – затискачі для фіксації струни; 3 – штовхач; 4 – чохол зі струною

ISSN 2311-5335

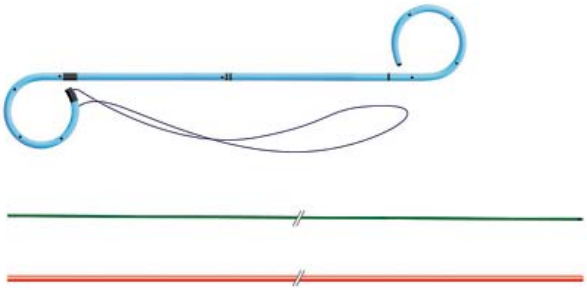


Рис. 3. Набір для стентування нирки. На міхуровому кінці стента розташована лігатура (виводиться по уретрі назовні), за допомогою якої доволі просто видаляють стент, не вдаючись до цистоскопії

Рис. 4. Стент із протирефлюксним захистом на міхуровому кінці (працює, як дренаж за Бюлау)

Сечовідні стенти бувають двох видів: такі, що мають один закритий кінець на нирковому кінці (closed end), і такі, що мають обидва відкриті кінці (both ends open). Для встановлення в нирку першого в його просвіт вводять струну, випрямляють стент та за допомогою операційного (катетеризаційного) цистоскопа заводять в нирку. При цьому використовують штовхач стента і візуально контролюють, щоб міхуровий кінець стента не потрапив у сечовід. Після видалення струни, а потім і штовхача один завиток стента розміщується в чашково-мисковій системі нирки, а інший – у сечовому міхурі, таким чином завитки запобігають зміщенню (відходженню) стента як із миски, так і з сечового міхура назовні. Сечовий міхур дренують катетером Фолея (№ 18-20 Ch). Стенти із закритим кінцем краще встановлювати у вагітних у разі відсутності конкрементів у сечоводі. За неможливості проведення стента із закритим кінцем (closed end) повз конкременти та стінку сечовода доцільно використовувати стент з обома відкритими кінцями (both ends open). Методика встановлення такого стента – за Сельдінгером. Спочатку сечовивідний катетрик зі струною в ньому заводять у нирку. Якщо катетрик зустрічає перепону – проводять спочатку струну між конкрементом і стінкою сечовода, а потім по струні сечовивідний катетрик. Далі сечовивідний катетрик видаляють, а по струні вводять стент і за допомогою штовхача встановлюють його в нирку. Для заміни стента із закритим кінцем його необхідно видалити (за допомогою операційного цистоскопа та щипців) і встановити новий. У разі наявності конкрементів у сечоводі вагітної це не завжди вдається. Для заміни стента з відкритими кінцями ми запропонували наступну методику (патент на корисну модель України № 43705 «Спосіб контролю розташування катетера – стента у жінок із сечокам'яною хворобою», опубліковано 25.08.2009, бюл. № 16/ Барало І.В., Дмитришин С.П., Мудрицький В.Б.). За допомогою цистоскопа та щипців виводимо міхуровий кінець стента із сечового міхура через уретру назовні. У просвіт стента заводимо струну до нирки, видаляємо стент, а по струні заводимо новий, видаляємо струну. За допомогою металевого жіночого катетера чи затискача заводимо міхуровий кінець нового стента в сечовий міхур. Цистоскопічно оцінюємо розташування завитка стента в порожнині сечового міхура. Правильне розташування ниркового кінця стента контролюємо за даними УЗД нирки.

Для антибактеріального лікування гострого ПВ застосовують природні та напівсинтетичні препарати: пеніциліни, а також цефалоспорини (II-IV генерації) [4, 8, 13, 21, 27, 29, 31, 38-40, 44, 50]. У другій половині вагітності з обережністю рекомендовано застосовувати нітрофурани та аміноглікозиди. Протипоказані вагітним фторхінолони та тетрацикліни. У разі тяжкого (септичного) перебігу гострого ПВ застосовують карбапенеми. Перспективним є застосування рослинних уроантисептиків для профілактики та лікування ПВ [17, 18, 25, 41].

За неможливості встановити стент (сечовивідний катетрик) у нирку через наявність каменю чи перегину сечовода виконують черезшкірну пункційну нефростомію під ультразвуковим контролем (рис. 5).

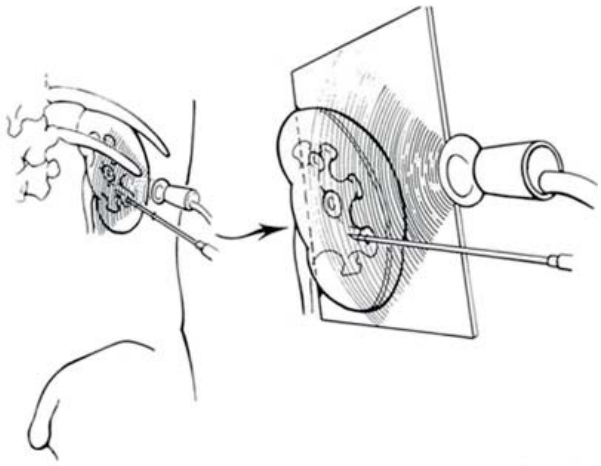


Рис. 5. Методика виконання черезшкірної пункційної нефростомії під ультразвуковим контролем

У разі неможливості дренування нирки стентом чи сечовивідним катетриком та виконання черезшкірної пункційної нефростомії, за

неефективності консервативної терапії застентованої нирки, а також у разі розвитку вогнищевих гнійно-деструктивних форм гострого ПВ застосовують відкрите хірургічне втручання. Принципи операції:

- нефростомія для надійного відтоку сечі із нирки, ураженої запальним процесом;
- декапсуляція нирки для зменшення внутрішньониркового тиску та ішемії паренхіми нирки, а також для виявлення гнійників на ній (рис. 6);
- розсічення кінчиком скальпеля апостем (дрібні гнійники на поверхні кіркового шару нирки до 1-3 мм), хрестоподібне розсічення карбункула (карбункулів) чи розтин абсцесу нирки;
- дренування заочеревинного простору для відтоку серозно-гнійних виділень із нирки.

Рис. 6. Декапсуляція нирки після виконання кільцеподібної нефростомії. На поверхні паренхіми лівої нирки виявлено два карбункули

Нефростомічний дренаж також вилучають через 3-4 тиж після пологів для відновлення уродинаміки верхніх сечових шляхів (для цього його перетискають, виконують екскреторну урографію для визначення анатомо-функціонального стану нирки та уродинаміки верхніх сечових шляхів). Тому для тривалого дренування нирки краще використовувати не кінцеву нефростомію (рис. 7, 8), а кільцеподібну за G.C. Tresidder [52]. Остання надійно дренує чашково-мискову систему нирки, не випадає з неї при заміні дренажу та легко змінюється у разі закупорки слизово-сольовими масами. Кільцеподібна нефростома – поліхлорвінілова трубка від системи переливання компонентів крові та кровозамінників (№ 14 Ch), яка встановлюється через верхній та нижній полюси нирки, а віконечка (зазвичай 3 отвори) розташовують на рівні миски (рис. 9).

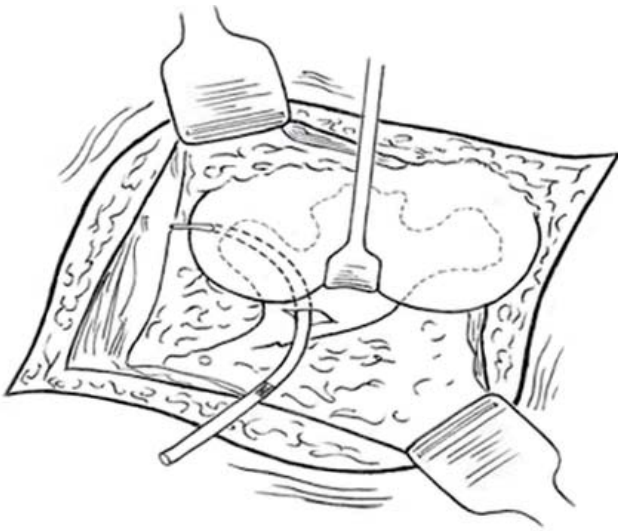


Рис. 7. Методика виконання нефростомії: проведення нефростомічної голки з фіксованою до неї поліхлорвініловою трубкою через розріз у мисці та нижній полюс нирки

Рис. 8. Кінцевий вигляд лівобічної нефростомії через нижній полюс нирки

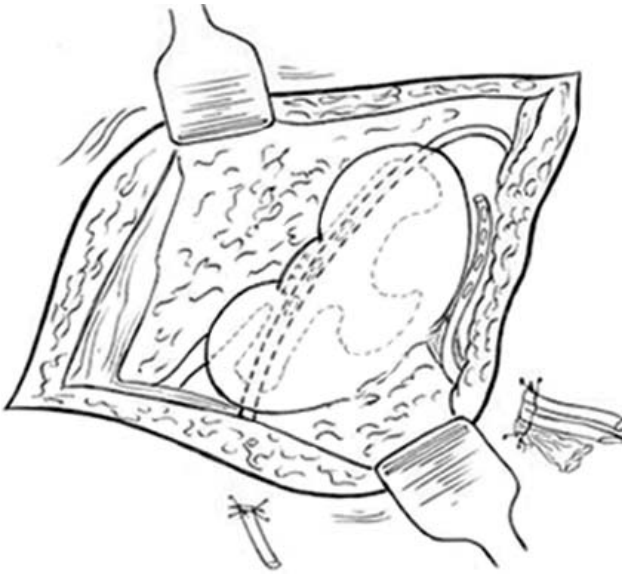


Рис. 9. Кільцеподібна нефростомія через верхній та нижній полюси лівої нирки за G.C. Tresidder

www.mazg.com.ua
ISSN 2311-5335

Для профілактики травматизації та кровотечі при виконанні нефростомії використовують спеціальні нефростомічні голки різних діаметрів у залежності від анатомії чашково-мискової системи нирки. Для заміни нефростоми до одного з її кінців (зазвичай до нижнього) приєднують нову трубку шляхом прошивання, а за інший кінець тягнуть [26] (рис. 10). При цьому віконечка нефростомічного дренажу встановлюють на таку ж довжину від шкіри, як і за попередньої нефростоми (у разі задовільного її функціонування).

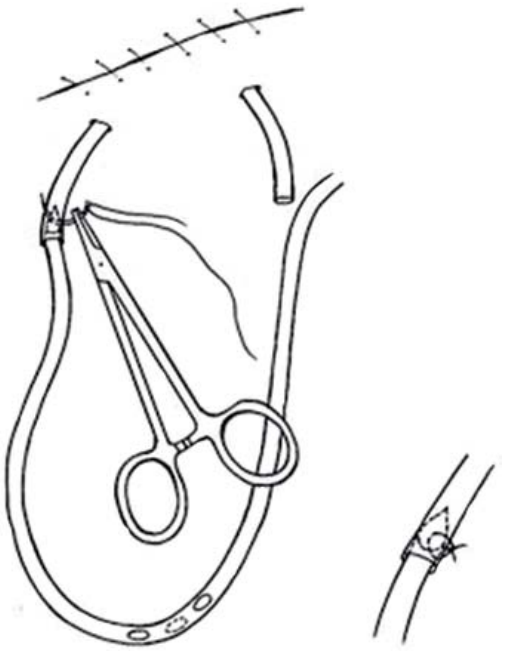


Рис. 10. Методика заміни лівобічної нефростоми при її закупорці слизово-сольовими масами шляхом фіксації (прошивання) нового дренажу до нижнього кінця трубки

Органозберігаюча операція на гнійній нирці не є показанням до переривання вагітності. У разі поширеного вогнищевого гнійно-деструктивного процесу в нирці (множинні карбункули, абсцеси), септичного стану з нестабільною гемодинамікою, а також у хворих на цукровий діабет виконують нефректомію для порятунку життя жінки та дитини. А.А. Довлатян [15] виконав нефректомію у 47 (36,4%) пацієнток із 129 прооперованих з приводу ГПВ (у 12 із них нефректомія була вторинною через неефективність попередньої нефростомії), летальність після операцій становила 2,3%.

За останні 24 роки (1990-2013 рр.) в урологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні проходили лікування з приводу гострого ПВ 252 жінки, що становить 0,7% від всіх стаціонарних хворих, які лікувались за цей період. Із них пацієнток віком до 20 років було 97 (38,5%), 21-30 – 139 (55,2%), 31-40 – 12 (4,8%) та старших за 40 – 4 (1,6%) особи. Правобічний ПВ виявлено у 179 (71,0%) жінок, лівобічний – у 55 (21,8%), двобічний – у 18 (7,1%). Серед пацієнток із гострим ПВ перша вагітність зафіксована у 212 (84,1%) осіб, друга – у 36 (13,3%), третя – у 3 (1,2%) та четверта – у 1 (0,4%) жінки. Серед 252 хворих 62 (24,6%) перебували у I триместрі вагітності, 136 (54,0%) – в II та 54 (21,4%) – в III.

Гострий ПВ виявлено у 196 (77,8%) жінок, загострення ПВ – у 56 (22,8%). Із цих 56 пацієнток із загостренням ПВ у 21 (8,3%) мала місце атака гострого пієлонефриту до вагітності, у 35 (13,9%) – під час вагітності. Сечокам'яна хвороба виявлена у восьми (3,2%) пацієнток, із них у чотирьох – камені локалізувались у нирці, у трьох – у сечоводі та в однієї – у нирці та сечоводі. Аномалії нирок та сечоводів (подвоєння, уретероцеле, дистопія, гідронефроз) встановлено у чотирьох (1,6%) пацієнток.

У клінічній картині у всіх хворих на гострий ПВ визначали гіпертермію, місцеві та загальні симптоми, з лабораторних даних – у 192 (76,2%) осіб виявлено анемію різного ступеня. Септичний шок зафіксовано у 26 (10,3%) жінок із гострим ПВ, з них у 11 – септичний шок виявлено при госпіталізації до урологічного стаціонару, а в 15 – розвинувся під час лікування в стаціонарі.

Якщо в 90-х роках екскреторну урографію ми проводили в 10-15% хворих на гострий ПВ [32], то з впровадженням у практику охорони здоров'я ультрасонографії цей відсоток знизився майже до нуля. Через відсутність в аптечній мережі індигокарміну хромоцистоскопію з метою визначення роздільної функції нирок та прохідності сечоводів останніми роками ми не проводимо.

За чверть століття змінився й алгоритм лікування вагітних з гострим пієлонефритом. У 90-х роках (відсутність широкого застосування УЗД нирок з метою виявлення уростазу верхніх сечових шляхів) ми починали лікувати гострий ПВ із призначення позиційної терапії (положення в ліжку на здоровому боці, колінно-ліктьове положення 4-6 разів на добу по 10-15 хв), а також застосування антибактеріальних, протизапальних та спазмолітичних препаратів. Спостереження за хворими проводилося спільно з акушером-гінекологом (гострий ПВ у 46 або 18,3% пацієнток поєднувався із загрозою переривання вагітності). Якщо протягом 1-2 діб стан хворої не покращувався, проводили катетеризацію сечоводу сечовивідним катетриком на 3-5 днів, призначали ліжковий режим (з метою профілактики відходження катетрика з нирки при ходьбі). Для профілактики відходження катетрика з миски нирки фіксували його лейкопластирною смужкою до уретрального катетера Фолея. Зазвичай такий режим викликав незручності для пацієнток та необхідність присутності обслуговуючого персоналу. Деяким хворим за період вагітності доводилось декілька разів виконувати катетеризацію сечовода (одній хворій ми проводили її шість разів) з метою усунення уростазу.

З появою стентів в аптечній мережі та широким впровадженням їх в урологічну практику, а також застосуванням ультразвукових апаратів алгоритм лікування жінок із гострим ПВ був модифікований.

Наявність клініки гострого ПВ та уростазу є показанням до негайного стентування відповідної нирки. Якщо в 90-х роках катетеризацію сечовода проводили кожній другій жінці із гострим ПВ [32], то за останні роки цей показник досяг 90-95%. Обов'язково після стентування сечовода встановлюємо в сечовий міхур уретральний катетер Фолея (№ 18-20 Ch) з метою усунення міхурово-сечовивідних рефлюксів, контролю діурезу та зручності для хворої під час проведення інфузійної терапії.

Відсутність ефекту від стентування нирки та консервативної терапії гострого ПВ (відсутність позитивної динаміки клінічного стану хворої та лабораторних показників, наявність ознобу та гіпертермії) є показанням до повторного УЗД нирок з метою виявлення вогнищевих гнійно-деструктивних форм гострого ПВ та зміни цього лікування на хірургічне. Розвиток гнійно-деструктивного пієлонефриту став причиною оперативного втручання у 12 (4,8%) жінок: з правого боку – 8, з лівого – 4. Виявлено наступні гнійні форми пієлонефриту: апостеми – у трьох випадках; карбункули – у п'яти; апостеми з карбункулами – у трьох; тотальне гнійне ураження паренхіми нирки апостемами, карбункулами та абсцесами – в одному. В останньому випадку жінці (віком 17 років) з тотальним ураженням паренхіми нирки карбункулами та абсцесами виконали правобічну нефректомію, що становило 8,3% від усіх операцій (рис. 11). Ця хвора протягом тривалого часу (4 доби) відзначала гіпертермію більше 38 °С, але по медичну допомогу не зверталась. Проведене стентування не дало ефекту; за даними УЗД було виявлено вогнищеві гнійно-деструктивні зміни в паренхімі нирки, що змусило перейти до відкритого хірургічного втручання. Летальних випадків не було зафіксовано.

Рис. 11. Вигляд видаленої правої нирки з тотальним гнійним ураженням паренхіми карбункулами та абсцесами

Таким чином, своєчасне виявлення хворих на гострий ПВ, а також визначення стану уродинаміки верхніх сечових шляхів, негайна госпіталізація до спеціалізованого урологічного відділення з метою стентування нирки сприятиме покращенню результатів консервативного лікування, профілактиці гнійно-деструктивних форм гострого ПВ і ускладнень та запобігатиме необхідності виконання нефректомії.

Список використаної літератури

1. Авдошин В.П., Морозов С.Г., Соболев В.А., Андрюхин М.И. Оценка эффективности лечения острого гестационного пиелонефрита // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 23-27.
2. Айвазян А.В., Войно-Ясенецкий А.М. Острые заболевания почек и мочевых путей. – М.: Наука, 1985. – 264 с.
3. Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Еникеев Д.В. Современные аспекты диагностики и лечения гестационного пиелонефрита // Урология. – 2008. – № 1. – С. 3-6.
4. Андоньева Н.М. Мочевая инфекция у беременных // Инфекции в урологии: материалы XIII международной и межрегиональной научно-практической конференции урологов и Республиканской Ассоциации «Рациональное использование антибиотиков». – Харьков, 2005. – С. 41-48.
5. Белый Л.Е. Неотложная урология: руководство для врачей. – М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2011. – С. 139-149.
6. Бачурін В.І., Барковський Б.Є. Особливості діагностики і лікувальної тактики гострого пієлонефриту вагітних // Урологія. – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 12-14.
7. Братчиков О.И., Охотников А.И., Михайлов И.В. и др. Диагностическая тактика при остром гнойном гестационном пиелонефрите // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 3. – С. 97-105.
8. Веропотвелян П.М., Вишневський І.Є., Веропотвелян М.П. Сучасний погляд на перебіг вагітності і пологів, ускладнений пієлонефритом (огляд літератури та власні дослідження) // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 4. – С. 202-210.
9. Веропотвелян П.Н., Гужевская И.В., Веропотвелян Н.П. и др. Беременность и мочекаменная болезнь // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 1 (75). – С. 39-48.
10. Возіанов О.Ф., Люлько О.В. Урологія: підручник. – К.: Вища школа, 1993. – С. 408-413.
11. Горовий В.І., Головенко В.П., Кобзін О.Л. та ін. Досвід лікування хворих на гострий гнійний пієлонефрит // Инфекции в урологии: материалы XIII международной и межрегиональной научно-практической конференции урологов и Республиканской Ассоциации "Рациональное использование антибиотиков". – Харьков, 2005. – С. 56-66.

ISSN 2311-5335

12. Горовий В.І., Головенко В.П., Кобзін О.Л. та ін. Особливості лікування хворих із гнійним пієлонефритом, ускладненим септичним шоком: матеріали з'їзду асоціації урологів України (Одеса, 16-18 вересня 2010 р.) // Урологія. – 2010. – Т. 14, додаток 54. – С. 84-85.

13. Гуменюк Е.Г. Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Том LIV, выпуск 4. – С. 1-4.

14. Довлатян А.А., Морозов Д.В., Аль-Курди И.М. Оперативная тактика при осложненных формах острого гнойного пиелонефрита беременных // Урология. – 2001. – № 2. – С. 10-13.

15. Довлатян А.А. Острый пиелонефрит беременных. – М.: Медицина, 2004. – 216 с.

16. Довлатян А.А. Оперативное лечение гнойного пиелонефрита в свете отдаленных результатов // Урология. – 2008. – № 1. – С. 7-11.

17. Жабченко І.А., Похитун М.В. Спосіб корекції дисбіотичних станів у вагітних з безсимптомною бактеріурією / Інформаційний лист № 294. – 2012. – 4 с.

18. Заболотнов В., Рыбалка А., Ляшенко Е. Фитотерапия беременных, перенесших гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита // З турботою про жінку. – 2011. – № 5 (24). – С. 51-53.

19. Елисеев О.М., Шехтман М.М. Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. – Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. – 640 с.

20. Елманов И.В. Острый гестационный пиелонефрит // Урология и нефология. – 1997. – № 6. – С. 49-53.

21. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 р. № 906 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги "Перинатльні інфекції"». – 10 с.

22. Кремлинг Х., Лутцайер В., Хайнтц Р. Гинекологическая урология и нефрология: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1986. – 560 с.

23. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И. Научно-практические итоги диагностики и лечения пиелонефрита беременных и родильниц (30-летний опыт) // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 3-8.

24. Лопаткин Н.А., Шабад А.Л. Урологические заболевания почек у женщин. – М.: Медицина, 1985. – 240 с.

25. Медведь В.И., Исламова Е.В. Безопасность препарата Канефрон Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам // Природная медицина. – 2013. – № 2 (14). – С. 15-18.

26. Невідкладна допомога в практиці лікарів хірургічного профілю / Горовий В.І. та ін. – Вінниця: РВВ ВАТ «Віноблдрукарня», 2001. – 624 с.

27. Никольская И.Г., Тареева Т.Г., Микаелян А.В. и др. Пиелонефрит и беременность. Этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 2. – С. 34-36.

28. Никольская И.Г., Новикова С.В., Бирюкова Н.В. и др. Мочекаменная болезнь и беременность // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 1. – С. 82- 86.

29. Пасечников С.П., Венцковская И.Б., Никитин О.Д., Загородняя А.С. Современные подходы к лечению инфекций мочевых путей у беременных // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 2 (53). – С. 13-18.

30. Переверзев А.С. Клиническая урогинекология. – Харьков: Факт, 2000. – С. 100-102.

31. Переверзев А. С. Инфекции в урологии. – Харьков: Факт, 2006. – 352 с.

32. Пивоваров П.І., Барало І.В., Головенко В.П. та ін. Зміни в діагностиці і лікуванні хворих на пієлонефрит вагітних // Питання медичної практики та теорії. – Вінниця, 2006. – С. 17-22.

33. Пирогова В.І., Вардзаль І.Р., Корчинська О.А., Шурляк С.О. Нові підходи до профілактики та лікування інфекцій сечовидільної системи в період вагітності // Здоровье женщины. – 2009. – № 9. – С. 78-80.

34. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Гестационный пиелонефрит: диагностика, профилактика, лечение // Здоровье женщины. – 2010. – № 7. – С. 57-60.

35. Сольский Я.П., Ивченко В.Н., Богданова Г.Ю. Инфекционно-токсический шок в акушерско-гинекологической практике. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Здоровье, 1990. – 272 с.

36. Строй О.О., Тарчинець М.В., Матлашевський С.Л. та ін. Наш досвід лікування гострого пієлонефриту вагітних // Практична медицина: науково-практичний журнал. – Львів: Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького ПП «ПМ», 2003. – Том IX, № 5. – С. 34-37.

37. Томах Ю.Ф., Хайдельберг Ф. Лечение острого пиелонефрита беременных // Острый пиелонефрит: материалы 3-й научно-практической конференции урологов / Под ред. А.С. Переверзева. – Харьков, 1995. – С. 148-149.

38. Урологическая гинекология (Практическое руководство для врачей) / Под ред. Ю.В. Цвелева, С.Б. Петрова. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2006. – С. 42-57.

39. Урология. Национальное руководство / Под ред. Акад. РАМН Н.А. Лопаткина. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – С. 452-459.

40. Урологія. Діючі протоколи надання медичної допомоги / За ред. С.П. Пасєчнікова. – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. – С. 222-444.

41. Ухаль М.И., Ухаль О.М. Антибактериальная терапия больных острым пиелонефритом

беременных на современном этапе // Здоровье женщины. – 2011. – № 9. – С. 53-54.
42. Чайка В.К., Талалаєнко Ю.О., Чермних С.В. Комплексна програма ведення вагітних з інфекцією нирок // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2007. – № 1. – С. 72-76.
43. Шабад А.Л., Ходырева Л.А. Пузырно-лоханочный рефлюкс и острый пиелонефрит у беременных // Пленум правления Всероссийского общества урологов. – Москва, 1996. – С. 257-258.
44. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – 4-е изд. – М.: «Триада-Х», 2007. – С. 459-635.
45. Яковлева Э.Б., Гребельная Н.В. Современные взгляды на проблему пиелонефрита (клиническая лекция) // Здоровье женщины. – 2004. – № 1. – С. 166-170.
46. Artero A., Alberola J., Eiros J. M. et al. Pyelonephritis in pregnancy. How adequate is empirical treatment? // Rev. Esp. Quimioter. – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 30-33.
47. Campbell-Walsh Urology / Ed. by Kavoussi L.R. et al. – 10th ed. – Ch. 42. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. – P. 257-326.
48. Clinical Urogynaecology // Ed. by Stanton S.L., Monga A.K. – 2nd ed. – London: Churchill Livingstone, 2000. – P. 329-344, 465-472.
49. Dawkins J.C., Fletcher H.M., Rattray C.A. et al. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective descriptive hospital based – study // International Scholarly Research network Obstetrics and Gynecology. – 2012. – ID519321.
50. Guidelince on urological infections // Grabe H., Bjerklung-Johansen T.E., Botto H. et al. – European Association of Urology. – 2013. – P. 21-22.
51. Guidelines on urolithiasis // Turk C., Knoll T., Petrik A. et al. – European Association of Urology. – 2013. – P. 54-56.
52. Tresidder G.C. Nephrostomy // Brit. J. Urol. – 1957. – Vol. 29, № 2. – P. 130-134.
53. Urogynecology and reconstructive pelvic surgery / M.D. Walters, M.M. Karram. – 3rd ed. – Ch. 37. – Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007. – P. 472-489.

Современные принципы диагностики и лечения острого пиелонефрита беременных: взгляд уролога

В.И. Горовой, И.В. Барало, В.П. Головенко, А.Л. Кобзин, Ю.Б. Потеха, А.В. Дубовой, О.Н. Капшук, В.Б. Мудрицкий, С.П. Дмитришин

В статье представлены современные принципы диагностики и лечения острого пиелонефрита беременных с позиции уролога. Указана необходимость экстренного выполнения ультразвукового исследования почек у беременных с острым пиелонефритом с целью выявления уростаза верхних мочевых путей и немедленного восстановления уродинамики с помощью стента в условиях специализированного урологического стационара. Это снизит риск возникновения гнойно-деструктивных форм заболевания и необходимость выполнения нефрэктомии у беременной. Представлен опыт лечения 252 беременных с острым пиелонефритом за последние 24 года, что составило 0,7% от всех стационарных больных. Установлено факт преобладания поражения воспалительным процессом правой почки (71,0%); развитие двустороннего острого пиелонефрита выявлено у 7,1% беременных; заболевание развивается чаще при первой беременности (84,1%). Мочекаменная болезнь выявлена у 3,2% пациенток, аномалии верхних мочевых путей – у 1,6%. Септический шок отмечен у 26 (10,3%) беременных с острым пиелонефритом. В последние годы всем больным с клиникой острого пиелонефрита беременных и уростазом верхних мочевых путей проводили стентирование почки (почек). В связи с развитием гнойно-деструктивных форм пиелонефрита прооперировано 12 (4,8%) женщин, выполнили только 1 (8,3%) нефрэктомию. Летальных случаев не наблюдалось.

Ключевые слова: острый пиелонефрит беременных, хирургическое лечение, гнойно-деструктивные формы.

Modern principles of diagnostic and treatment of acute pyelonephritis in pregnancy: urologist's view

V.I. Gorovyy, I.V. Baralo, V.P. Golovenko, O.L. Kobzin, Yu.B. Potecha, A.V. Dubovyy, O.M. Kapshuk, V.B. Mudrytskyy, S.P. Dmytryshyn

Modern principles of diagnostic and treatment of acute pyelonephritis in pregnancy with urologist's view were given. Necessity of urgent performing ultrasound examination of kidneys to reveal the urostasis of upper urinary tract pathways and emergency restoring of urodynamic by stent inserting in a specialized urological department was noted. This action will reduce the risk of beginning of purulent-destructive forms of disease and performing nephrectomy in pregnant woman. Experience of treatment 252 women with acute pyelonephritis during pregnancy for the last 24 years was given. It contain 0,7% among all patients who were treated in department for this period of time. Inflammatory process in right kidney was noted in 71,0% cases, in both kidneys – in 7,1% and disease more frequently took place during the first pregnancy (84,1%). Urolithiasis was revealed in 3,2% patients, anomaly of kidneys and ureters – 1,6 %. Septic shock was noted in 26 (10,3%) women with acute pyelonephritis. In last period of time, we perform putting stent in kidney (kidneys) all women with clinic of pyelonephritis and urostasis of upper urinary pathways. Because of development purulent-destructive forms of pyelonephritis in 12 (4,8%) women they were operated, in 1 (8,3%) patient nephrectomy was performed. Lethal cases were not observed.

Keywords: acute pyelonephritis in pregnancy, surgical treatment, purulent-destructive forms.

Вагітність та інфекції сечовивідної системи

А.П. Григоренко, д.мед.н., доцент, завідувач кафедри;
О.Г. Шиманська-Горбатюк, к.мед.н.; Н.С. Шатковська, к.мед.н.
Кафедра акушерства і гінекології ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова;
О.О. Плюта, завідувач імунологічної лабораторії; Л.Д. Буреєва, завідувач бактеріологічної лабораторії Хмельницького міського перинатального центру

У статті викладено основні питання етіології, патогенезу, клінічної симптоматики, діагностики та лікування інфекційних захворювань сечовивідної системи у вагітних.

Ключові слова: інфекції сечовивідної системи, вагітність, хвороби сечостатевих шляхів.

Незважаючи на розвиток сучасної медицини, останніми роками число захворювань органів сечовивідної системи в структурі екстрагенітальної патології вагітних не зменшується. Так, безсимптомна бактеріурія зустрічається у 8% вагітних, інфекції нижніх сечовивідних шляхів – у 1-4%, гострий пієлонефрит – у 1-2,5%. Ученими доведено, що при лікуванні безсимптомної бактеріурії частота пієлонефритів становить < 5%, без лікування – 15-57% [2, 4].

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСВШ) підвищують ризик передчасних пологів у 2 рази, ризик народження дітей з низькою масою тіла – у 1,5 разу, а також можуть спричиняти амніоніти, багатоводдя, внутрішньоутробне інфікування, плацентарну недостатність, дистрес плода та ін. [3, 4, 6].

ІСВШ – це наявність бактеріурії у поєднанні із запальною реакцією сечовивідних шляхів. Їх поділяють на інфекції нижніх (цистит, уретрит) і верхніх (пієлонефрит) сечовивідних шляхів.

Етіологія і патогенез ІСВШ у вагітних

Пусковим моментом виникнення ІСВШ у вагітних є наявність в організмі збудника, який різними способами може поширюватись на сечовивідні шляхи і за наявності певних чинників, що зумовлюють інфікування, може викликати запальні явища.

Найчастіше інфекційними збудниками ІСВШ у вагітних є представники родини *Enterobacteriaceae: Escherichia coli* – 75-80%, *Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp.* – 10-15%; грампозитивна флора (*Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus*) – 10-15%, змішана флора – 3-5%.

Концентрація *E. coli* в сечових шляхах здорової жінки не повинна перевищувати 10^2 КУО/мл. У 80% спостережень видовий характер збудника інфекції в статевих і сечових шляхах збігається [3, 4, 8].

Шляхи поширення ІСВШ [8]

Висхідний (найбільш поширений)

- *Спонтанний* (причина – наявність *Staphylococcus, Streptococcus*). Факторами, що спричиняють поширення інфекції цим шляхом, є: коротка (3-5 см) уретра в жінок; розташування зовнішнього отвору уретри біля піхви, де присутня мікробна флора; близькість розташування ануса; турбулентність уродинаміки в сечовому міхурі та уретрі при сечовиділенні, наявність міхурово-сечовідно-мискових рефлюксів.
- *Спровокований* (причина – проведення цистоскопії, катетеризація сечового міхура, сечоводів).

Гематогенний шлях інфікування нирок з наступним розвитком гострого пієлонефриту можливий при поєднанні високого ступеня бактеріємії з порушенням відтоку сечі або венозного відтоку. Така ситуація може завершитися сепсисом. Вхідними воротами інфекції зазвичай бувають: шкіра, зуби, захворювання ЛОР-органів.

Лімфогенний шлях поширення інфекції – не доведений, оскільки рух лімфи за відсутності запальних змін у нирках має напрям від нирки, а

не навпаки. Ретроградний потік лімфи можливий лише при лімфаденіті. Однак деякі клініцисти вважають, що вхідними воротами інфекції можуть бути: кишечник (нерозкритий абсцес), запальні захворювання органів малого таза, в результаті яких лімфогенним шляхом може інфікуватися нирка [6, 7].

Фактори, що спричиняють інфікування сечового тракту у вагітних [2, 3]**:**

- гіпотонія та гіпокінезія ниркових мисок та сечоводів внаслідок дії прогестерону, дилатація сечоводів (у I триместрі);
- механічне стискання сечоводів збільшеною маткою та розширеними яєчниковими венами (у II та III триместрах);
- гемодинамічні порушення у нирках, чашково-мисковій системі та сечоводах (на пізніх строках);
- гіпотонія та збільшення об'єму сечового міхура, збільшення залишкового об'єму сечі, міхурово-сечовідні та/або сечовідно-мискові рефлюкси;
- підвищення pH сечі;
- ослаблення сфінктера уретри (наприкінці вагітності);
- зміни імунологічної реактивності в організмі жінки;
- безсимптомна бактеріоспермія у статевого партнера;
- підвищена сексуальна активність.

Під час вагітності виникає ряд механізмів, які, з одного боку, забезпечують благополучний перебіг вагітності, а з іншого – призводять до істотних змін анатомії та функцій всіх органів і систем вагітної жінки, у т.ч. органів сечовивідної системи.

Механізми змін у сечовивідній системі під час вагітності [1, 3, 4]

Прогестерон є основним гормоном вагітності. Він пригнічує синтез простагландинів, розслаблюючи таким чином гладку мускулатуру не тільки матки, але й інших органів (кишечника, сечоводів та ін.). Наслідком цього механізму є гіпотонія, гіпокінезія та дискінезія сечоводів і чашково-мискового сегмента нирок з наступним уповільненням пасажу, стазом сечі та інфікуванням сечових шляхів.

При зниженні рівня прогестерону включається чинник імуносупресії. На сьогоднішній день добре відомо, що за умови достатнього вмісту прогестерону виробляються Т-хелпери 2-го типу, які забезпечують переважно гуморальні реакції імунітету та сприяють нормальному розвитку вагітності. На фоні низького рівня прогестерону активуються Т-лімфоцити 1-го типу, які стимулюють клітинну ланку імунітету і є згубними для плода. На фоні імуносупресії реалізація пієлонефриту відбувається частіше, ніж при нормальному перебігу вагітності.

Крім того, збільшена вагітна матка до 20-22-го тижня гестації досягає рівня linea terminalis. Сечовід опускається в малий таз і саме в цьому місці може перетискатись вагітною маткою. Тому у лікуванні пієлонефриту ефективним є колінно-ліктьове положення (так звана позиційна терапія).

Не слід залишати поза увагою і той момент, що права (більш коротка) яєчникова вена і сечовід проходять в одній сполучнотканинній оболонці. Повнокровна, іноді варикозно-розширена вена при збереженій щільності сполучної тканини оболонки здавлює сечовід. Механічний тиск на правий сечовід підсилюється ротованою вправо (за рахунок більш короткої правої круглої зв'язки) маткою. Це пояснює частіше інфікування правої нирки.

Класифікація ІСВШ у вагітних [4, 8]

- Безсимптомна бактеріурія у вагітних (ББВ).
- Інфекції нижніх сечовивідних шляхів: гострий уретрит, гострий цистит, рецидивуючий цистит.
- Інфекції верхніх сечовивідних шляхів: гострий пієлонефрит, хронічний пієлонефрит.

Методи діагностики ІСВШ у вагітних:

- загальний аналіз сечі;
- бактеріологічний посів сечі з кількісним визначенням ступеня обсіменіння (мікробне число) і антибіотикограмою;
- аналіз сечі за Нечипоренком;
- загальний аналіз крові;
- УЗД нирок, сечового міхура.

Безсимптомна бактеріурія у вагітних

ББВ – діагноз не клінічний, а лабораторний. Персистуюча інфекція без клінічних проявів в 25-40% жінок під час вагітності призводить до розвитку пієлонефриту. Ризик виникнення ББВ найбільш високий наприкінці I та на початку II триместру вагітності (з 9-го по 17-й тиждень).

Діагностика ББВ

Діагноз ББВ може бути встановлений при виявленні $\geq 10^5$ КУО/мл одного штаму бактерій або $\geq 10^2$ КУО/мл уропатогену *E. coli* в двох пробах сечі, взятих з інтервалом > 24 год (однократне виявлення бактерій в сечі в 50% випадків не підтверджується), і за наявності > 10 лейкоцитів у полі зору на фоні відсутності клінічних проявів ІСВШ.

Відповідно до наказу МОЗ України від 27.12.2006 р. № 906, алгоритм спостереження повинен включати скринінгове обстеження всіх вагітних для виявлення ББВ при першому відвідуванні лікаря: бактеріологічне дослідження сечі та загальний аналіз сечі (мікроскопічне дослідження). Варто проводити визначення нітратів у сечі за допомогою тест-смужки або реакції з нітропрусидом натрію (ступінь доказовості А). У разі одержання негативного результату та відсутності факторів ризику і симптомів ІСВШ культуральні дослідження не проводять. При позитивному результаті необхідно здійснити антибактеріальну терапію [5].

www.mazg.com.ua
ISSN 2311-5335

Лікування

ББВ ускладнюється гострим пієлонефритом в II триместрі у 20-40% жінок, в III триместрі у 60-70% вагітних. Лікування ББВ істотно знижує ризик розвитку гострого пієлонефриту (з 28 до 3%) та зменшує кількість передчасних пологів і народження дітей з низькою масою тіла.

Лікарські засоби для лікування ББВ повинні мати не тільки високу ефективність, але й бути абсолютно безпечними.

При ББВ можна призначати такі групи препаратів: сульфаніламіди, нітрофурантоїн, ампіцилін та цефалоспорини I генерації – при курсовому застосуванні однаково ефективні (у разі чутливості збудника).

Однак існує ризик при застосуванні лікарських засобів при ІСВШ у вагітних, оскільки вони можуть зумовлювати такі ускладнення:

- сульфаніламіди – ядерну жовтяницю, гемолітичну анемію в немовлят;
- нітрофурани – гемолітичну анемію в дітей з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у разі призначення препаратів в III триместрі вагітності;
- аміноглікозиди – нефро- і ототоксичну дію;
- хінолони/фторхінолони – артропатії [4, 9].

Оптимальна тривалість лікування ББВ:

- фосфоміцину трометамол (монурал) – *per os* однократно;
- напівсинтетичні пеніциліни – протягом 3-7 днів;
- цефалоспорини (препарати 1-го покоління мають кращу активність проти грампозитивних мікроорганізмів, а наступні покоління виявляють підвищену активність проти грамнегативних аеробів) – протягом 3 днів.

Лікування проводять у денному стаціонарі. Контроль бактеріурії – через 1 міс.

Амбулаторно при ББВ можна призначати таке лікування [2, 4, 7]

Антибактеріальні препарати, перша лінія терапії

Амінопеніциліни з клавулановою кислотою (амоксицилін з клавулановою кислотою по 375 мг × 3 рази або 625 мг × 2 рази на день протягом 3 діб). Доведено відсутність тератогенного і токсичного ефекту клавуланової кислоти; тривалість курсу – 3-7 днів; більш ефективною є пероральна монотерапія. Амоксицилін – 500 мг 3 рази на день протягом 3 діб.

Антибактеріальні препарати, друга лінія терапії

Цефалоспорини 1-го покоління (в I триместрі) – цефалексин, капсули по 250 мг 4 рази на день протягом 7-10 діб.

Цефазолін внутрішньом'язово по 1 г × 2 рази на день через 12 год; внутрішньовенно болюсно – 1 г сухої речовини розчинити у 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду; внутрішньовенно крапельно – 1 г сухої речовини на 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (зі швидкістю 60 крапель на хвилину).

Цефалоспорини II і III покоління – в II-III триместрі (цефуроксим аксетил *per os* 250-500 мг × 2-3 рази протягом 3 днів або цефтибутен 400 мг 1 раз на день протягом 3 діб незалежно від прийому їжі).

Фосфоміцину трометамол – 3 г однократно *per os* увечері після останнього сечовипускання. Контроль бактеріурії – через 1 міс.

Нітрофурантоїн *per os* 100 мг × 4 рази на день протягом 3 діб (не призначати в III триместрі).

Препарати рослинного походження, що здійснюють санацію сечовивідних шляхів – фітоуроантисептики – відносять до засобів, рекомендованих для прийому в комбінації із синтетичними антибактеріальними препаратами для пролонгації протиінфекційної терапії по закінченні курсу прийому антибіотиків та для запобігання загостренням ІСВШ, у т.ч. ББВ. Ця група препаратів призначена для тривалого застосування. Вони мають бути безпечними, з максимально вираженим уроантисептичним ефектом, без побічних дій. Зазвичай такі препарати містять екстракт журавлини чи комбінації рослинних екстрактів: нефрокеа з 1-го дня антибактеріальної терапії по 1 таблетці (250 мг) × 2 рази на добу протягом 10 днів, затим 1 таблетка 1 раз на добу протягом 20 днів; канефрон по 2 драже 2-3 рази на день тривало; нирковий чай, відвари петрушки, толокнянки, хвоща польового, березових бруньок тривало.

Незалежно від схеми лікування та тривалості терапії частота рецидиву ББВ становить 30-33% [7].

Інфекції нижніх сечовивідних шляхів

Цистит при вагітності

Розвиток гострого циститу під час вагітності зумовлюють такі фактори: повнокровна слизова оболонка сечового міхура, коротка широка уретра, гіпокінезія сечовивідних шляхів, персистуюча мікрофлора піхви. У 15-20% хворих із симптомами гострого циститу при детальному обстеженні виявляють пієлонефрит.

Клінічні прояви гострого циститу

- Дизуричний синдром:
  - болюче сечовипускання;
  - полакіурія (часте сечовипускання);
  - часті імперативні позиви до сечовипускання.
- Больовий синдром – біль над лобком.
- Сечовий синдром: піурія ≥ 10^4/мл лейкоцитів у полі зору в осаді нецентрифугованої сечі; бактеріурія ≥ 10^2 КУО/мл для коліформних мікроорганізмів і ≥ 10^5 КУО/мл для інших мікроорганізмів.

Якщо у вагітної наявна клінічна симптоматика (гостра дизурія), піурія, а бактеріурії немає, то в такому випадку має місце гострий уретрит (хламідійний, трихомонадний, герпетичний, гонорейний), можливо у поєднанні з вульвовагінітом [9].

Підвищення температури тіла та інтоксикація не є характерними для гострого циститу, їх поява свідчить про поширення запального процесу на верхні сечовивідні шляхи.

Цистит у вагітних може мати рецидивуючий характер. При рецидивуючому циститі в загальному аналізі сечі зміни можуть бути відсутні. Варто виключити інфекції, що передаються статевим шляхом, а також аномалії розвитку нирок та сечовивідних шляхів, туберкульоз.

Лікування

Режим лікування гострого циститу – амбулаторний, курс терапії – протягом 7 днів.

Перший етап – емпіричний, у силу необхідності термінового надання допомоги при гострому запальному процесі.

Другий етап – після отримання результатів бактеріологічного дослідження сечі, антибіотикограми. Цей варіант приходить на зміну емпіричному у разі його неефективності. Використовують препарати тільки для прийому всередину:

- амінопеніциліни з інгібіторами β-лактамаз – 0,625 г 2 рази на добу протягом 3 днів;
- цефалоспорини I-II покоління – 0,25-0,5 г 2 рази на добу протягом 3 днів;
- фосфоміцину трометамол – 3 г/доб однократно;
- часте пиття (журавлиний морс, настій шипшини);
- фітоуроантисептики;
- через 2 тиж бактеріологічне дослідження сечі рекомендується повторити.

Третій етап (при рецидивуючому процесі) – призначення антибіотика з відомою чутливістю мікрофлори.

Інфекції верхніх сечовивідних шляхів

Гестаційний пієлонефрит

Гестаційний пієлонефрит – найбільш часте (12-20%) захворювання органів сечовивідної системи у вагітних. Хронічний пієлонефрит загострюється під час вагітності у 33% жінок.

Класифікація гестаційного пієлонефриту

З урахуванням патогенезу, особливостей перебігу, патоморфологічного стану нирки, віку та фонової патології найбільш повною є класифікація, запропонована А.Я. Пителем і співавт. [4, 8].

За характером перебігу:

- гострий (серозний, гнійний);
- хронічний;
- рецидивуючий.

За шляхом проникнення інфекції:

- гематогенний (спадний);
- урогенний (висхідний);
- при порушенні прохідності сечових шляхів, у т.ч. при сечокам'яній хворобі (уролітіазі);
- при туберкульозі нирки;
- при інших ураженнях нирки.

У клінічній урологічній практиці використовують класифікацію Пителя – Лопаткіна – Родомана:

За поширеністю процесу:

- однобічний;
- двобічний.

За характером процесу:

- гострий (при вагітності – гестаційний);
- хронічний:
  - фаза ремісії;
  - фаза латентного перебігу;
  - фаза загострення;
  - фаза результату (зморщена нирка).

За типом порушення уродинаміки:

- хронічний необструктивний:
  - пов'язаний з рефлюксом;
  - при інфекційних і паразитарних хворобах;
  - при новоутвореннях;
  - при хворобах крові і порушеннях імунітету;
  - при порушеннях обміну речовин;
  - при системних хворобах сполучної тканини;
  - при відторгненні трансплантата;
- хронічний обструктивний:
  - вроджений;
  - набутий – сечокам'яна хвороба (калькульозний пієлонефрит), пухлини нирки і сечовивідних шляхів, травми, запальні захворювання сечовивідних шляхів, що призводять до порушення пасажу сечі;
- гідронефроз (результат обструкції).

Гострий пієлонефрит у вагітних: клінічні прояви, діагностика

Гострий пієлонефрит у вагітних (гестаційний) – це пієлонефрит, що виник уперше під час вагітності. Гестаційний пієлонефрит зазвичай зустрічається після 20 тиж вагітності або в післяпологовому періоді. Він не є особливою нозологічною формою, а лише збігається за часом з гестаційним періодом. У I триместрі гострий пієлонефрит частіше виникає на фоні нефролітіазу, аномалій розвитку нирки, нефросклерозу, гідронефрозу.

Клінічні прояви – інтоксикаційний, больовий та сечовий синдроми.

Інтоксикаційний синдром:

- лихоманка (температура тіла > 38 °С), тахікардія, головний біль, міалгія, артралгія;
- озноб (частий симптом), нудота, блювота.

Больовий синдром:

- біль у поперековій ділянці, посилюється на вдиху, можлива іррадіація вниз живота та на зовнішні статеві органи; більш інтенсивний у I триместрі, менше виражений у II та III триместрах.

Сечовий синдром:

- піурія – 10 і більше лейкоцитів у полі зору (піурія без бактеріурії може проявлятися при туберкульозі нирки, інфекціях, що передаються статевим шляхом, інтерстиційному неінфекційному нефриті);
- бактеріурія > 10^2 КУО/мл для коліформних мікроорганізмів і ≥ 10^5 КУО/мл для інших патогенів;
- ізогіпостенурія та ніктурія;
- іноді патологічні зміни в осаді сечі (лейкоцити, еритроцити, циліндри);
- гемограма запального характеру (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво аж до мієлоцитів та юних форм, анемія);
- гіперазотемія, особливо гіперкреатинінемія.

www.mazg.com.ua
ISSN 2311-5335

Права нирка уражається в 75% випадків, ліва – в 15%, обидві нирки – в 10-15% випадків. Однак експериментально доведено, що до кінця 3-ї доби захворювання контралатеральна нирка теж інфікується.

Характерні особливості клінічної картини гострого пієлонефриту у вагітних [7]:

- перевага симптомів ендогенної інтоксикації без підвищення температури тіла і зсуву лейкоформули вліво (слабкість, втомлюваність, запаморочення, тахікардія та ін.);
- невираженість больового синдрому;
- тривала безсимптомна бактеріурія;
- ранній початок анемії без ефекту від лікування препаратами заліза;
- тривалий рецидивуючий перебіг зі швидким переходом до тяжкого стану, гострої ниркової недостатності;
- акушерські ускладнення: загроза переривання вагітності та неефективність токолітиків, хронічний дистрес плода, фетоплацентарна дисфункція, внутрішньоутробне інфікування плода, передчасні пологи, кровотечі, післяпологові ендометрити.

Об'єктивні дані: позитивний симптом Пастернацького, напруга в реберно-хребтовому трикутнику з боку ураження, положення в ліжку з притиснутими до живота ногами.

Обов'язкові дослідження [2, 4, 5]:

- загальний аналіз сечі двічі через 24 год, далі 1 раз в 7 днів з повтором через 24 год;
- аналіз сечі за Нечипоренком;
- загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін);
- бактеріологічний аналіз сечі – ступінь бактеріурії (мікробне число), чутливість мікрофлори до антибіотиків;
- УЗД нирок і сечового міхура: зміни неспецифічні (збільшення розмірів нирки, збільшення товщини та зниження ехогенності паренхіми); дає можливість виключити обструкцію сечоводів, аномалії нирки і сечовивідних шляхів;
- добова протеїнурія;
- моніторинг артеріального тиску;
- консультація уролога.

Магнітно-резонансна (МРТ) чи комп'ютерна (КТ) томографія без використання контрастної речовини або з екскреторною урографією виконується за життєвими показаннями (гнійний пієлонефрит з уросепсисом протягом 72 год); використання контрастної речовини для проведення МРТ і КТ при вагітності протипоказано.

Варто пам'ятати, що:

- дизурія при первинному гострому циститі з підвищенням температури тіла до 38 °С і ознобом є ознакою гострого висхідного пієлонефриту;
- різкий дизуричний синдром характерний при загостренні хронічного пієлонефриту, якщо приєднується гострий цистит;
- сечовий синдром (протеїнурія, лейкоцитурія, гематурія та ін.) може періодично зникати при односторонньому процесі та оклюзії сечоводу слизом, гноєм, каменями; саме тому необхідні серійні аналізи сечі;
- ступінь лейкоцитурії не завжди відповідає ступеню тяжкості запального процесу;
- однократний посів сечі дає близько 20% хибно позитивних результатів;
- бактеріурія розвивається і може бути виявлена на 2 доби раніше, ніж піурія [7].

Лікування гострого пієлонефриту чи загострення хронічного пієлонефриту у вагітних [1, 4, 9]

Терапію здійснюють у спеціалізованому відділенні до 22 тиж вагітності, після 22 тиж – в акушерських стаціонарах II-III рівня. Комплексне лікування проводять протягом 4-6 тиж, антибактеріальне – протягом 7-14 днів. Лікування починають з ін'єкційних антибіотиків. У разі поліпшення стану рекомендовано перейти на прийом препаратів перорально. Тривалість курсу – до 14 діб. Основною метою лікування є своєчасне повноцінне відновлення пасажу сечі. Якщо ж невдовзі після проведеної терапії спостерігається рецидив захворювання, слід виключити вроджену аномалію розвитку органів сечовивідної системи. При рецидиві, що спричинений тим же уропатогеном, курс лікування становить 6 тиж. За наявності рецидиву та відсутності бактеріурії проводять терапію іншим антибіотиком протягом 2 тиж.

У комплексному лікуванні гострого пієлонефриту виділяють такі складові, як:

- антибактеріальна терапія;
- відновлення пасажу сечі;
- інфузійна терапія;
- дієта;
- позиційна терапія;
- нормалізація функції кишечника;
- санація піхви.

Антибактеріальна терапія

Групи препаратів і курси лікування залежно від строку вагітності представлені в таблиці 1.

Орієнтовні схеми лікування гострого пієлонефриту (стаціонарно, парентерально, ступінчасто) такі [2, 3, 4, 7]:

- амоксицилін/клавуланат 1,2 г (1000/200 мг) розчиняють у 20 мл води для ін'єкцій для внутрішньовенного болюсного введення повільно 3 рази на день протягом 5 діб, далі *per os* 1 г (амоксицилін 875/клавуланат 125 мг) 2 рази на день – до 14 діб;
- цефуроксим 0,75-1,5 г – в 20 мл води для ін'єкцій, вводять внутрішньовенно болюсно повільно 3 рази на добу протягом 5 днів (можна внутрішньом'язово), далі цефуроксим аксетил *per os* 500 мг 3 рази на день – до 14 діб;
- цефтріаксон 2 г – в 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно

Таблиця 1. Лікування гострого пієлонефриту під час вагітності

Період вагітності	Лікування
I триместр	• Амінопеніциліни/інгібітори β-лактамаз (висока ефективність відносно *E. coli*). Протягом перших 3-5 днів – тільки в/в введення; далі – в/м, *per os* (східчаста терапія). Курс прийому – 7-10-14 днів з першим контролем аналізу сечі через 48-72 год • Фітоуроантисептики – протягом 2-3 міс
II-III триместр	• Амінопеніциліни/інгібітори β-лактамаз, курс прийому – 7-10 днів • Цефалоспорини II-III покоління (цефуроксим, цефотаксим, цефтріаксон, цефоперазон, цефтазидим). Курс прийому – 4-5 днів • Макроліди – протягом 4-5 днів • Фітоуроантисептики, курс прийому – 2-3 міс
Післяпологовий період	• Амінопеніциліни/інгібітори β-лактамаз, курс прийому – 7-10 днів • Цефалоспорини II-III покоління – протягом 4-5 днів • Карбапенеми – протягом 5-7 днів (припинити лактацію) • Фітоуроантисептики, курс прийому – 2-3 міс • Фторхінолони (при хламідійній етіології процесу), нефторовані хінолони (налідиксова кислота), нітрофурани. Курс прийому – 10-12 днів *per os* (утримуватися від лактації)

1 раз на день протягом 5 діб, далі цефуроксим аксетил *per os* 500 мг 3 рази на день – до 14 днів.

Препарати, які можна використовувати у вагітних, окрім вищеописаних, представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Лікарські препарати, що дозволені для лікування гострого пієлонефриту під час вагітності

Лікарські препарати	Разова доза, г	Добова доза, г	Спосіб введення	Тривалість терапії, діб	Примітка
I триместр					
Антибіотики					
1. Ампіцилін	0,5-1,0	2,0-4,0	в/в, в/м, *per os*	7-10	
2. Карбеніцилін	1,0	4,0-8,0	в/м	7-10	З обережністю
3. Амоксицилін	0,5-0,75	1,0-2,0	*per os*	7-10	
4. Ампіцилін/сульбактам	1,5	4,5-9,0	в/в, в/м	7-10	З обережністю
II-III триместр					
1. Природні та напівсинтетичні пеніциліни (див. I триместр)					
2. Цефалоспорини II-III генерації:					
• цефотаксим	1,0-2,0	3,0-6,0	в/в, в/м	4-5	
• цефтазидим	1,0	3,0-6,0	в/в, в/м	4-5	
• цефоперазон	1,0-2,0	4,0-8,0	в/в, в/м	4-5	
3. Макроліди:					
• еритроміцин	0,25-0,5	1,0-2,0	*per os*	7-8	З обережністю
• спіраміцин	1,5-3 млн МО	6-9 млн МО	*per os*	7-8	З обережністю
Післяпологовий період					
А. Антибіотики					
1, 2, 3 – див. II-III триместр вагітності					
4. Карбапенеми (при тяжкій інфекції):					
• іміпенем/циластатин	0,5-1,0	2,0-3,0	в/в	4-5	
• меронем	0,5-1,0	2,0-3,0	в/в	4-5	
5. Фторхінолони:					
• офлоксацин	0,1-0,2	0,4-0,8	в/в, *per os*	5-7	
• пефлоксацин	0,2-0,4	0,8	в/в, *per os*	5-7	
• ципрофлоксацин	0,25-0,75	0,5-1,5	в/в, *per os*	5-7	

www.mazg.com.ua
ISSN 2311-5335

Продовження таблиці 2

Лікарські препарати	Разова доза, г	Добова доза, г	Спосіб введення	Тривалість терапії, діб	Примітка
• ломефлоксацин	0,4	0,4-0,8	*per os*	5-7	
• норфлоксацин	0,2-0,4	0,4-0,8	*per os*	5-7	
Б. Уроантисептики					
1. Нефторовані хінолони:					
• налідіксова кислота	0,5-1,0	4,0	*per os*	10-12	
• ліпемідова кислота	0,4	0,8	*per os*	8-10	
2. Нітрофурани:					
• фурагін	0,05-0,1	0,2-0,4	*per os*	10-14	
• фуразолідон	0,1	0,4	*per os*	10-14	

Шлях введення, режим дозування та тривалість лікування залежать від тяжкості інфекційного процесу та терапевтичної ефективності. Необгрунтовано тривалі курси антибактеріальної терапії сприяють розвитку резистентності мікроорганізмів і появі небажаних реакцій (дисбактеріозу), а також призводять до подорожчання терапії. У той же час необгрунтовано короткі курси лікування не забезпечують елімінації збудника сечової інфекції, не дають стійкого терапевтичного ефекту та не запобігають розвитку рецидиву захворювання [2, 4].

Слід пам'ятати, що кількість випадків неправильного призначення антибіотиків сягає 48%.

Ефективність антибактеріальної терапії залежить від рівня кислотності сечі, що продемонстровано в таблиці 3.

Таблиця 3. Рівні кислотності сечі для оптимальної дії антимікробного препарату

Препарати	pH оптимальної активності
Цефалоспорини Хлорамфенікол	2,0-8,5
Аміноглікозиди Макроліди	7,5-8,0 (лужна)
Амінопеніциліни Тетрацикліни Нітрофурани Налідіксова кислота Нітроксолін	5,0-6,6 (кисла)

У процесі лікування слід проводити сумлінний контроль за станом матері та плода. При появі ознак, що свідчать про погіршення функції нирок, дозу призначеного препарату необхідно знизити в 2-4 рази. При веденні пацієнток цієї категорії їм показані наступні лікувальні заходи.

Відновлення пасажу сечі [4, 8].

Показання:

- порушення уродинаміки;
- лихоманка, озноб протягом 3 днів застосування антибактеріальної терапії.

Методи відновлення пасажу сечі при гострому пієлонефриті під час вагітності при наступних захворюваннях

Гострий серозний пієлонефрит
Терапія положенням: сон на здоровому боці, колінно-ліктьове положення протягом 10-15 хв 3-4 рази на добу.
Катетеризація сечовода.
Стентування сечовода (вводять стент-катетер, що самоутримується): • стенти з покриттям вводять строком на 4-6 міс, стентування завершують встановленням уретрального катетера; • стенти без покриття міняють через 8 тиж (загроза утворення каменів); • режим частого сечовипускання після видалення катетера; • динамічне спостереження урологом протягом всієї вагітності (!); • УЗД-контроль 1 раз на місяць (камені в мисках і сечовому міхурі); • розродження на фоні дренованих сечових шляхів; • видалення стента через 4-6 тиж після пологів.
Черезшкірна пункційна нефростомія – у разі неефективності ретроградного дренування нирок та прогресування інфекційного запального процесу.
Операційна нефростомія – за відсутності технічних можливостей для виконання черезшкірної пункційної нефростомії.
Гострий гнійний пієлонефрит
Відкрите оперативне втручання: нефростомія, декапсуляція, ревізія нирки, розсічення або висічення карбункулів, розкриття абсцесів. Принцип хірургічного втручання – обгрунтовано мінімальний обсяг.

Інфузійна терапія

При відновленому пасажі сечі добовий прийом рідини, включаючи інфузійну терапію, становить 2-2,5 л під контролем діурезу. Інфузійні середовища: кристалоїди, гідроксиетилкрохмалі. Рекомендовано часте пиття (журавлиний морс).

Дієта

Хворим слід дотримуватися дієти № 7. Необхідно виключити гострі страви, бульйони. Рекомендована кількість споживання повареної солі – 5 г/доб (фізична потреба). Вживання рідини повинно бути не менше 2-2,5 л/доб при вільному пасажі сечі (контроль набряків, діурезу, маси тіла). Варто включити в раціон кавуни, дині, гарбузи. Характер харчування змінює кислотність сечі, що є важливим для перебігу захворювання та ефективності лікування. Перелік продуктів, які впливають на рівень pH сечі, наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Можливості впливу дієти на кислотність сечі

Олужнення	Молочно-рослинна дієта, лужні мінеральні води, сода (15-20 г/доб)
Підкислення	М'ясні страви, метіонін, аскорбінова кислота, журавлина

Позиційна терапія

Колінно-ліктьове положення по 15 хв 3-4 рази на день, положення на здоровому боці.

Нормалізація функції кишечника

Щоденне спорожнення кишечника (вживання буряків, чорносливу, ревеню, інжиру, крушини). Слід використовувати симбіотики перорально (комплекси лакто- і біфідобактерій, при дисбактеріозі – антиінфекційні препарати).

Серед препаратів для комплексної терапії гострого та профілактики рецидиву пієлонефриту симбіотики варто особливо виділити. Вони поєднують у собі властивості пробіотиків та пребіотиків. Симбіотики здатні усувати фактори, що сприяють зниженню імунітету слизових оболонок, коригувати гуморальний імунітет (екобіол, біфілар, нормоспектрум, біфідум-мульти). Їх призначають з першого дня протиінфекційної терапії по 1 капсулі 1-2 рази на день протягом 30 днів, нормофлорин Д по 20 мл *per os* 1-2 рази на день протягом 30 днів [3, 6].

Санація піхви

Санація піхви проводиться вагінальним антисептиком чи пробіотиком у піхву (гінофлор, біоселак). Для санації піхви призначають антисептик для вагінального застосування з широким спектром дії й доведеною ефективністю (цитеал, флуомізин).

Пієлонефрит у вагітних частіше виникає на фоні порушення біоценозу піхви.

Піхва – орган із власною динамічною екосистемою, що залежить від віку, фази циклу, гормональної функції яєчників і мікрофлори кишечника.

При нормальному характері вагінальної мікрофлори у жінки репродуктивного віку допускається відношення анаеробної/аеробної мікрофлори у співвідношенні 10:1, зокрема наявність лактобактерій у кількості 10^8-10^9 КУО/мл, біфідобактерій – 10^5-10^7 КУО/мл, бактероїдів – не більше 10^3 КУО/мл, аеробної мікрофлори – не більше 10^3-10^4 КУО/мл, мікоплазм і уреаплазм – 10^2 КУО/мл; відсутність збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Під час вагітності всі захисні механізми слизової оболонки піхви змінюються: зменшується кількість анаеробів (бактероїдів) та аеробів. Мікрофлора піхви відновлюється до показників фізіологічної екосистеми до 6-го тижня після пологів [4, 7].

Лікування хронічного пієлонефриту у вагітних

У стадії загострення хронічного пієлонефриту (клінічні та параклінічні ознаки, як при гострому пієлонефриті) лікування проводять за принципом терапії гострого процесу.

У латентній стадії хронічного пієлонефриту (лейкоцитурія 10 000-25 000 в 1 мл, бактеріурія 10^5 КУО/мл чи 10^2 КУО/мл *E. coli*) лікування здійснюють за принципом терапії гострого процесу.

У фазі ремісії хронічного пієлонефриту проводять профілактику загострення: позиційна терапія – 1-2 рази в день, раціональний питний режим. Необхідно стежити за показником pH сечі (6,2-6,8), застосовувати фітоуроантисептики, які мають здатність підкислювати сечу та підвищувати місцевий і загальний імунітет.

Профілактика пієлонефриту під час вагітності

Обов'язковою є санація піхви при порушенні її мікрофлори:

- антисептик, дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності вагінально;
- пробіотик у піхву;
- симбіотик перорально з першого дня терапії для нормалізації місцевого імунітету піхви.

Ускладнення гестації, що спричинені пієлонефритом:

- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти;
- анемія;
- прееклампсія (67% випадків) з ранньою маніфестацією (20-24 тиж);
- плацентарна дисфункція (41% випадків);
- загроза переривання вагітності;
- передчасні пологи;
- гнійно-септичні захворювання в матері;
- внутрішньоутробне інфікування плода, інфекційно-токсичні захворювання в немовляти (перинатальна смертність у 3 рази вища, ніж у популяції) [1, 2].

Організація допомоги вагітним з пієлонефритом

Існує три ступені ризику несприятливого завершення вагітності при пієлонефриті.

I ступінь – неускладнений пієлонефрит, що виник під час вагітності. Вагітність можна пролонгувати.

II ступінь – хронічний неускладнений пієлонефрит, що мав місце до вагітності. Вагітність можна пролонгувати.

III ступінь – пієлонефрит з артеріальною гіпертензією, азотемією, пієлонефрит єдиної нирки. Вагітність варто перервати, якщо креатинін > 265 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв) [4, 9].

ISSN 2311-5335

Список використаної літератури

1. Грищенко О.В., Щербакова В.Ю. Гестационный пиелонефрит // Международный медицинский журнал. – 1998. – Т. 4, № 2. – С. 77-81.
2. Медведь В.І. Вибрані лекції з екстрагенітальної патології вагітних. – К., 2010. – 239 с.
3. Медведь В.И. Клиническое значение, диагностика, терапия и вторичная профилактика инфекций мочевых путей у беременных // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 4. – С. 46-50.
4. Нагорная В.Ф. Болезни органов мочевыводящей системы у беременных: акушерская и терапевтическая тактика // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 2 (10). – С. 30-41.
5. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 906 «Клінічний протокол з акушерської допомоги. Перинатальні інфекції».
6. Никольская И.Г., Тареева Т.Г., Микаелян А.В. и др. Пиелонефрит и беременность. Этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 2. – С. 34-36.
7. Тютюнник В.Л. Влияние инфекции на течение беременности, плод и новорожденного // Вестник акушеров-гинекологов. – 2001. – № 1. – С. 20-23.
8. Урология. Учебник / Н.А. Лопаткин, А.Ф. Даренков, В.Г. Горюнов и др.; под. ред. Н.А. Лопаткина. – М.: Медицина, 1992. – 496 с.
9. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада Х, 2005. – 387 с.

Беременность и инфекции мочевыделительной системы

А.П. Григоренко, О.Г. Шиманская-Горбатюк, Н.С. Шатковская, О.О. Плюта, Л.Д. Буреева

В статье изложены основные вопросы этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний мочевыделительной системы у беременных.

Ключевые слова: инфекции мочевыделительной системы, беременность, болезни мочеполовых путей.

Pregnancy and infections of urinary system

A.P. Grigorenko, O.G. Shymanska-Horbatiuk, N.S. Shatkovska, O.O. Pluta, L.D. Bureyeva

In this article there were described the main issues of etiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnostics and treatment of urinary tract infections in pregnant women.

Keywords: infections of urinary system, pregnancy, urinary tract diseases.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет
Кафедра акушерства, гінекології та перинатології
Департамент охорони здоров'я та цивільного захисту населення Чернівецької ОДА

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю **«Перспективні напрямки розвитку сучасної перинатології»**, присвячену 100-річчю від дня народження фундатора перинатальної медицини на Буковині, професора Т.В. Борими.

Захід відбудеться у Буковинському державному медичному університеті **16 жовтня 2014 р.** за адресою: Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58000

У рамках конференції планується розглянути питання:

- Роль планування сім'ї в збереженні репродуктивного здоров'я та зниженні перинатальної патології та смертності.
- Корекція екстрагенітальних захворювань як фактор зниження материнської та перинатальної патології.
- Проблеми антенатального розвитку плода, пренатальна діагностика спадкової та вродженої патології плода.
- Невиношування вагітності. Проблеми передчасних пологів.
- Анте- та інтранатальна охорона плода.
- Актуальні проблеми неонатального періоду.
- Нові фармакологічні засоби лікування акушерської та перинатальної патології .

Конференцію внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2014 р., затвердженого МОЗ і НАМН України

Контактна інформація:

- e-mail: akusherstvo2@ bsmu.edu.ua
- тел.: (03722) 4-44-01 – кафедра акушерства, гінекології та перинатології;
- 097-471-34-26 – доц. Ясніковська Світлана Михайлівна;
- 050-969-71-84 – ас. Маринчина Ірина Миколаївна.

Оргкомітет

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

Pharmasco®

ВАГІНАЛЬНИЙ pH ТЕСТ

CITOLAB®

Визначення pH вагінального середовища

- Скринінг вагінальної інфекції
- Контроль біоценозу піхви
- Профілактика висхідного інфікування

actim™ PARTUS

Діагностика ризику передчасних пологів

- **Маркер визначення фПЗІФР-1** (фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту)
- **Прогнозування загрози передчасних пологів**
- **Визначення тактики ведення вагітної жінки**

Свідоцтва про державну реєстрацію № 11916/2012 від 11.10.2012, № 8850/2009 від 11.08.2009.

www.pharmasco.com

ДЛЯ ЖІНОЧОГО ЗДОРОВ'Я

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

Інформація призначена виключно для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

P

Инновация в контрацепции

В.Н. Плотникова[1], к.мед.н., доцент; Н.С. Луценко[1], д.мед.н., профессор;
Г.И. Резниченко[1], д.мед.н., профессор; В.Ю. Потебня[1], к.мед.н., доцент;
И.М. Белай[2], д.мед.н., профессор; Л.И. Зварич[1], к.мед.н.
[1]ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», кафедра акушерства и гинекологии
[2]Запорожский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармации, фармакотерапии и экономики фармации ФПО

Сохранению репродуктивного здоровья женщины и обеспечению безопасного материнства способствуют планирование беременности, уменьшение количества абортов, применение надежных контрацептивов.

Инновацией в профилактике незапланированной беременности является применение современных комбинированных оральных контрацептивов Миланда®, Дифенда® и Жастинда® (Laboratorios Leon Farma, S.A., Испания), так как они обладают отличными контрацептивными и лечебными эффектами, такими же как и их брендовые аналоги, но экономически более доступны для женского населения.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, Миланда, Дифенда, Жастинда.

Одной из важнейших задач современного здравоохранения является сохранение репродуктивного здоровья женщины и обеспечение безопасного материнства. Этому способствуют профилактика незапланированной беременности, уменьшение количества абортов. В настоящее время наиболее популярным в мире методом предохранения от беременности являются комбинированные гормональные контрацептивы [1] благодаря высокой контрацептивной надежности, хорошей переносимости, доступности, отсутствию связи с половым актом, адекватному контролю менструального цикла, полному восстановлению фертильности в течение 1-12 мес после прекращения приема, безопасности для большинства соматически здоровых женщин [2].

Ежедневный прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) обеспечивает концентрацию гормонов в крови, достаточную для подавления секреции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг гормона. Ингибирование секреции гонадотропин-рилизинг гормона в свою очередь обусловливает снижение продукции гипофизом фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и, следовательно, созревание фолликула. Высокие уровни гестагена предотвращают в середине цикла пиковую секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ), необходимую для развития созревшего фолликула и последующей овуляции. Ингибирование секреции ФСГ и ЛГ достаточно для предохранения от беременности.

Помимо подавления овуляции, под действием гестагенного компонента КОК повышается вязкость шеечной слизи, что затрудняет прохождение сперматозоидов через цервикальный канал, а также снижается восприимчивость эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки во время секреторной фазы менструального цикла. Необходимо отметить, что свойства КОК носят обратимый характер, благодаря чему женщина может запланировать время рождения желанного ребенка [10].

Среди основных требований, которые пациентки предъявляют к методу контрацепции, на первый план выходят простота применения, безопасность, эффективность и отсутствие побочных эффектов.

К факторам, которые приводят к отказу от приема оральных контрацептивов или их неправильному использованию, относятся боязнь побочных эффектов, недостаточный контроль менструального цикла, увеличение массы тела и страхи, вызванные ложной информацией о гормональных препаратах. Побочные эффекты гормональных контрацептивов являются частой причиной отмены или замены метода контрацепции. По данным различных исследований, среди трех тысяч опрошенных женщин 66% из них указывают в качестве причины смены гормональных контрацептивов побочные эффекты препаратов [7, 10].

Нежелательные эффекты в основном обусловлены эстрогенным компонентом и усугубляются прогестагенным, поэтому эволюция КОК в течение десятилетий шла по пути снижения

содержания в них эстрогенной составляющей и включения в состав прогестагена, который по свойствам был бы максимально приближен к эндогенному прогестерону.

В зависимости от вида и дозы эстрогена и прогестагена КОК обладают преимущественно эстрогенным, гестагенным, андрогенным или анаболическим действием [13, 16].

В качестве эстрогенного компонента КОК применяют синтетический эстроген – этинилэстрадиол (ЭЭ), в качестве прогестагенного – синтетические прогестагены.

По суточной дозе эстрогенного компонента различают высокодозированные, низкодозированные и микродозированные КОК. Высокодозированные препараты содержат ЭЭ в дозе 50 мкг/сут; низкодозированные – не более 30-35 мкг/сут; микродозированные – до 20 мкг/сут. В настоящее время для контрацепции принято использовать низко- и микродозированные препараты.

Гестагенные компоненты КОК очень разнообразны и классифицируются в зависимости от типа взаимодействия с рецепторами. Согласно общепринятой классификации гестагенов, выделяют:

- производные прогестерона – прегнаны, норпрегнаны;
- производные тестостерона – эстраны, гонаны;
- производные спиронолактона – дроспиренон.

Все они существенно различаются по спектру фармакологических эффектов и, как следствие, по влиянию на метаболические процессы и переносимость [3, 5, 6, 15].

В целом, «качество» прогестинов оценивается по наличию у них четырех видов активности: андрогенной, антиандрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной.

Положительными эффектами прогестагенов являются антиандрогенный и антиминералокортикоидный. Глюкокортикоидный эффект у прогестагенов выражен слабо и связан с воздействием на углеводный и водно-солевой обмен [13, 17].

Наиболее серьезные побочные действия прогестинов связаны с андрогенной активностью. Это проявляется в нарушении углеводного и жирового метаболизма, в частности снижением в плазме крови уровня липопротеинов высокой плотности и повышением липопротеинов низкой плотности, а также снижением толерантности к глюкозе [13, 17].

Пероральные контрацептивы, содержащие прогестагены с андрогенным эффектом, могут обусловливать увеличение массы тела, появление угревой сыпи, что является нежелательным и может привести к отказу женщины от дальнейшего приема КОК. Очевидно, что для улучшения переносимости КОК целесообразно использовать прогестагены без андрогенного действия.

Увеличение массы тела также может быть следствием задержки жидкости в организме, которая связана с активирующим действием ЭЭ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. С эстрогензависимой задержкой жидкости также частично связаны такие побочные эффекты КОК, как отеки, нагрубание молочных желез и головная боль. Адекватный контроль эстрогензависимых побочных реакций возможен при наличии у прогестагена антиминералокортикоидного эффекта, что препятствует действию избытка альдостерона на рецепторы в канальцах почек и тем самым предотвращает задержку натрия и воды в организме [9].

В зависимости от времени создания прогестины подразделяются на три поколения. В современных оральных контрацептивах используются прогестины второго (левоноргестрел) и третьего (дезогестрел, гестоден, норгестимат) поколения. Прием с целью контрацепции микродозированных оральных контрацептивов, содержащих прогестагены третьего поколения, значительно снизил частоту побочных эффектов. В связи с этим данная проблема при применении КОК стала менее актуальной [10].

Как известно, совсем недавно появились два новых прогестина четвертого поколения: дроспиренон и диеногест.

Дроспиренон – прогестаген нового класса, отличающийся от всех ранее синтезированных прогестагенов. Являясь производным спиронолактона, дроспиренон не имеет этинильного радикала в молекуле. Эта особенность повышает его безопасность вследствие отсутствия нарушений процессов окислительного метаболизма в печени. По своим биологическим эффектам этот препарат максимально близок к эндогенному прогестерону. Подобно последнему, дроспиренон оказывает умеренный антиандрогенный и антиминералокортикоидный эффекты и не имеет эстрогенной, андрогенной и глюкокортикоидной активности. Благодаря таким свойствам он является метаболически нейтральным, не нарушает обмен веществ за счет антиандрогенной активности, эффективно уменьшает выраженность угревой сыпи, себореи и гирсутизма [4, 15, 16]. Антиминералокортикоидный эффект дроспиренона препятствует задержке натрия и воды в организме, уменьшая такие побочные действия, как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела. Это в свою очередь улучшает переносимость препарата и дает возможность его длительного использования [4, 15, 16].

Принципиально важной клинической характеристикой дроспиренона является его способность нивелировать некоторые побочные эффекты ЭЭ при отсутствии негативных андрогензависимых побочных реакций, что значительно повышает приемлемость оральной контрацепции. Подавление овуляции достигается при использовании дроспиренона в суточной дозе 3 мг [14]. Необходимость именно такой дозы объясняется отсутствием этинильного радикала в молекуле дроспиренона, вследствие чего он более «мягко» воздействует

ISSN 2311-5335

на рецепторы прогестерона по сравнению с прогестагенами, содержащими этинильный радикал и дозирующимися в микрограммах в сутки. Отсутствие этинильного радикала в молекуле дроспиренона повышает его безопасность, так как исключает ингибирование цитохрома P_{450} в печени, что характерно для этинилированных прогестагенов.

Дроспиренон обладает высокой биодоступностью, не требует активации в печени и не кумулируется в организме при многократном введении.

Применение для контрацепции комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, содержащих дроспиренон, позволяет получить дополнительные преимущества, связанные с фармакологическими и клиническими особенностями этого прогестагена.

Дроспиренон – единственный прогестагенный компонент КОК, утвержденный для лечения эмоциональных и физических симптомов предменструального дисфорического расстройства [19]. Также в проведенных ранее исследованиях было отмечено положительное влияние этого прогестагена на артериальное давление и индекс массы тела [17, 18]. У пациенток, принимавших КОК, в состав которых входил дроспиренон, не было выявлено отрицательного влияния на фертильность [12].

У женщин репродуктивного возраста КОК, содержащие дроспиренон, обладают высокой контрацептивной эффективностью (индекс Перля 0,41-0,8), обеспечивают хороший контроль менструального цикла, эффективны при лечении акне, гирсутизма, предменструального синдрома (в т.ч. его тяжелых форм в виде предменструального дисфорического расстройства с психоэмоциональными нарушениями). Кроме того, они не вызывают задержки жидкости в организме (в т.ч. за счет деактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и умеренного антидиуретического эффекта): отеков, масталгии/мастодинии, метеоризма, головной боли. В то же время данные препараты улучшают свойства кожи независимо от ее исходного состояния, не провоцируют появление судорог поперечнополосатой мускулатуры (например в икроножных мышцах), не сопряжены с увеличением массы тела (как за счет слабого диуретического воздействия, так и вследствие прямого подавления развития преадипоцитов жировой ткани), предупреждают повышение аппетита в предменструальный период. КОК, содержащие дроспиренон, также не влияют на риск тромбоэмболических событий, не обусловливают повышение артериального давления (у женщин в позднем репродуктивном периоде могут быть использованы для коррекции умеренной артериальной гипертензии), способствуют нормализации углеводного и липидного обмена (при наличии метаболического синдрома и у лиц с ожирением).

Использование низкодозированной комбинации дроспиренона и ЭЭ (3 мг/20 мкг) в режиме «24 + 4» продемонстрировало значительно более выраженное уменьшение количества угревых высыпаний и улучшение общего состояния кожи, начиная уже с третьего цикла, по сравнению с плацебо. При таком режиме приема (24 активные таблетки + 4 плацебо вместо привычной схемы «21 + 7») женщина принимает препарат ежедневно, без перерывов. Таким образом, она просто не может забыть принять таблетку, а ведь именно этой причиной обусловлено огромное количество незапланированных беременностей.

В 2014 г. на фармацевтическом рынке Украины появился лекарственный препарат, разработанный компанией Лабораториоз Леон Фарма С.А. (Laboratorios Leon Farma S.A., Испания), под торговым названием Миланда®. Это таблетки для перорального использования, активными ингредиентами которых являются дроспиренон и ЭЭ. Каждая таблетка данного КОК содержит 3 мг дроспиренона и 30 мкг ЭЭ. Этот лекарственный препарат является генерическим лекарственным средством и имеет одинаковый количественный и качественный состав активных компонентов, а также одинаковую фармацевтическую форму (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и, как показали результаты сравнительного открытого рандомизированного перекрестного исследования со стандартным образцом оригинального лекарственного препарата Jasmine (Schering CAC), разрешенного к применению в Восточной Европе, был полностью биоэквивалентен ему*. Следовательно, все вышеперечисленные характеристики брендового КОК Jasmine присущи и препарату Миланда.

Второй дроспиренонсодержащий оральный контрацептив, разработанный компанией Лабораториоз Леон Фарма С.А., представлен в нынешнем году на рынке Украины под торговым названием Дифенда®. Это таблетки для перорального использования, активными ингредиентами которых являются дроспиренон и ЭЭ. Каждая таблетка содержит 3 мг дроспиренона и 20 мкг ЭЭ.

Данный лекарственный препарат также является генерическим лекарственным средством и имеет одинаковый количественный и качественный состав активных компонентов, одинаковую фармацевтическую форму (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) и, как показали результаты сравнительного открытого рандомизированного перекрестного исследования со стандартным образцом оригинального лекарственного препарата Yaz (Bayer B.V.), разрешенного к выпуску в Восточной Европе, и брендового Jasminelle, биоэквивалентен им и обладает аналогичными характеристиками*.

Интенсивные исследования и разработки в течение последних 40 лет, казалось бы, исчерпали

* Краткое резюме исследований в досье к препаратам, которое предоставлялось при регистрации их в МЗ Украины, находится в редакции.

возможности дальнейшего улучшения гормональных контрацептивов, которые безопасны и, как правило, хорошо переносятся. Однако сосредоточив внимание в первую очередь на дополнительных эффектах гестагенов, ученые разработали совершенно новый уникальный гестаген – диеногест, обладающий не только хорошей переносимостью, но и сочетанием преимуществ природного прогестерона с метаболической устойчивостью синтетических 19-норгестагенов [5, 10]. Диеногест не накапливается в организме при ежедневном приеме и никак не влияет на все основные виды обмена: белковый, липидный и углеводный. Таким образом, опасение касательно возможного увеличения веса, которое более всего тревожит женщин при использовании гормональных контрацептивов, становится необоснованным [13]. Кроме того, диеногест обладает антиандрогенными свойствами и поэтому нейтрализует повышенные эффекты мужских половых гормонов, вырабатываемых в организме женщины, которые выражаются в повышении жирности кожи, акне и других неблагоприятных явлениях. Именно наличие антиандрогенных свойств у диеногеста является его особым преимуществом, поскольку другим 19-норгестагенам присуща противоположная андрогенная активность [12, 16]. В отличие от них диеногест не ингибирует активность цитохрома P_{450} в микросомах печени и не связывается со специфическими транспортными белками крови – глобулинами, переносящими половые стероиды и глюкокортикоиды.

Комбинированные гормональные контрацептивы, содержащие диеногест в дозе 2 мг и ЭЭ в дозе 30 мкг, представленные на фармацевтическом рынке Украины, хорошо себя зарекомендовали. В результате многочисленных исследований было доказано, что индекс Перля у этих КОК равен 0,24.

В настоящее время данные препараты являются самыми оптимальными оральными контрацептивами, поскольку выгодно отличаются от других КОК превосходной переносимостью, минимальными побочными эффектами, метаболической нейтральностью, хорошим контролем цикла и наличием антиандрогенного эффекта, положительно влияющего на кожу и волосы.

Гормональные контрацептивы, содержащие диеногест, подходят любой женщине детородного возраста (при отсутствии противопоказаний), нуждающейся в надежной и мягкой контрацепции, а также желающей получить от приема противозачаточных средств положительный косметический эффект на кожу и волосы.

В настоящее время на рынке Украины представлен еще один лекарственный препарат производства Лабораториоз Леон Фарма С.А., Испания, под торговым названием Жастинда®, содержащий диеногест 2,0 мг и ЭЭ 0,030 мг, в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Alvogen

Комбіновані оральні контрацептиви AVLOGEN

Створюють традицію інновацій

Діфенда®
етинілестрадіол 20 мкг + дроспіренон 3 мг

Режим 24+4 забезпечує максимальний період позитивного впливу дроспіренону протягом циклу

Міланда®
етинілестрадіол 30 мкг + дроспіренон 3 мг

Етинілестрадіол 30 мкг потенціює антиандрогенний ефект, збільшуючи синтез статевих стероїдзв'язуючих глобулінів

Жастінда®
етинілестрадіол 30 мкг + дієногест 2 мг

Препарат вибору у пацієнток із дисгормональною патологією

Доступна упаковка для прийому в режимі 63+7

Діфенда Код АТС G03A A10. РП № UA/13227/01/01, видане МОЗ України №771 від 02.09.2013.
Міланда Код АТС G03A A10. РП № UA/13152/01/01, видане МОЗ України № 684 від 02.08.2013.
Жастінда Код АТС G03A A14. РП № UA/13217/01/01, видане МОЗ України №752 від 23.08.2013.
Найпоширеніші побічні реакції при застосуванні препаратів Міланда, Жастінда, Діфенда – нудота і болючість молочних залоз. Лікарські засоби мають протипоказання.
Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Alvogen
За додатковою інформацією звертайтеся за телефоном (044) 469-02-32 (дзвінки зі стаціонарних телефонів безкоштовні) або за телефоном (050) 469-02-32 (тарифікація згідно тарифів Вашого оператора зв'язку)

ISSN 2311-5335

Сравнительные профили растворимости и биодоступности лекарственного средства Жастинда* и оригинального препарата Valette (Йенафарм), который имеется на рынке Германии и содержит то же количество диеногеста и ЭЭ в одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой, показали отсутствие каких-либо достоверных отличий и позволили считать эти препараты биоэквивалентными.

Таким образом, появление на фармацевтическом рынке Украины КОК Миланда, Дифенда и Жастинда (производство Лабораториоз Леон Фарма С.А., Испания) можно считать инновацией, поскольку перечисленные препараты, обладая теми же контрацептивными и лечебными эффектами, что и их брендовые аналоги, имеют более низкую стоимость и, следовательно, более доступны в экономическом плане.

Несомненно, актуальность гормональной контрацепции будет возрастать и в дальнейшем, за счет появления новых инновационных КОК, позволяющих безопасно, удобно, надежно и по доступной для жительниц Украины цене регулировать время наступления беременности, что приведет к снижению риска материнской смертности, связанной с абортами.

Список использованной литературы

1. Аборты и репродуктивное здоровье женщин: ситуация в России / Материалы конференции «Ранние сроки беременности», 2011. – С. 7-8.
2. Fertil Steril. – 2010; 1793-8.2010 by American Society for Reproductive Medicine.
3. Gaspard U., Endrikat J., Desager J.P. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles // Contraception. – 2004. – Vol. 69.– P. 271-8.
4. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Кузнецова Е.М. Опыт применения дроспиренонсодержащего гормонального контрацептива // РМЖ. – 2011. – № 1. – С. 22-24.
5. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Юрковец М.Г. Гормональная контрацепция: консультирование в выборе методов и режимов предохранения от нежелательной беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 1, 4, 5. – С. 7-10.
6. Kriplani A., Periyasamy A.J., Agarwal N. et al. Effect of oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovaru syndrome // Contraception. – 2010. – Vol. 82 (2). – P. 139-46.
7. Machado R.B., Pompeil de M., Giribela A.G., Giribela C.G. Drospirenone / ethinylestradiol: a review on efficacy and noncontraceptive benefits // Womens Health (LondEngl). – 2011. – Vol. 7 (1). – P.19-30.
8. Mishell D.R. Jr. An oral contraceptive with 3 approved indications // J. Reprod. Med. 2008. – Vol. 53. – P. 717-719.
9. Motivala A. Drospirenone fore Oral Contraception and Hormone Replacement Therapy // Drugs. 2007. – Vol. 7 (5). – P. 47-655.
10. Прилепская В.Н. Контрацептивные гормоны в лечении и профилактике гинекологических заболеваний // Гинекология (экстравыпуск). – 2011. – С. 3-5.
11. Rapkin A.J., Winer S.A. Drospirenone: a novel progestin // Expert. Opin. Pharmacother. – 2007. – Vol. 8. – P. 989-999.
12. Резников А.Г. Новые прогестины, новые возможности в гинекологической практике // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2002. – № 3. – С. 3-7.
13. Sitruc R., Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids // J. Med. 2011. – Vol. 12(2). – P. 63-75.
14. Suthipongse W., Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonogestrel/30 microg ethinylestradiol in Thai women // Contraception. – 2004. – Vol. 69. – P. 23-26.
15. Tan J.K., Ediriweera C. EffIcacy and safety of combined ethinylestradiol / drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne // Int. J. Women Health. – 2010. – Vol. 9;1. – P. 213-221.
16. Тихомиров А.Л., Абышева В.Г. и др. Гормональные оральные контрацептивы – 50 лет в гинекологической практике // АГ-инфо. – 2010. – № 1. – С. 3-6.
17. Verchaeghe J. Hormonal contraception in women with metabolic syndrome // Contracept. Reprod. Health Care. – 2010. – Vol. 5 (5). – P. 305-314.
18. Yildizhan R., Yildizhan B., Adali E. et al. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinylestradiol 30 microg combined with either gestodene or drospirenone on hemostatic parameters, lipid profiles and blood pressure //Arch. Gynecol. Obstet. – 2009. – Vol. 280. – P. 255-261.
19. Yonkers K.A., Brown C., Pearlstein T.B. et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. Obstet. Gynecol. – 2005; 106: 492-501.

Інновація в контрацепції

В.М. Плотнікова, Н.С. Луценко, Г.І. Резніченко, В.Ю. Потебня, Л.І. Зварич

Збереженню репродуктивного здоров'я жінки і забезпеченню безпечного материнства сприяють планування вагітності, зменшення кількості абортів, застосування надійних контрацептивів.

Інновацією в профілактиці незапланованої вагітності є застосування сучасних комбінованих оральних контрацептивів Міланда®, Діфенда® і Жастінда® (Laboratorios Leon Farma, S.A., Іспанія), оскільки вони мають відмінні контрацептивні та лікувальні ефекти, як і їх брендові аналоги, але економічно більш доступні для жіночого населення.

Ключові слова: комбіновані оральні контрацептиви, Міланда, Діфенда, Жастінда.

Innovation in contraception

V.N. Plotnikova, N.S. Lutsenko, G.I. Reznichenko, V.Yu. Potebnya, L.I. Zvarych

Taking of reliable contraceptives contribute in pregnancy planning, reducing the number of abortions for preservation of women reproductive health and safety motherhood.

Innovation in the prevention of unplanned pregnancy is the usage of modern combined oral contraceptives Milanda®, Difenda® and Jastinda® (Laboratorios Leon Farma, S.A.), as they have excellent contraceptive and medical effects, such as their branded analogues, but they are more economically available for female population.

Keywords: combined oral contraceptives, Milanda, Difenda, Jastinda.

* Краткое резюме исследований в досье к препаратам, которое предоставлялось при регистрации их в МЗ Украины, находится в редакции.

Мастодинии в практике онкомаммолога*

Т.С. Головко, д.мед.н., профессор, заведующая отделением лучевой диагностики Национального института рака

Этиология

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост как злокачественных, так и доброкачественных заболеваний молочных желез (МЖ), в частности фиброзно-кистозной мастопатии, заболеваемость которой составляет 60-85%, а в группе женщин, страдающих гинекологической патологией, достигает 95%.

Более чем вековая история изучения причинно-следственной связи развития дисгормональной дисплазии позволила выделить ряд причин, провоцирующих ее возникновение. Сюда относят состояния длительного психологического стресса, изменения женской репродуктивной сферы, а также гормональный дисбаланс. Последняя причина признается большинством исследователей.

К наиболее часто регистрируемым гормональным нарушениям относятся:

- особенности лютеиновой фазы (избыток эстрогенов, дефицит прогестерона/снижение уровня эстрогенов, избыток пролактина);
- увеличившаяся динамика выброса пролактина, пролана А и пролана В;
- дисбаланс гормонов щитовидной железы;
- нарушенный жировой обмен веществ.

Таким образом, актуальность неоднозначных и далеко не бесспорных вопросов патогенеза, диагностики и лечения мастопатии не вызывает сомнения. Особую важность приобретает тот факт, что доброкачественные заболевания и рак молочной железы (РМЖ) имеют много общего в этиологических факторах и патогенетических механизмах, факторы риска их развития во многом идентичны. При этом некоторые пролиферативные формы мастопатии, сопровождающиеся гиперплазией эпителия, рассматриваются как маркеры повышенного риска возникновения РМЖ.

И здесь следует отметить, что боль в МЖ, возникающая при мастопатиях, – это не только весомый симптом, но и наиболее частая причина обращения за консультацией к специалистам: гинекологам, онкологам, маммологам. Боль в МЖ, согласно мнению ведущих специалистов, хотя бы раз в жизни отмечали почти 70% женщин, а около 11% – испытывают умеренную или сильно выраженную масталгию не менее 5 дней ежемесячно. Необходимо помнить, что в редких случаях боль в МЖ может служить начальным симптомом развития РМЖ.

Классификация и клинические проявления

Согласно современной классификации, различают циклическую боль в МЖ (2/3 случаев) и нециклическую (1/3 случаев), которая бывает и есть истинно грудной болью, не связанной непосредственно с МЖ.

Циклическая боль в МЖ (масталгия) возникает до менопаузы; средний возраст ее появления – 34 года. Это наиболее распространенный тип боли, который связан с менструальным циклом, особенно с периодом овуляции. Продолжительность – не менее недели для каждого цикла. Интенсивность боли – > 4 баллов, согласно результатам визуальной аналоговой шкалы. Такая боль стихает после менструации (или менопаузы).

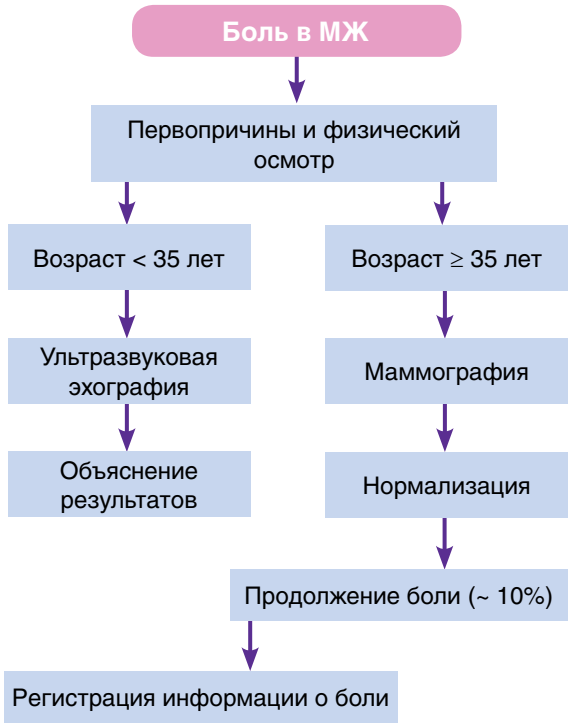
Циклическую боль в МЖ связывают с более острыми проявлениями предменструального синдрома и повышенной уязвимостью МЖ. Доказательств того, что циклическая масталгия может означать повышенную предрасположенность к возникновению РМЖ, мало. Однако данный риск повышается с увеличением продолжительности циклической масталгии. Кроме того, у женщин, страдающих болью в МЖ, отмечается повышенная тревожность, склонность к депрессии.

*Репродуктивная эндокринология», № 3 (7), 2014 г.

www.mazg.com.ua
ISSN 2311-5335

Состояние МЖ оценивается прежде всего с помощью рентгеновской и ультразвуковой маммографии (схема, рис. 1). В случае отклонений, найденных при физическом осмотре, диагностика может также включать пункцию (при наличии опухолевого образования) и исследование уровня гормонов (эстрогенов, прогестерона, гормонов щитовидной железы).

Схема. Алгоритм исследования при боли в МЖ



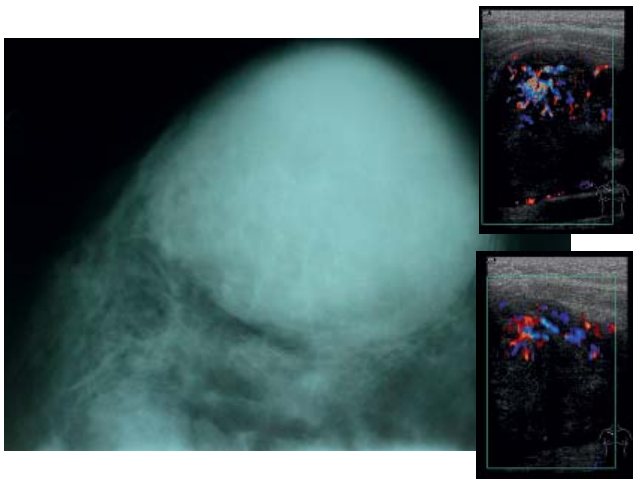


Рис. 1. Маммограмма и сонограммы при боли в МЖ (выявлена саркома МЖ)

Необходимо помнить, что при циклической боли масталгия не всегда помогает при постановке диагноза. Мы можем наблюдать неспецифические изменения (фиброаденоз), может отсутствовать связь между специфическим видом при радиологическом обследовании и местом локализации боли.

Нециклическая боль в МЖ не совпадает с обычным менструальным циклом, появляется как в пред-, так и в постклимактерическом периоде, зачастую является односторонней. Для этого вида боли характерно то, что она локализуется преимущественно в субареолярном или верхнем наружном квадранте, узелковые уплотнения при этом менее заметны. Нециклическая боль в МЖ делится на две основные группы – истинно грудную боль и боль, не связанную непосредственно с МЖ.

Истинно грудная боль появляется при беременности, маститах, тромбофлебите поверхностных вен области МЖ – болезни Мондора (обычно вследствие травмы). Истинно грудную боль могут вызвать макрокиста или скопление небольших болезненных кист, большая обвисшая грудь и растяжение связок Купера, эктазия млечных протоков, жировой некроз вследствие травмы, воспалительный РМЖ (рис. 2-5).

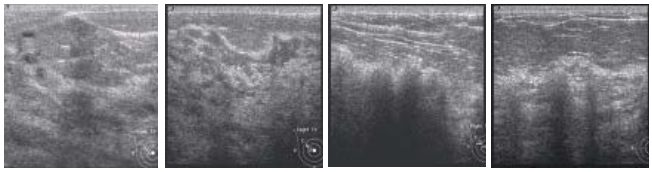


Рис. 2. Эхограммы изменений структуры железистой ткани при истинной боли в МЖ

Рис. 3. Эхограмма расширенных млечных протоков при истинной боли в МЖ

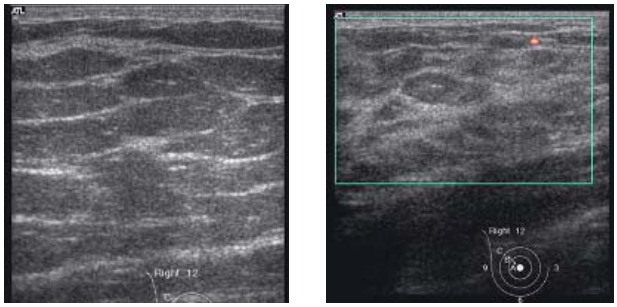


Рис. 4. Эхограммы жировой ткани при истинной боли в МЖ

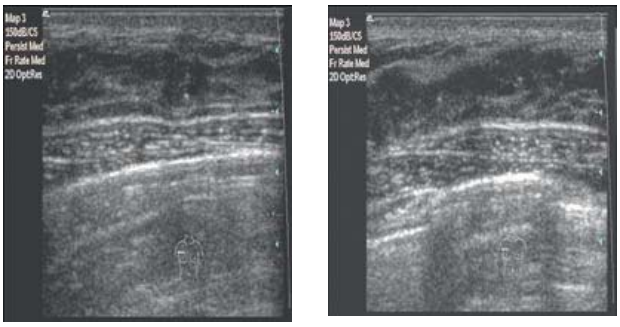


Рис. 5. Эхограммы отложений кальцинатов в железистой ткани при истинной боли в МЖ

Истинно грудная боль может появляться после хирургического вмешательства по поводу мастэктомии, реконструкции с помощью имплантов, косметической операции по поводу увеличения груди и при травме МЖ (8-10%) (рис. 6-7). На рис. 8-9 представлены эхограммы, изображения при МРТ и маммографии в ситуации повреждения имплантов, для которой также характерна истинно грудная боль.

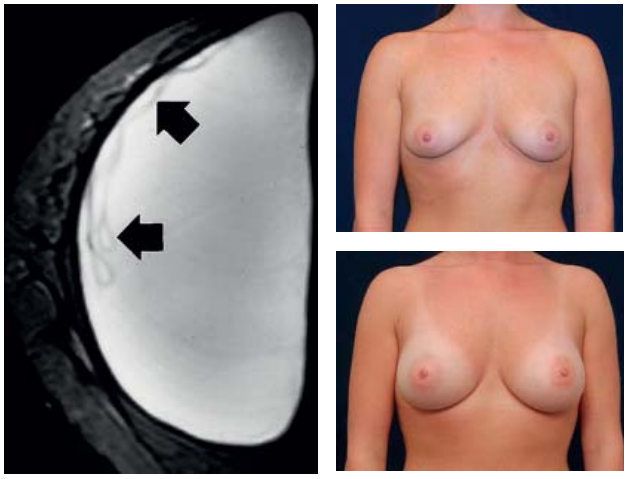


Рис. 6. Восстановление МЖ с помощью силиконовых эндопротезов

Рис. 7. Операция по извлечению импланта у больной РМЖ

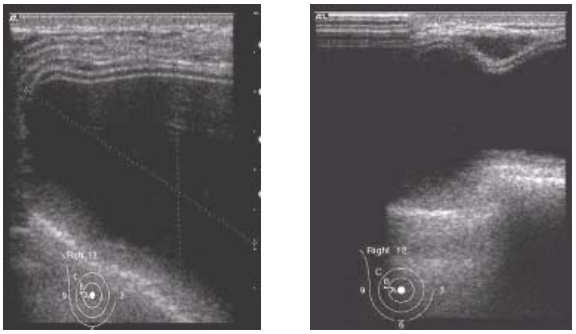
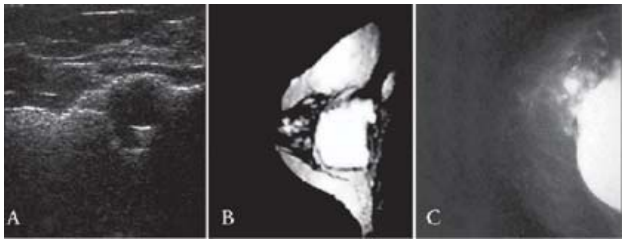


Рис. 8. Изменения эхоструктуры МЖ на фоне хирургических вмешательств (перераспределение геля после пластической операции)



Продольная сонограмма верхне-наружного квадранта правой МЖ с поврежденным эндопротезом: эхонегативная полость с эффектом «снежной бури»

Сагитальный срез при МРТ-исследовании, демонстрирующий локальный разрыв импланта в правой МЖ

Краниокаудальная маммограмма, демонстрирующая разрыв импланта и миграцию силикона в ткань МЖ

Рис. 9. Эхограмма (А), МРТ (В), маммограмма (С) при повреждении имплантов

Здесь следует подчеркнуть необходимость тщательного комплексного исследования, в т.ч. лучевого, перед всеми видами хирургического вмешательства. Халатность в этом вопросе недопустима и приводит к необратимым последствиям.

При истинно грудной боли возможно также выявление кальцификации, расширение протоков и перидуктального фиброза, сопутствующей эктазии млечных протоков или перидуктальных маститов, кист, доброкачественных опухолей, жирового некроза, абсцессов или локализованных форм мастита, склерозирующего аденоза и в редких случаях рака (рис. 10, 11).

Большая посттравматическая гематома

Инородное тело в рубце

П/о осложнения (гематома) после секторальной резекции (болезнь Минца)

Фиброз

Гнойный мастит через неделю после пункции

Воспалительный процесс келлоидного рубца после удаления фиброаденомы

Рис. 10. Эхограммы при истинной грудной боли

Боль, не связанная с грудной железой, может быть последствием скелетно-мышечной боли, костохондрита (синдрома Титце), боли в боковой грудной стенке, радикулярной боли при шейном артрите. Эта боль может также возникать при переломах ребер, фибромиалгии, травмах грудной стенки. Иногда этот вид боли носит и казуистический характер (рис. 12).

ISSN 2311-5335

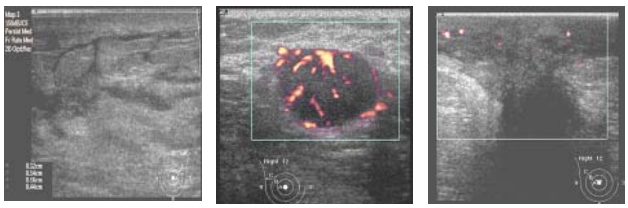


Рис. 11. Эхограммы отечно-инфильтративной формы РМЖ с поражением лимфатического узла

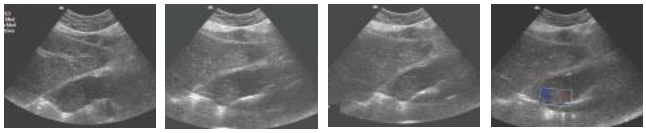


Рис. 12. Боль, не связанная с МЖ. Эхограммы шаровидного тромба в правом желудочке сердца. Находка при контрольном осмотре печени через 2 года после мастэктомии, а затем лечения лимфостаза левой руки

Боль, не связанная с МЖ, может выявлять заболевания желчного пузыря, ишемическую болезнь сердца, желудочно-пищеводный рефлюкс, язву желудка и двенадцатиперстной кишки, перикардиты, легочную эмболию, а также опоясывающий лишай и серповидноклеточную анемию. Здесь также следует помнить о болевых синдромах, вызванных употреблением медикаментов: гормонов (эстрогены, диэтилстилбестрол, кломифен, гормонозаместительная терапия и т.п.), антидепрессантов, антипсихотиков и анксиолитиков (сертралин, венлафаксин, миртазапин, амитриптилин, доксепин, галоперидол), антигипертензивных и сердечных препаратов (резерпин, спиронолактон, дигоксин), медикаментов антимикробного действия (метронидазол, кетоконазол).

Во всех случаях масталгия может вызвать нарушение нормальной активности как сексуальной (48% случаев), так и физической (37%) и социальной (12%).

Диагностика

Врач должен провести тщательный сбор анамнеза пациентки с масталгией: выяснить взаимосвязь с менструальным циклом, характер боли (локализованная или распространенная, односторонняя или двусторонняя). Необходимо определить связанные с ней образования, исследовать выделения из сосков или втянутые соски, выяснить наличие беременности, ситуацию кормления грудью, наличие предшествующих травм, оценить взаимосвязь с деятельностью или питанием, а также влияние наследственности.

При физическом осмотре необходимо проверить изменения кожи (симметричность и контур груди, расположение сосков, корочки или язвы на сосках, шрамы, стянутость кожи, образование углублений, отек или эритема, изменения цвета кожи), состояние подмышечных, надключичных и подключичных лимфатических узлов. Необходимо также обозначить и описать форму и размер груди, проверить выделения из сосков, определить локализованные очаги чувствительности и связать их с областью боли, на которую жалуется женщина, и иными полученными данными.

Маммографию мы рекомендуем проводить в случае отклонений, обнаруженных при физическом осмотре, женщинам старше 35 лет, которым ранее не делали маммографию и при очаговой боли. В других случаях мы рекомендуем провести исследование с помощью ультразвуковой эхографии. Здесь следует помнить, что риск РМЖ после негативных данных клинических и лучевых исследований МЖ очень низкий – ниже 1%.

С болью в МЖ могут быть связаны и такие заболевания, как ареолярный абсцесс (пальпаторно – это болезненное образование на периферии ареолы), воспаление сальных желез Монтгомери, острый абсцесс МЖ. При этом характерны локальная боль, чувствительность, эритема, «лимонная корка» и местное повышение температуры, связанные с узлом; возможны недомогание, лихорадка, озноб.

Боль в МЖ вызывают и такие достаточно редкие заболевания, как плазмоцитарный мастит, сифилис, туберкулез, рак соска (болезнь Педжета), различные формы грибковых заболеваний.

Связанной с болью в МЖ проблемой может быть жировой некроз – плотное образование неправильной формы, часто спаянное с окружающими тканями (характерны локальная боль, чувствительность, симптомы стянутости кожи, втянутость сосков), – который чаще всего возникает вследствие травмы. Необходимо помнить, что жировой некроз часто тяжело отличить от рака.

При боли в МЖ, вызванной эктазией млечных протоков, пациентки жалуются на ее жгучий характер, иногда зуд. Предыстория этой боли может включать один и более случаев воспаления, сопровождающегося повышенной чувствительностью, эритемой, лихорадкой, которые развивались и внезапно стихали в период от 7 до 10 дней. Характерны расширение субареолярных протоков, зуд и эритема вокруг соска, густые, клейкие выделения из соска черноватого или зеленого цвета, подмышечная лимфаденопатия (рис. 13, 14).

Рис. 13. Эхограмма расширенных млечных протоков при боли в МЖ

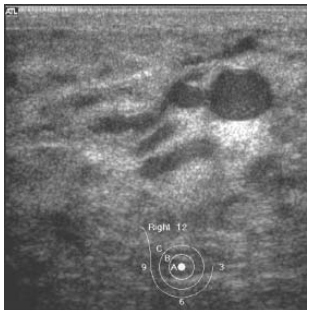


Рис. 14. Эхограмма млечных протоков с кистоподобным расширением по их ходу при боли в МЖ

При связанных с болью в МЖ маститах возможна сильная односторонняя боль, в особенности если воспаление возникает близко к поверхности кожи; обычно отмечается покраснение и повышение температуры кожи груди в районе воспаления, могут присутствовать «лимонная корка», появляться уплотнения, симптомы стянутости кожи и общие симптомы (лихорадка, недомогание, озноб, слабость).

Боль в МЖ может быть вызвана атеромами (в т.ч. инфицированными), воспалением сальных желез Монтгомери (характерны маленький, хорошо очерченный узел, локализованная эритема, уплотнение), быстрорастущими кистами (характерны локализованная боль, хорошо пальпируемый узел) и внутрипротоковыми папилломами (характерны серозные или кровянистые выделения из соска).

Необходимо подчеркнуть, что у женщин в постклимактерическом периоде боль в МЖ вследствие доброкачественной опухоли встречается редко.

При дифференциальной диагностике боли в МЖ особое внимание необходимо уделять возрастному аспекту.

Так, у пациенток до 12 лет боль может быть вызвана костохондритом – синдромом Титце (характерна острая боль в грудной клетке, обостряющаяся при глубоком дыхании и давлении), употреблением нестероидных противовоспалительных препаратов, связанных с патологиями – ревматоидным артритом, псориазом, спондилитом. У этой же категории лиц боль в МЖ может быть вызвана началом полового развития (телархе).

У пациенток в возрастном диапазоне от 12 до 18 лет боль в МЖ также может быть вызвана костохондритом, началом полового созревания (характерны ассиметричные МЖ, подростковая гипертрофия желез), гинекомастией, фиброаденомами, кистозно-фиброзной мастопатией.

В возрастном периоде от 18 до 45 лет боль в МЖ может быть вызвана физиологическими отклонениями от нормального состояния, может быть не связана с МЖ, может возникать при остром предменструальном синдроме, кистозно-фиброзной мастопатии, воспалениях, маститах, абсцессах, после травмы, при фиброаденомах и, наконец, при раке.

В возрасте 45-65 лет боль в МЖ чаще вызывается кистозно-фиброзной мастопатией, РМЖ, предменструальным синдромом, синдромом предменопаузы, расстройствами менструального цикла, ановуляторными циклами, гормонозаместительной терапией. Может также наблюдаться боль, не связанная с МЖ.

После 65 лет боль могут вызывать прежде всего РМЖ, инволютивные изменения основных (магистральных) млечных протоков, ишемические изменения, гормонозаместительная терапия, травмы и боль, не связанная с грудными железами.

Врач, к которому обратилась страдающая масталгией пациентка, должен первым делом исключить рак, затем исключить инфекцию и убедить в своей правоте пациентку. Следует быть настойчивым в общении с пациенткой и постараться избежать частых и ненужных исследований, если РМЖ не обнаружен.

Таким образом, боль в МЖ не должна становиться удобным диагнозом для проведения частых рентгенографий, томографий и иных исследований подобного рода. Необходимо терпеливо объяснять результаты своих исследований, не запугивая женщин. При сомнениях пациенток их нужно направить на дальнейшее обследование к специалистам по МЖ.

Фиброзно-кистозная мастопатия

Рассмотрим наиболее часто встречающуюся проблему – фиброзно-кистозную мастопатию и связанную с ней масталгию. Для боли этого вида характерны плотные, подвижные узлы (кисты), которые хорошо прощупываются, а также признаки и симптомы предменструального синдрома (набухание, головная боль, тошнота, спазматическая боль в животе).

Одним из механизмов кистозной мастопатии является дисбаланс соотношения гормонов в сторону снижения уровня прогестрона и относительного или абсолютного повышения – эстрогенов в тканях МЖ. Это способствует пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонентов МЖ, что при наличии персистирующей секреции в альвеолах приводит к обструкции протоков и с течением времени – к формированию кистозных полостей, что часто коррелирует с возрастом пациентки (от 30 лет).

С первыми признаками мастопатии сталкивается почти каждая женщина. Это напряжение и слегка болезненные ощущения в груди (масталгия) перед менструацией, что связано с задержкой жидкости, обусловленной гормоном прогестероном, количество которого возрастает именно в этот период. Если грудь периодически тянет и ноет, нужно проконсультироваться со специалистом. При дальнейшем развитии мастопатии боль становится более интенсивной, а мелкие уплотнения начинают увеличиваться в размерах. Эту форму мастопатии специалисты именуют диффузной. И если вовремя обратить внимание на ноющую грудь и сопутствующие симптомы, то лечение не займет много времени и не потребует больших усилий.

Лечение

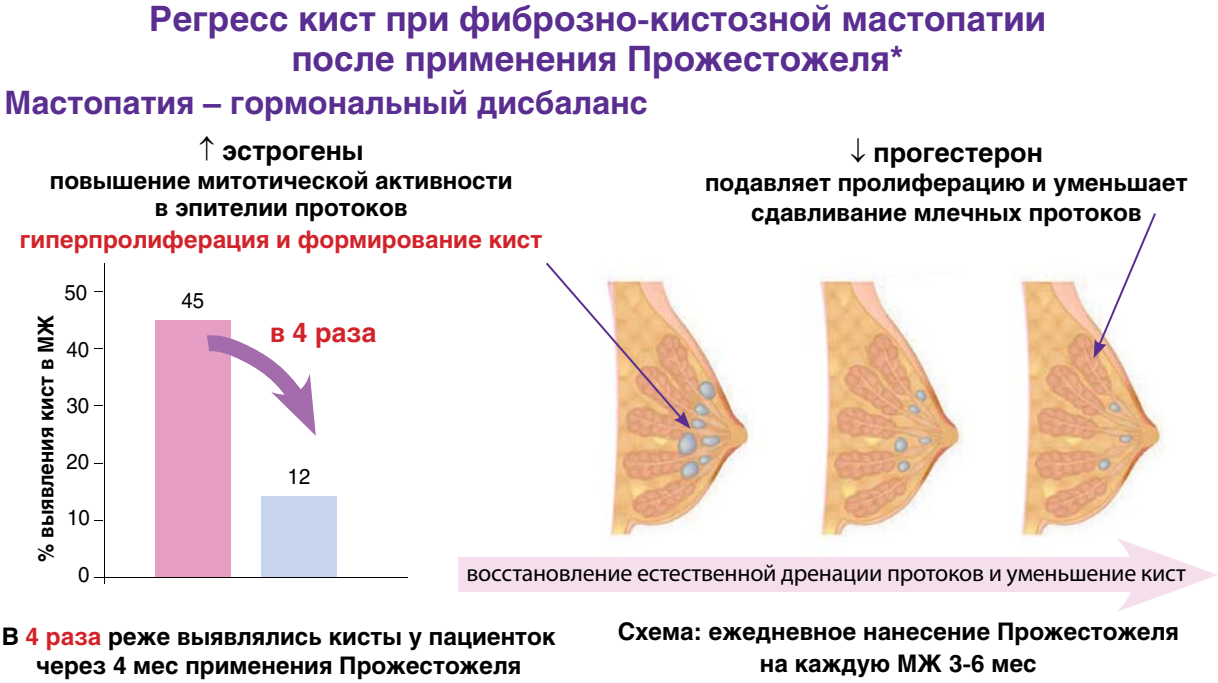
Поскольку лучевая диагностика предполагает компрессию исследуемой железы, мы считаем целесообразным преимущественное использование перед обследованием Прожестожеля (прогестерон натуральный микронизированный в форме геля для наружного применения) в качестве препарата, вызывающего уменьшение отека, напряжения и боли (рис. 15). Пациентки при этом чувствуют

ISSN 2311-5335

Рис. 15. Преимущества назначения Прожестожеля при осмотре и диагностике МЖ

себя более комфортно, исследование получается более качественным и информативным. Здесь следует подчеркнуть необходимость тщательного комплексного исследования, в т.ч. лучевого, перед всеми видами хирургического вмешательства.

Чтобы повысить качество проводимых диагностических исследований, мы рекомендуем назначать именно Прожестожель, так как накожные аппликации прогестерона ограничивают влияние эстрогенов на ткань МЖ, снижая проницаемость капилляров, и ограничивают тем самым отек МЖ. Эстрогены вызывают пролиферацию протоков альвеолярного эпителия, тогда как прогестерон противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности. Кроме того, прогестерон стимулирует продукцию 17β-гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфотрансферазы, которые окисляют эстрадиол в эстрон и эстрона сульфат – менее активные метаболиты эстрогенов. Назначение прогестерона местно в виде геля позволяет восполнить дефицит его непосредственно в тканях МЖ и приводит к деградации мелких кист за счет улучшения дренажной функции (рис. 16). Одним из основных преимуществ Прожестожеля является



*Коган И.Ю., Мусина Е.В., Эффективность применения Прожестожеля при лечении мастопатии «Акушерство и гинекология» №2, 2012

Рис. 16. Действие прогестерона на ткани МЖ

способность купировать масталгию за счет снижения отека тканей МЖ уже в первые сутки терапии.

С одной стороны, мы видим быстрый клинический эффект уже в течение первых дней терапии в виде субъективных ощущений женщины, которые значительно повышают качество жизни (уменьшение или полное исчезновение болезненности, чувства тяжести и дискомфорта в области МЖ). С другой стороны, снижение болевого синдрома позволяет маммологу более тщательно произвести осмотр МЖ, врачу-рентгенологу качественно провести маммографию, что бывает трудно при выраженном болевом синдроме.

Большое преимущество Прожестожеля в том, что он действует непосредственно в ткани МЖ и не оказывает системного влияния.

Заключение

И последний момент, на котором нам бы хотелось сделать особый акцент, – это улучшение медицинской визуализации состояния МЖ (данных ультразвуковой и рентгеновской маммографии). Последнее достигается уменьшением отечности ткани МЖ и, таким образом, повышается разрешающая способность лучевых методов и соответственно – их диагностическая эффективность: чувствительность, специфичность и точность.

Список использованной литературы

1. Dace Baltina. Pain in the breast.
2. Wewers M.E., Lowe, N.K. «Critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena.» Published online: http://onlinelibrary.wiley.com/ doi/10.1002/nur.4770130405/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+disrupted+24+March+from+10-14+GMT+%2806-10+EDT%29+for+essential+maintenance.
3. Gould D., Kelly D., Goldstone L., Gammon J. «Examining the validity of pressure ulcer risk assessment scales: developing and using illustrated patient simulations to collect the data INFORMATION POINT: Visual Analogue Scale.» Published online: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2702.2001.00525.x/abstract.
4. Grant S., Aitchison T., Henderson E., Christie J., Zare S., McMurray J., Dargie H. «A Comparison of the Reproducibility and the Sensitivity to Change of Visual Analogue Scales, Borg Scales, and Likert Scales in Normal Subjects During Submaximal Exercise.» Published online: http://chestjournal.chestpubs.org/content/116/5/1208.abstract.
5. Липкевич О. «Грудь – без проблем!» Доступ он-лайн: http://www.likar.info/health/article-42641-grud-bez-problem.
6. Радзиховская А.А. «Все о боли в молочной железе». Доступ он-лайн: http://www.tiensmed.ru/ news/o-boli-v-moljelez1.html.
7. Красножон Д.А. «Боли в молочных железах». Доступ он-лайн: http://www.lood.ru/print_mamma-diseases/breast-pain.html.
8. Стручков В., Стручков Ю. «Боль в молочной железе, повышение температуры – симптомы серозной фазы мастита». Доступ он-лайн: http://www.rostmaster.ru/lib/surg/surg-0029.shtml.
9. Абдуллаев Р.Я., Головко Т.С., Грабар В.В., Белевцов Ю.П., Лысенко Т.Л., Доленко О.В. «Лучевая диагностика неопухолевых заболеваний грудной железы» // Учебное пособие // Харьков: Новое слово. – 2009. – 96 с.
10. Головко Т.С., Абдуллаев Р.Я., Скляр С.Ю., Крахмалева Л.П., Крахмалева А.С., Сорокин И.Н. «Лучевая диагностика опухолевых заболеваний грудной железы» // Учебное пособие // Харьков: Новое слово. – 2009. – 112 с.
11. Манихас А.Г., Мартынюк В.В., Соболев А.А., Крючков С.Б., Фролкова И.М. «Семиотика и проблемы диагностики фиброаденоматоза молочных желез» // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. – № 3(27). – 2007. – С. 39-41.
12. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Ким Е.А. «Дисгормональные дисплазии молочных желез» // Маммология. – № 2. – 2006. – С. 9-12.

Мастодинії в практиці онкомаммолога

Т.С. Головко

Останніми десятиліттями відзначається неухильне зростання доброякісних захворювань молочних залоз (МЗ), зокрема фіброзно-кістозної мастопатії. Біль у МЗ при мастопатіях – найчастіша причина звернення жінок до лікаря. Розрізняють циклічний біль у МЗ (2/3 випадків) і нециклічний (1/3 випадків). Циклічний біль у МЗ (масталгія) – найбільш поширений тип болю, який пов'язаний з менструальним циклом. Нециклічний біль у МЗ не збігається зі звичайним менструальним циклом.

Стан МЗ оцінюється за допомогою рентгенівської та ультразвукової маммографії. У разі відхилень, виявлених при фізичному огляді, діагностика може також включати пункцію і дослідження рівня гормонів. При огляді лікар повинен виключити рак, а потім інфекцію.

Призначення прогестерону місцево у вигляді гелю при фіброзно-кістозній мастопатії дає можливість відновити його дефіцит безпосередньо в тканинах МЗ та зумовлює деградацію дрібних кіст.

Ключові слова: мастопатія, масталгія, фіброзно-кістозна мастопатія, прогестерон, Прожестожель.

Mammalgia in oncomammology practice

T.S. Golovko

In recent decades it have seen a growth of benign breast disease, in particular fibrocystic breasts. Pain in breasts at mastopathia is the most important cause of women visits to the doctor. There are cyclic breast pain (2/3 cases) and non-cyclic (1/3 of cases). Cyclic breast pain (mastalgia) is the most common type of pain that is associated with the menstrual cycle. Noncyclic breast pain does not relate with the usual menstrual cycle.

Breast status is evaluated using X-ray and ultrasound mammography. If deviations during a physical examination were found, diagnostics may also include a puncture and study of hormone levels. At examination the physician should rule out cancer and infection.

Administration of progesterone topically as a gel helps compensate it deficit directly in the tissues of breast and leads to degradation of small cysts in case of fibrocystic breast disease.

Keywords: breast, mastalgia, fibrocystic breast disease, progesterone, Prozhestozhel.

ISSN 2311-5335

Эффективность и переносимость Полижинакса как препарата первой линии местной терапии инфекционного вагинита

J.M. Bohbot, P. Sednaoui, F. Verriere, Институт Альфреда Фурнье, Париж, Франция

Вагинит является одной из наиболее частых причин обращения к гинекологу. Следует учесть, что самыми распространенными причинами этого заболевания являются инфекционные: до 90% обращений по поводу вагинита обусловлены вульвовагинальным кандидозом (ВВК), наличием патогенных бактерий, баквагинозом или трихомониазом.

Инфекционный вагинит характеризуется появлением патологических выделений из влагалища и симптомов, обусловленных воспалительным процессом (зуд, болезненность, гиперемия слизистых и диспареуния). Вагинит отличается от бактериального вагиноза наличием местного воспалительного процесса.

Клиническая картина и осмотр в зеркалах иногда позволяют предположить наличие конкретных возбудителей, таких как *Candida spp., Trichomonas vaginalis.* Однако диагноз труднее установить в случае смешанной или бактериальной инфекции. Так, в 15-40% ВВК определяется бактериальная суперинфекция, но, как правило, клинически преобладают признаки кандидоза. Хотя в большинстве случаев ВВК обусловлен грибами рода *Candida albicans*, штаммы *Candida* не-*albicans*, например *Candida glabrata*, составляют до 15% всех случаев заболевания.

Микробиологическое исследование вагинальных мазков в этой ситуации является методом выбора для идентификации конкретного возбудителя. Тем не менее в силу различных причин (экономических, технических) не всем пациенткам с симптомами вагинита проводят микробиологическое исследование выделений. Таким образом, почти в половине случаев во время консультации вагинальный мазок не берется (Wiesenfeld H.C. et al., 1999). Кроме того, в настоящее время установлено, что микробиологический анализ, достоверно подтверждающий наличие воспалительного процесса и грибковой флоры, не всегда надежен в случае бактериальной суперинфекции. Частота ложноотрицательных результатов при бактериологическом исследовании достигает почти 40% случаев. В то же время на результаты исследования влияют такие факторы, как место взятия мазка, время суток и фаза менструального цикла у женщины. Ложноположительные результаты исследования зачастую обнаруживают у бессимптомных носителей. И, наконец, результаты микробиологического анализа доступны для интерпретации только по прошествии нескольких суток, тогда как пациентки с вагинитом ожидают необходимой помощи от врача немедленно. Таким образом, для облегчения состояния больных эмпирическое лечение проводят сразу. При наличии типичной картины ВВК в качестве средств эмпирической терапии назначают антифунгальные препараты для местного или системного лечения из группы имидазолов.

В данном исследовании оценивается эффективность и переносимость комбинации двух антибактериальных средств (неомицина, полимиксина В) и противогрибкового препарата (нистатина) в качестве первой линии местной терапии микробиологически подтвержденного инфекционного вагинита.

Такое сочетание трех активных ингредиентов в вагинальной капсуле в составе препарата Полижинакс используется с 1969 г. Благодаря широкому спектру действия, данный препарат активен в отношении большинства возбудителей грибковых и/или бактериальных вагинитов. С учетом многолетнего широкого использования Полижинакса, а также современных эпидемиологических особенностей этой патологии существует необходимость обновления клинических данных его безопасности и эффективности.

Целью исследования являлось:

- получение более новой информации относительно клинической, микробиологической эффективности и переносимости препарата Полижинакс;

- сравнение клинических и микробиологических показателей до и после 12-дневного курса терапии.

Дизайн исследования

С апреля по ноябрь 2009 г. во Франции было проведено открытое проспективное мультицентровое исследование, в котором принимали участие лечебные учреждения гинекологического профиля. Микробиологические исследования проводили в центральной лаборатории (Институт Альфреда Фурнье, Париж).

Контингент лиц, включенных в исследование, составили женщины в возрасте от 18 до 65 лет с клиническими проявлениями кандидозного/бактериального вагинита. Медицинскими критериями исключения были следующие: наличие инфекций, передающихся половым путем (ИППП), бактериального вагиноза; беременность; местная или системная терапия другими противогрибковыми препаратами.

Всем больным сразу (до получения результатов микробиологического исследования выделений) был назначен Полижинакс в мягких вагинальных капсулах. Препарат рекомендовали использовать интравагинально один раз в сутки на ночь. Затем в зависимости от полученных результатов исследования было рекомендовано продолжать лечение в общей сложности до 12 дней либо прекратить начатую терапию (если результаты микробиологического исследования были в норме, при наличии баквагиноза, ИППП, специфического патогена).

Выбор Полижинакса для терапии вагинитов кандидозной и смешанной этиологии обусловлен наличием в его составе следующих компонентов:

- неомицина сульфата – аминогликозидного антибиотика, активного в отношении широкого спектра грамотрицательных и некоторых видов грамположительных микроорганизмов;
- полимиксина В сульфата – антибиотика полипептидной природы, обладающего бактерицидным действием в основном на грамотрицательную флору;
- нистатина – противогрибкового компонента полиенового ряда, используемого в топической терапии грибковых инфекций, включая *Candida albicans* и не-*albicans*.

Комплаенс лечения оценивали по количеству неиспользованных капсул, которые подсчитывали во время последнего визита к врачу. Далее путем специальной формулы вычисляли уровень комплаенса в процентах: [(количество выданных капсул – количество неиспользованных капсул)/(дата приема последней дозы – дата приема первой дозы +1)] x 100.

Клиническую эффективность исследуемого препарата определяли путем оценки успешности проведенного лечения согласно выводам исследователя (после проведения гинекологического осмотра во время последнего визита) и опроса пациенток (динамика клинических симптомов до и после окончания лечения).

Микробиологическую эффективность определяли путем сравнения результатов исследования вагинальных мазков, взятых во время первого и последнего визитов. Интерпретацию мазков проводили вслепую в соответствии с протоколом Bohbot et al. (2011). Наличие грибов/бактерий при прямой микроскопии или значительный их рост на среде расценивали как патогенность.

Безопасность и переносимость Полижинакса изучали путем учета нежелательных явлений во время исследования у всех участниц, получивших хотя бы одну дозу препарата.

Результаты исследования

В исследовании приняли участие 169 пациенток с вагинитом, из них 100 – полностью отвечали критериям включения. Курс лечения в соответствии с требованиями протокола прошли 93 женщины (группа А). Оценить эффективность терапии в конце курса лечения не представлялось возможным у семи лиц. Кроме того, по различным причинам выбыли из исследования шесть пациенток. Таким образом, полностью соответствовали требованиям протокола испытания 87 женщин (группа В). Средний возраст обследованных составил 33,1 года.

Среди патогномоничных симптомов вагинита наиболее распространенными были патологические выделения из влагалища (94,7%) и зуд (87,1%). Болезненное мочеиспускание отмечено в 45,2% случаев, а диспареуния – у 63% сексуально активных женщин. Продолжительность клинических симптомов заболевания составляла в среднем 17,5 дней.

Результаты микробиологического исследования перед началом лечения представлены в таблице 1.

Наиболее частой этиологической причиной вагинита (68,8% случаев) являлся кандидоз, обусловленный грибами рода *C. albicans*. В то же время штаммы *Candida* не-*albicans* были выделены у 3,1% пациенток. У 31,2% обследованных вагинит ассоциировался либо исключительно с бактериальной флорой, либо с микст-инфекцией. При этом более чем у половины (62%) женщин имела место полиморфная бактериальная флора.

Коэффициент соответствия между клиническим и микробиологическим диагнозом (коэффициент Коэна) составил 0,07 (95% доверительный интервал: -0,33–0,47).

Оценка эффективности лечения

Согласно мнению исследователей, в группе А клинический успех наблюдался у 91 из 93 пациенток (70 женщин полностью выздоровели и у 21 – состояние улучшилось). Таким образом, показатель клинической эффективности Полижинакса составил 97,8% (при ВВК 95,8 и при микст-инфекции 100%) (табл. 2).

ISSN 2311-5335

Таблица 1. Результаты микробиологического исследования перед началом лечения (группа А, n = 93)

	Бактериальная флора		Стафилококки	Стрептококки	Энетробактерии + стрептококки	Полиморфная флора
Кандидоз			-	5 (5,4%)	2 (2,2%)	17 (18,3%)
	C. albicans	62 (66,7%)	3 (3,2%)	1 (1,1%)	-	1 (1,1%)
	C. не-*albicans*	1 (1,1%)	-	-	-	-
	albicans + не-*albicans*	1 (1,1%)	-	-	-	-

Таблица 2. Клиническая и микробиологическая эффективность Полижинакса как препарата первой линии местной терапии вагинитов (n = 93)

Мнение исследователя (лечащего врача)	
Показатель клинической эффективности, n (%)	91/93 (97,8)
Кандидозный вагинит, n (%)	63/64 (98,4)
Бактериальный вагинит, n (%)	23/24 (95,8)
Вагинит смешанной этиологии, n (%)	5/5 (100)
Мнение пациенток	
Показатель клинической эффективности, n (%)	89/93 (95,7)
Излеченность/улучшение состояния	
Патологические выделения из влагалища, n (%)	64/88 (72,7)
Зуд, n (%)	73/81 (90,1)
Диспареуния, n (%)	33/43 (76,7)
Болезненное мочеиспускание, n (%)	36/42 (85,7)
Показатель микробиологической эффективности, n = 74/91 (81,3%)	

Согласно результатам опроса, лечение было успешным у 89 пациенток из 93, что соответствовало 95,7%. Наличие и степень выраженности клинических симптомов вагинита, оцениваемых на последнем визите по сравнению с началом лечения, значительно уменьшились. Так, частота таких симптомов, как патологические выделения из влагалища, зуд, диспареуния и болезненное мочеиспускание снизилась соответственно на 72,7; 90,1; 76,7 и 85,7%. Интенсивность клинических проявлений, оцениваемых по соответствующей шкале, после лечения статистически значимо снизилась и составила в среднем 0,57 ± 0,95 балла по сравнению с первоначальным значением 3,85 ± 1,33 балла ($p < 0,0001$).

При анализе результатов микробиологического исследования вагинальных мазков после лечения выявлено достоверное снижение (от 74 до 17 случаев; $p < 0,0001$) частоты патологических изменений. Таким образом, микробиологическая эффективность лечения Полижинксом отмечена у 74 из 91 пациентки, что составило 81,3% случаев. У двух больных не удалось получить данные. Совпадение клинической оценки эффективности лечения Полижинаксом с результатами микробиологического анализа было зафиксировано у 74 (81,3%) женщин.

Проведенный в дальнейшем анализ результатов в группе В (n = 87) показал полное соответствие таковому в группе А (n = 93). Клиническая эффективность Полижинакса в группе В, по мнению исследователей, составила 97,7%, согласно мнению пациенток, – 95,4%, и в соответствии с результатами микробиологического исследования вагинального мазка – 82,4%.

Комплаентность и переносимость лечения

В группе А комплаентность терапии Полижинаксом оценили у 90 пациенток, которые вернули коробки из-под препарата по окончании курса лечения. В среднем этот показатель равнялся 99,6 ± 2,2%. Согласно инструкции, необходимый курс терапии Полижинаксом составляет 12 дней. В данном исследовании средняя продолжительность лечения соответствовала 11,7 ± 1,3 дня.

Переносимость препарата авторы определяли у всех первоначально включенных в исследование женщин с симптомами вагинита (n = 169), поскольку все они, по крайней мере, однократно использовали вагинальные капсулы в ожидании результатов анализа. Во время проведения терапии серьезных побочных эффектов не отмечено. Только в пяти случаях в очень легкой форме проявлялись реакции, ассоциированные с использованием препарата: герпетические высыпания в области шеи, тонзиллит, маточное кровотечение, жжение при мочеиспускании и ВВК. Проводимая терапия как причина возникновения последних

двух нежелательных реакций трактовалась исследователями как «возможно» и «вероятно», вследствие чего лечение у этих двух пациенток было прервано. Исследователи отмечают, что диагноз «вульвовагинальный кандидоз» в одном из этих случаев базировался только на основании клинического осмотра без проведения микробиологического анализа, подтверждающего наличие кандидоза. Болезненное мочеиспускание, возникшее на третий день лечения, обнаружено у одной пациентки с ВВК. Это нежелательное явление прошло самостоятельно, без коррекции проводимой терапии. Результат микробиологического исследования во время заключительного визита к врачу показал полное исчезновение патологических изменений. Три другие случая нежелательных явлений, по мнению исследователей, не были связаны с лечением. Все вышеуказанные реакции разрешились без осложнений.

Обсуждение

Этиологическое разнообразие вагинитов является доказанным фактом. Так, в данном исследовании у 70% пациенток с симптомами вагинита была подтверждена его инфекционная этиология на основании результатов микробиологического исследования. Согласно выводам ряда авторов, этот показатель сильно варьирует, вероятно, вследствие географического месторасположения и размера исследуемой выборки (Egan M.E. et al., 2000; Ozturk C.E. et al., 2006; Libalova Z. et al., 2007). Так, частота вагинитов, обусловленных только бактериальной или бактериально-грибковой флорой, по результатам данного исследования составляет 31,2%. Этот показатель намного ниже в сравнении с результатами, представленными в недавних исследованиях. Распространенность вагинитов смешанной и бактериальной этиологии составляет соответственно 56,7-79,2% в Турции, 71,6% – в Чехии и 87,2% – в Индии. Эти расхождения отчасти обусловлены эпидемиологическими особенностями каждой страны, а также различными критериями включения в исследование. В любом случае значительная распространенность вагинитов смешанной, а не исключительно грибковой этиологии предполагает, что антимикотическая монотерапия в качестве первой линии лечения может оказаться неэффективной в большом количестве случаев.

В этой ситуации в качестве лекарственного средства, которое можно назначать эмпирически, должен использоваться препарат с широким спектром антибактериального и антифунгального действия.

В проведенном авторами исследовании *C. не-albicans* были выделены в 3,1% случаев ВВК. Этот показатель несколько ниже по сравнению с имеющимися данными в научной литературе. Так, согласно результатам американского исследования, штаммы *C. не-albicans* высеваются у 10-80% пациенток с данной патологией (Achkar J.M. et al., 2010). Наличие *C. не-albicans* является важным фактором с учетом того, что антимикотики группы азолов, зачастую использующиеся в качестве препаратов первой линии (эконазол, флуконазол), не всегда эффективны в отношении этих патогенов, в отличие от нистатина. Так, согласно результатам проведенного исследования, нистатин – один из трех компонентов Полижинакса – был в одинаковой мере эффективен при вагинальном кандидозе, ассоциированном с *C. albicans* и *C. не-albicans.*

Несмотря на то что некоторые виды вагинитов имеют ярко выраженную специфическую клиническую картину (творожистые выделения и интенсивный зуд при грибковой инфекции, обильные пенистые выделения при трихомониазе), диагностика заболевания на основании одних только жалоб затруднена, поскольку чаще всего встречаются вагиниты смешанной этиологии. Настоящее исследование подтверждает трудность установления точного диагноза только на основании клинической картины. Так, в 30% случаев предположение об инфекционной этиологии вагинита после проведения микробиологического исследования не подтвердилось. Кроме того, у пациенток с инфекционным вагинитом в проведенном исследовании не выявлена корреляция между клиническим и микробиологическим диагнозом (коэффициент Коэна 0,07). Эти результаты подтверждают существующее мнение о том, что данные клинического обследования не исключают возможность смешанной инфекции. Таким образом, использование в качестве эмпирической терапии комплексного лекарственного препарата с широким спектром противогрибкового и антибактериального действия является наиболее подходящим выбором при лечении вагинитов.

Показатель клинической эффективности Полижинакса (мнение лечащего врача) у 93 пациенток с микробиологически установленным диагнозом инфекционного вагинита составил 97,8% случаев. Этот результат был подтвержден общей оценкой выраженности симптомов заболевания самими пациентками (клиническая эффективность 95,7%). Аналогичные выводы были сделаны в проведенном ранее исследовании M.A. Bruhat et al. (1992), в котором успешность лечения отметили 92,2% женщин.

В данном испытании клиническая эффективность Полижинакса, по мнению ученых, не зависела от инфекционного агента и в случае кандидозного вагинита составила 98,4%, бактериального – 95,8%, а при наличии бактериально-грибковой ассоциации – 100%.

Следует отметить сохраняющуюся эффективность исследуемого препарата против *C. не-albicans* инфекции (100% случаев) в свете повышенной устойчивости данных патогенов к препаратам группы азолов.

ISSN 2311-5335

Клиническая эффективность Полижинакса на основании выводов врачей-исследователей была дополнена микробиологическим исследованием вагинальных мазков после лечения. Согласно результату последнего, полное исчезновение патогенов отмечено у 74 пациенток. Таким образом, показатель микробиологической излеченности составил 81,3% случаев. Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенного M.A. Bruhat et al. (1992), в котором совокупный показатель клинической и микробиологической эффективности после 12 дней лечения был равен 76,6%.

Совпадение результатов клинической и микробиологической эффективности лечения препаратом Полижинакс в данном исследовании отмечено у 74 женщин. Среди лиц, у которых наблюдалось отсутствие эффекта по результатам микробиологического исследования, необходимо отдельно учитывать случаи, характеризующиеся улучшением вагинальной флоры на фоне неполной элиминации возбудителя (у 4 из 91), и ситуации, при которых патологические изменения биоптата носят постоянный характер (у 13 из 91). Исследователи обращают внимание на тот факт, что из этих 13 женщин у 12 была отмечена клиническая эффективность лечения по выводам лечащего врача и/или самой пациентки. Это свидетельствует о наличии определенных ограничений у микробиологического метода оценки эффективности лечения.

Полиморфизм и сложность вагинальной микробиоты иногда обусловливает неправильную интерпретацию результатов микробиологического анализа, особенно у бессимптомных носителей патогенных микроорганизмов, а также при сравнении результатов до и после лечения (Larsen B. et al., 1993; Sobel J.D. et al., 1997). Тем не менее в данном случае не исключено, что временной интервал между окончанием лечения и микробиологическим исследованием был слишком коротким, чтобы произошло полное восстановление вагинальной флоры. Поэтому для того чтобы быть уверенным в эффективности проводимого лечения, необходимо принимать во внимание результаты клинического обследования и мнение самих пациенток касательно динамики симптомов заболевания. Медицинское заключение и самочувствие больных являются более важными для оценки эффективности лечения, потому что они лучше отражают реальную картину, чем микробиологический анализ. Клинический успех достигается тогда, когда пациентка чувствует облегчение и результаты клинического обследования соответствуют норме, что и было отмечено более чем 95% случаев в данном исследовании.

Выводы

С учетом этиологического разнообразия инфекционных вагинитов в проводимом исследовании была подтверждена высокая клиническая эффективность препарата Полижинакс. Кроме того, доказана его высокая активность в отношении штаммов *C. albicans* и не-*albicans*, устойчивых к производным азолов (в т.ч. к флуконазолу). Благодаря своим характеристикам он является препаратом выбора для местной терапии вагинитов. В особенности это касается тех случаев, когда по ряду причин лечение необходимо начать незамедлительно, до получения результатов микробиологического исследования.

По материалам: Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014, 4, 445-454 .
Обзор подготовила Мария Арефьева

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Асоціація акушерів-гінекологів України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Український державний інститут репродуктології

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у II міждисциплінарному науковому симпозіумі з міжнародною участю **«Актуальні питання інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення в акушерстві, гінекології та неонатології»**, що відбудеться **6-7 листопада 2014 р.** в м. Києві.

Симпозіум внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2014 р.

На симпозіумі будуть представлені доповіді провідних вітчизняних та зарубіжних фахівців в галузі акушерства та гінекології за такою тематикою:

- екстрагенітальна патологія;
- інновації в акушерстві та анестезіології;
- інтенсивна терапія в акушерстві та гінекології;
- акушерські кровотечі: профілактика, терапія й алгоритми надання допомоги;
- взаємодія акушерів та анестезіологів: минуле, сьогодення та майбутнє.

Попередня реєстрація буде здійснюватися за електронною адресою: aagu.com.ua, а також у дні проведення заходу.

Контактна інформація:

- тел.: 050-389-55-20;
- aagu.com.ua;
- e-mail: assistant@aagu.com.ua

Оргкомітет

Болезнь Вильсона – Коновалова у женщин репродуктивного возраста

[1]П.Н. Веропотвелян, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека; [1]Н.П. Веропотвелян, к.мед.н., главный врач; [1]А.А. Бондаренко, [1]Ю.С. Погуляй; [2]Ю.В. Авксентьева

[1]ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог
[2]Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова, г. Днепропетровск

В статье изложены современные представления о состоянии женской репродуктивной системы при болезни Вильсона – Коновалова. Проведен анализ литературных публикаций относительно течения беременности и родов у таких пациенток. Согласно результатам исследования, успешное течение беременности в большей степени зависит от своевременно назначенной и беспрерывной этиотропной терапии, что значительно улучшает качество жизни и прогноз заболевания. Такое лечение способствует тому, что женщины с гепатоцеребральной дистрофией удовлетворительно переносят беременность.

Ключевые слова: болезнь Вильсона – Коновалова, женская репродуктивная система, D-пеницилламин, беременность.

На сегодняшний день выявлено несколько тысяч заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования. Как и аутосомно-доминантные, эти болезни поражают все органы и системы организма и, следовательно, чрезвычайно разнообразны по своим клиническим проявлениям. Большинство аутосомно-рецессивных заболеваний встречается редко.

Болезнь Вильсона – Коновалова – гепатоцеребральная дистрофия (ГЦД) – хроническое прогрессирующее заболевание с генетически обусловленным избыточным отложением меди в жизненно важных органах, приводящим к их токсическому поражению, нарушению структуры и функции [1-3]. Эта патология диагностируется у 5-10% пациенток с циррозом печени дошкольного и школьного возраста. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу: ген ATP7B, мутации которого вызывают заболевание, расположен на 13-й хромосоме (участок 13q14-q21).

Английский невролог С. Вильсон в 1912 г. описал типичные для ГЦД изменения печени и головного мозга, установил характерную особенность – наличие цирроза печени и описал клинику нового заболевания, назвав его прогрессивной лентикулярной дегенерацией (лат. lenticularis – чечевицеобразный). В качестве основных симптомов заболевания были отмечены разнообразные непроизвольные движения конечностей и туловища, мышечная ригидность, приводящая к скованности, дисфагия и дизартрия, аффективные вспышки, иногда психические расстройства при отсутствии признаков поражения пирамидных путей. Еще раньше К. Вестфалем (1883) и А. Штрюмпелем (1898) было описано заболевание, которое по клиническому сходству с рассеянным склерозом получило название «псевдосклероз». Эта патология характеризовалась распространенными, размашистыми, ритмичными непроизвольными движениями, повышением мышечного тонуса, амимией, дизартрией и выраженными психическими нарушениями, иногда слабоумием.

В дальнейшем оказалось, что прогрессивная лентикулярная дегенерация и псевдосклероз являются разными формами одного и того же заболевания, которое H.C. Hall (1921) назвал гепатолентикулярной дегенерацией. Однако изменения головного мозга при этом никогда не ограничиваются лентикулярными ядрами и нередко бывают даже сильнее выражены в других отделах мозга. Поэтому известный невропатолог Н.В. Коновалов в 1960 г. предложил назвать данное заболевание «гепатоцеребральная дистрофия». Он значительно расширил представления о патофизиологии, патогенезе и клинике этой болезни и выделил новые ее формы.

Встречаемость ГЦД в популяции составляет в среднем три случая на 100 тыс. человек населения. Распространенность является более высокой среди народностей, в которых встречаются близкородственные браки. Чаще болеют мужчины, средний возраст дебюта заболевания – 11-25 лет. Факторами, играющими важную роль в проявлении этой патологии, являются экзогенные воздействия, поражающие печень, – интоксикация и инфекция.

Ген болезни Вильсона – Коновалова (ATP7B) кодирует Р-тип АТФазы, которая способствует транспорту меди из крови в желчь и включению ее в состав церулоплазмина [4]. В 10% случаев мутация вышеупомянутого гена не обнаруживается [5].

Несмотря на то что описано почти 300 мутаций ATP7B, в большинстве популяций болезнь Вильсона – Коновалова возникает в результате небольшого количества мутаций, специфичных для этих популяций. Например, в популяциях западных стран мутация H1069Q (замена гистидина на глутамин в позиции 1069 белка) присутствует в 37-63% случаев заболевания, в то время как в Китае эта мутация очень редкая, а R778L (замена аргинина на лейцин в позиции 778) встречается чаще. Относительно мало известно о влиянии мутаций на течение заболевания, хотя по данным некоторых исследований мутация H1069Q предполагает более позднее начало неврологических проявлений [4, 6].

Следует отметить тот факт, что нормальные вариации гена PRNP могут изменить течение болезни, увеличивая возраст, в котором впервые проявляется заболевание, и обусловливая определенные типы симптомов, которые развиваются. Этот ген кодирует прионный белок, который активен в тканях головного мозга и других органов, а также, как полагают, участвует в транспорте меди [7].

Заболевание Вильсона – Коновалова характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, т.е. больной ребенок наследует дефектный ген от обоих родителей (рис.). У родителей-гетерозигот (носители одного мутантного гена) вероятность рождения больного ребенка составляет 25%. У самих гетерозигот могут возникать слабовыраженные нарушения метаболизма меди [8].

P. Steindl et al. [13] отмечают, что до разработки различных современных методов лечения успешные беременности у пациенток с болезнью Вильсона – Коновалова были редкостью из-за нарушенной фертильности. Согласно мнению С.И. Козловой, Н.П. Бочкова [1, 14], при своевременной диагностике и адекватном лечении беременность может наступить.

Медь всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта. Транспортный белок copper membrane transporter 1 (CMT1) на мембранах энтероцитов перемещает медь внутрь клеток. Часть меди связывается с металлотионеином, а другая – перемещается в аппарат Гольджи посредством транспортного белка antioxidant protein 1 (ATOX1). В аппарате Гольджи в ответ на повышение концентрации меди фермент copper-transporting ATPase 1 (ATP7A) высвобождает этот элемент через воротную вену в печень. В гепатоцитах белок ATP7B связывает медь с церулоплазмином и высвобождает его в кровь, а также удаляет избыток меди с выделяющейся желчью. При болезни Вильсона – Коновалова нарушены обе функции ATP7B. Медь накапливается в печени, церулоплазмин продолжает выделяться, но с недостатком меди (апоцерулоплазмин), и быстро разрушается в кровотоке [6].

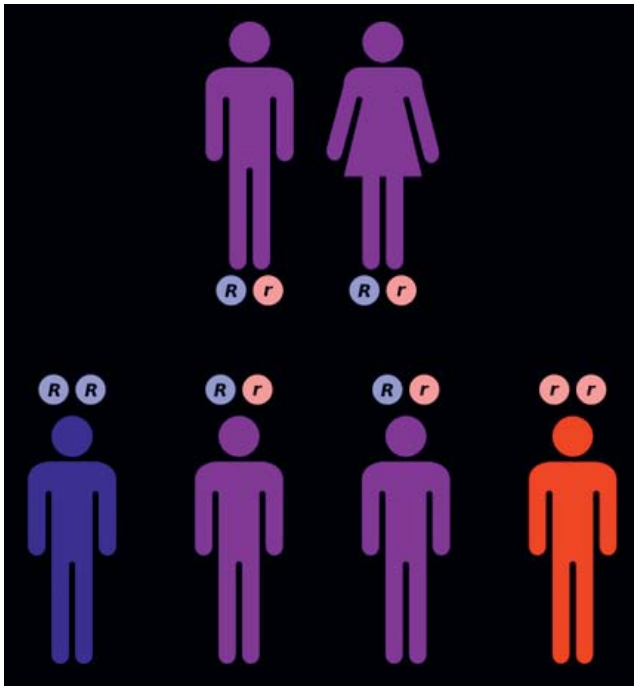


Рисунок. Аутосомно-рецессивный тип наследования болезни Вильсона – Коновалова

Ранее считалось, что причина ГЦД заключается в дефиците синтеза или качественном изменении синтезируемого в печени церулоплазмина, являющегося основным медьтранспортирующим белком (Авцын А.П. и соавт. [15]). В 2003 г. исследователями P. Ferenci et al. [16] было доказано замедление процесса встраивания меди в церулоплазмин. Впоследствии этот феномен стали использовать в качестве патогномоничного признака при дифференциальной диагностике ГЦД с заболеваниями печени «невильсоновской» этиологии, которые сопровождаются повышенным содержанием меди в сыворотке крови и ткани печени. С открытием гена ATP7B выяснилось, что в патогенезе ГЦД ведущая роль принадлежит нарушению баланса между поступлением и экскрецией меди [17].

Т.В. Нилова и соавт. [8] установили, что у пациенток с ГЦД оказывается генетически репрессированным естественный путь элиминации меди с желчью. При этом наблюдается нарушение баланса между поступлением, распределением и экскрецией меди с избыточным накоплением

микроэлемента во всех висцеральных органах и мозге до токсической концентрации. Таким образом, токсическое действие меди сопутствует всей жизни пациента [10].

Кроме того, в ряде работ [15, 16] было доказано, что существенным фактором нарушения гомеостаза меди при ГЦД являются конкурирующие взаимоотношения микроэлемента с другими металлами, в частности с цинком. Вследствие наличия у цинка сходных с медью электронных оболочек проявляются их антагонистические свойства в биохимических процессах. Наиболее вероятно, что механизм дефицита цинка связан с конкуренцией микроэлементов на уровне энтероцитов тонкой кишки при проникновении через клеточные мембраны.

В основе неврологических и психических проявлений заболевания лежит поражение подкорковых узлов, коры, гипоталамуса, мозжечка, серых образований ствола мозга с формированием кист и сморщиванием структур, что нашло отражение в названии болезни – «гепатоцеребральная дистрофия», предложенным Н.В. Коноваловым (1960). Помимо токсического влияния меди на сосуды, глию, нейроны, в последние годы в патогенезе церебральных нарушений определенную роль отводят состоянию нейроспецифических антигенов центральной нервной системы и аутоантител к ним. Эти аутоантитела, содержание которых в крови больных ГЦД повышено, в условиях повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера могут активно проникать в ткань мозга, способствуя дальнейшему прогрессированию заболевания [11].

Гепатолентикулярная дегенерация

Заболевание проявляется в возрасте от 6 до 50 лет, но наиболее часто – в школьном возрасте. Первыми симптомами могут быть гепатоспленомегалия, признаки нарушения функции печени, центральной нервной системы, иногда почек, тромбоцитопения, лейкопения, анемия. Поражение печени протекает в виде подострого гепатита с желтухой, рвотой, диспепсией; на поздних стадиях развивается цирроз и портальная гипертензия. Неврологические изменения включают дисфагию, дизартрию, слюнотечение, псевдобульбарные симптомы, нарастающую мышечную ригидность, гиперкинезы, интенционный тремор. Отмечаются снижение интеллекта, изменение поведения. Патогномоничный симптом – пигментное зелено-бурое кольцо на радужке (кольцо Кайзера – Флейшера). Возможно изменение функций почечных клубочков и канальцев. При биохимическом исследовании определяется гипоцерулоплазминемия (ниже 20 мг/дл), гипоальбуминемия, резкая гипераминацидурия, повышен уровень меди. На аутопсии обнаруживают отложение меди в мозге, печени, почках, селезенке, роговице, радужной оболочке, хрусталике глаза. Основной биохимический дефект – дефицит церулоплазмина, обеспечивающего транспорт меди в организме, что приводит к повышению концентрации этого микроэлемента в крови.

Преходящий дефицит церулоплазмина наблюдается при синдроме нарушенного всасывания и в периоде новорожденности, а также у 10% гетерозиготных носителей патологического гена. Концентрация меди в печени повышается при атрезии желчного пузыря и билиарном циррозе (уровень церулоплазмина при этом нормальный).

Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Паркинсона, хореей Гентингтона.

М.И. Ковалев и соавт. [9] указывают, что патология печени у пациенток с ГЦД проявляется многообразием форм. При этом каких-либо специфических клинических симптомов гепатита не отмечено, несмотря на то что поражение печени представляет одно из основных соматических осложнений, возникающих в результате токсического действия меди. Также у пациенток с ГЦД описана фульминантная форма гепатита. По мнению P. Ferenci et al. (2003), из всех пациенток с остро развившейся печеночно-клеточной недостаточностью 6-12% составляют больные ГЦД [16]. Согласно выводам исследователей, первичная манифестация заболевания у молодых людей, страдающих ГЦД, проявляется признаками портальной гипертензии (асцит, отеки, варикозное расширение вен пищевода) (Nadinskaya M. [18]).

Как отмечают Z. Hlubocka et al. [19], признаки полиморфизма клинических проявлений поражения мозга, почек, печени, эндокринной, кровеносной систем обусловливают актуальность совершенствования методов и алгоритмов своевременной диагностики ГЦД для проведения целенаправленной адекватной терапии. В то же время не существует какого-либо определенного теста, который бы со 100% точностью позволял диагностировать болезнь Вильсона – Коновалова. Поэтому врач обязан тщательно оценивать данные семейного анамнеза, клинические проявления и результаты специальных лабораторных исследований.

Существенная роль в диагностике этой патологии отводится современным методам визуализации (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография) (Berman D. et al. [20]). Высокоинформативным в диагностике ГЦД является наличие гипоэхогенных участков в паренхиме печени и селезенки при эхографическом исследовании.

Лечение

Согласно мнению J. Du et al. [21], существующие в настоящее время немногочисленные сведения позволяют предположить, что применяемые при ГЦД лекарственные препараты имеют примерно одинаковую эффективность. Однако их назначение во время беременности является предметом дискуссии в связи с возможной тератогенностью.

ISSN 2311-5335

H. Hayashi et al. [22] считают, что доза пеницилламина 500 мг/сут является практически безвредной для плода и достаточно эффективной для лечения ГЦД. При этом автор отмечает, что доза препарата должна определяться индивидуально и, кроме того, зависит от степени выраженности интоксикации медью.

Следует отметить, что состояние репродуктивной системы у пациенток с болезнью Вильсона – Коновалова изучено недостаточно. Так, известно, что нарушения репродуктивной функции у женщин с этой патологией проявляются, как правило, бесплодием (расстройства менструального цикла) либо повторными выкидышами, начиная с ранних сроков до 11-12 нед беременности [23].

Доказано, что медь является микроэлементом, необходимым для синтеза эстрогенов, секреции простагландинов в эндометрии. Дефицит меди может вызвать у девушек задержку полового развития, а у женщин – бесплодие и нарушение сексуальной функции (снижение либидо, отсутствие оргазма). Согласно результатам исследований, у пациенток детородного возраста с ГЦД, не получающих адекватную терапию, нарушается репродуктивная функция. Часто отмечается аменорея, олигоменорея, опсоменорея, самопроизвольные аборты [24, 25]. По мнению I. Sternlieb [26], значительное снижение фертильности при данной патологии обусловлено колебанием уровня гормонов, что приводит к аменорее. В то же время C. Langner, H. Denk [10] считают, что нарушение репродуктивной функции при данном заболевании связано в первую очередь с печеночной недостаточностью и токсичностью меди. При отсутствии лечения медь, не связанная церулоплазмином, проникает из плазмы в ткани, нарушая функцию яичников посредством снижения ароматазной активности [27]. В основе этих нарушений – токсическое влияние меди на яичники [9]. Ряд ученых считает, что выкидыши могут быть следствием интоксикации организма, обусловленной токсическим действием меди, в частности повышения содержания этого микроэлемента в матке [13]. При этом результаты исследований свидетельствуют, что у пациенток, которые получают надлежащее лечение, возможен благоприятный исход беременности [9, 28].

На данный период времени исследователи считают, что беременность при болезни Вильсона – Коновалова не противопоказана при отсутствии печеночно-клеточной недостаточности и тяжелой портальной гипертензии.

V. Berghella et al. [29] указывают на необходимость обязательного продолжения медьэлиминирующей терапии во время беременности, так как существует риск развития печеночно-клеточной недостаточности. В частности, описан случай фетоплацентарной дисфункции со смертельным исходом у беременной с ГЦД при прекращении терапии.

Однако необходимо отметить, что исследования по изучению влияния болезни Вильсона – Коновалова на течение беременности до настоящего времени ограничены относительно небольшим количеством наблюдений. У нелеченных женщин с ГЦД специалисты обнаружили высокую частоту повторных спонтанных абортов по сравнению с теми, кому проводилась специфическая терапия [30]. После публикации первых сообщений об эффективности D-пеницилламина препарат стали применять у беременных с болезнью Вильсона – Коновалова [22, 30]. Авторами установлено, что данный препарат в дозе 500 мг/сут практически безопасен для плода и в то же время эффективен для лечения этого заболевания.

I.H. Scheinberg et al. [31] сообщили о благополучных исходах 20 беременностей у пациенток с подтвержденной ГЦД. Авторы резюмировали, что при проведении соответствующей терапии беременность и роды у женщин с болезнью Вильсона – Коновалова являются безопасными и успешными.

В национальном центре по изучению болезни Вильсона – Коновалова (National Center for the Study of Wilson's Disease, США) содержатся сведения о 43 пациентках (71 беременность), пролеченных D-пеницилламином, и о 4 женщинах, принимавших триентин [32]. Соблюдение режима приема D-пеницилламина или триентина в дозе 0,75-1 г/сут в течение первых двух триместров с последующим снижением дозы препаратов до 0,5 г/сут позволяет адекватно вести беременность. Прерывание приема или нарушение терапии сопровождается высоким риском развития гемолиза, печеночной недостаточности и летального исхода.

Представляют интерес результаты исследования B. Tarnacka et al. [33], в котором оценивали репродуктивную функцию у женщин с болезнью Вильсона – Коновалова при лечении D-пеницилламином или сульфатом цинка и без терапии. Результаты показали, что наиболее частой патологией были спонтанные аборты, отмеченные в 26% случаев.

Ряд исследователей [31-33] считает, что доза препаратов солей цинка должна сохраняться неизменной в течение всего периода беременности. Доза хелаторов (D-пеницилламина и триентина) должна быть минимизирована, особенно в последнем триместре, для того чтобы обеспечить лучшее заживление раны, если потребуется проведение кесарева сечения. Главной проблемой в ведении беременности у таких пациенток является продолжение целенаправленной медьэлиминирующей терапии. Тератогенность D-пеницилламина доказана как у животных, так и у человека [28, 29]. В своей работе B. Furman et al. [28] сообщают о наличии хромосомных аберраций у ребенка, рожденного женщиной с болезнью Вильсона – Коновалова, которая принимала триентин во время беременности.

Согласно результатам исследований G. Brewer et al. [34], у 19 пациенток с болезнью Вильсона – Коновалова, принимавших препараты солей цинка, 26 беременностей в 24 случаях закончились рождением живых детей. Авторы указывают, что у одного ребенка был диагностирован порок сердца, еще у одного – микроцефалия. Другие исследователи [31] сообщают о рождении здоровых детей при лечении женщин с ГЦД во время беременности препаратами цинка.

При этом все ученые сходятся во мнении о том, что у пациенток с ГЦД лечение должно продолжаться в течение всего срока беременности. Прерывание терапии в этот период вызывает развитие острой печеночной недостаточности [28-30].

Согласно мнению специалистов, оптимальный вариант ведения родов определяется физикальным статусом пациентки [32, 35, 36]. При отсутствии симптомов болезни могут быть рекомендованы роды через естественные родовые пути, кесарево сечение – при неотложных состояниях или клинически выраженной патологии. Полагают, что накопление меди в матке может способствовать развитию отслойки плаценты.

В целом, как указывают М.И. Ковалев и соавт. [9], собранные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что применение хелаторов и солей цинка ассоциируется с положительным исходом беременности для матери и плода. Кроме того, такая терапия способствует снижению частоты негативных последствий родов для детей пролеченных пациенток. Предполагают, что это обусловлено тем, что плод «забирает» часть меди из кровеносного русла матери, а также повышением уровня церулоплазмина во время беременности. Однако прерывание специфической терапии D-пеницилламином может привести к опасному для жизни пациентки обострению [37]. В литературе имеется очень мало публикаций в отношении применения цинка при беременности. Существует мнение, что этот препарат безвреден и эффективен при лечении беременных [38].

Ряд исследователей [36, 37] считает, что пациенткам, получающим D-пеницилламин, не следует кормить младенца грудью, так как препарат выводится с молоком матери и может привести к различным заболеваниям у ребенка. Согласно выводам F. Farinati et al. [38], практически отсутствуют данные о содержании триентина и цинка в молоке матерей, получавших эти препараты по поводу ГЦД. Кроме того, не было обнаружено отрицательных эффектов в отношении детей при приеме матерями препаратов, даже в тех случаях, когда они определялись в молоке.

Выбор медьэлиминирующего препарата основывается на его потенциальной тератогенности. G. Brewer et al. [34] предполагают, что D-пеницилламин вызывает аномалии развития соединительной ткани, в связи с чем во время беременности рекомендуют применять препараты цинка как более безопасные. В то же время результаты исследований по влиянию D-пеницилламина на плод разноречивы. K. Hlinstok et al. [39] считают безопасным лечение D-пеницилламином и триентином во время беременности.

A. Hanukoglu, T. Young et al. [40, 41] в общей сложности проанализировали исходы 153 беременностей у пациенток, которым назначали D-пеницилламин. Так, всего родилось 144 здоровых ребенка, проведено четыре аборта по медицинским показаниям, отмечено три выкидыша, по одному случаю рождения ребенка с маннозидозом и расщеплением верхней губы и нёба и два – с обратимой cutis laxa. Авторы пришли к выводу, что беременные и плод хорошо переносят беременность при соблюдении режима приема медьэлиминирующих препаратов. В I и II триместрах беременности рекомендован прием D-пеницилламина или триентина в суточной дозе 750 мг или 1 г, а в III – доза должна быть снижена до 500 мг. Прерывание терапии опасно вследствие возможного развития печеночно-клеточной недостаточности и материнской смертности. Результаты, полученные авторами в данном исследовании, не подтверждают тератогенность этих препаратов. Также при приеме D-пеницилламина кормящими матерями негативного воздействия на детей не отмечено. Исследователи [40, 41] считают, что исход беременности в большей степени зависит от выполнения врачебных предписаний по приему препаратов, чем от их выбора. Аналогичное мнение высказывают и F. Cunningham et al. [12].

Таким образом, проведенный анализ научных публикаций показал, что сведения о состоянии женской репродуктивной системы при болезни Вильсона – Коновалова не многочисленны. В литературе имеются единичные сообщения об особенностях течения беременности и родов у таких пациенток. Несмотря на наличие таких осложнений ГЦД, как гемолитические кризы, дисменорея, поражение почек, зачастую это заболевание диагностируется несвоевременно, что обусловливает недостаточную эффективность поздно начатого лечения. Тем не менее по сравнению с другими множественными наследственными заболеваниями при болезни Вильсона – Коновалова возможно полное клиническое выздоровление.

Поэтому своевременно начатая этиопатогенетическая целенаправленная терапия значительно улучшает качество жизни и прогноз заболеваний у пациенток. При этом женщины с ГЦД удовлетворительно переносят беременность. Следовательно, все вышеприведенные результаты исследований подтверждают актуальность данной проблемы, дают представление об основных направлениях диспансерного наблюдения и ведения беременных с болезнью Вильсона – Коновалова.

ISSN 2311-5335

Список использованной литературы

1. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996. – С. 69.
2. Gow P.J., Smallwood R.A., Angus P.W. et al. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. Gut. 2000; 46(3): 415-9.
3. Баранов А.А., Каганов Б., Багаева М. Болезнь Вильсона // Медицинская газета. – 2004. – № 77: 1080.
4. Ala A., Walker A.P, Ashkan K. et al. (2007). Wilson's disease. Lancet 369 (9559): 397-408. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60196-2. PMID 17276780.
5. Merle U., Schaefer M., Ferenci .P, Stremmel W. (2007). «Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study». Gut 56 (1): 115-20. DOI:10.1136/gut.2005.087262. PMID 16709660.
6. De Bie P., Muller P., Wijmenga C., Klomp L.W. (November 2007). «Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes». J. Med. Genet. 44 (11): 673-88. DOI:10.1136/jmg.2007.052746. PMID 17717039.
7. Grubenbecher S., Stuve O., Hefter H., Korth C. (2006). «Prion protein gene codon 129 modulates clinical course of neurological Wilson disease». Neuroreport 17 (5): 549-52. DOI:10.1097/01.wnr.0000209006.48105.90. PMID 16543824.
8. Нилова Т.В., Сухарева Г.В., Шустова С.Г. и др. Особенности биохимических изменений сыворотки крови и состава желчных кислот в крови и желчи у больных гепатоцеребральной дистрофией: тезисы докладов X Российского национального конгресса [Человек и лекарство]. – М., 2003. – С. 73.
9. Ковалев М.И., Ардзинба К.Б., Полещук В.В. Состояние женской репродуктивной системы при болезни Вильсона – Коновалова //Акуш. и гинек. – 2014. – № 5. – С. 9-14.
10. Langner C., Denk H. Wilson disease. Virchows Arch. 2004; 445(2): 111-8.
11. Усанова М.П., Морозов С.Г., Полещук В.В., Полетаев А.Б. Аутоантитела к гепаринсвязывающим белкам головного мозга человека при гепатолентикулярной дегенерации // Нейрохимия. – 2000. – № 11. – С. 271-4.
12. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. Williams obstetrics. 23rd ed. New York, NY, USA: McGraw-Hill Medical; 2010.
13. Steindl P., Ferenci P., Dienes H.P. et al. Wilson's disease in patient presenting with liver disease: diagnostic challenge. Gastroenterology. 1997; 113(1): 212-8.
14. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
15. Авцын А.П., Жаворонкова А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 35 с.
16. Ferenci P., Caca K., Loudianos G. et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson's disease. Liver Int. 2003; 23(3): 139-42.
17. Карабанов А.В., Овчинников И.В., Илларионшкин С.Н. и др. Анализ мутаций в гене ATP7B и опыт прямой ДНК-диагностики при ГЛД // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – № 101(4). – С. 44-7.
18. Надинская М.Ю. Метаболические заболевания печени // Consilium medicum. – 2004. – С. 393-400.
19. Hlubocka Z., Marecek Z., Linhart A. et al. Cardiac involvement in Wilson disease. J. Inherit. Metab. Dis. 2002; 25(4): 269-77.
20. Berman D.H., Leventhal R.I., Gavaler J.S. et al. Clinical differentiation of fulminant Wilson hepatitis from other causes of hepatic failure. Gastroenterology. 1991; 100(4): 1129-34.
21. Du J., Gao B., Li L., Li W., Lu G. Mutation screening and prenatal diagnosis of Wilson's disease by denature high performance liquid chromatography. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2008; 25(5): 527-30.
22. Hayashi H., Suzuki R., Wakusawa S. Wilson's disease and its pharmacological treatment. Yakugaku Zasshi. 2004; 124: 711-24.
23. Everson G.T. Liver problems in pregnancy. Pt 2. Managing pre-existing and pregnancy-induced liver disease. Medscape Womens Health. 1998; 3 (2): 2.
24. Haimov-Kochman R., Ackerman Z., Anteby E.Y. The contraceptive choice for a Wilson's disease patient with chronic liver disease. Contraception. 1997; 56(4): 241-4.
25. Asimuakopoulos G. Pregnancy and liver disease. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2006; 110(2): 326-33.
26. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. Hepatology. 2000; 31: 531-2.
27. Kaushanksy A., Frydman M., Kaufman H., Homburg R. Endocrine studies of the ovulatory disturbances in Wilson's disease. Fertil. Steril. 1987; 47: 270-3.
28. Furman B., Bashiri A., Wiznitzer A. et al. Wilson's disease in pregnancy: five successful consecutive pregnancies of the same woman. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001; 96(2): 232-4.
29. Berghella V., Steele D., Spector T. et al. Successful pregnancy in a neurologically impaired woman with Wilson's disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 1997; 176(3): 712-4.
30. Sinha S., Taly A.B., Prashanth L.K. et al. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. J. Neurol. Sci. 2004; 217(1): 37-40.
31. Scheinberg I.H., Sternlieb I. Pregnancy in penicillamine treated patients with Wilson's disease. N. Engl. J. Med. 1975; 293: 1300-2.
32. Desbriere R., Roquelaure B., Sarles J., Boubli L. Pregnancy in a patient treated with trientine dihydrochloride for Wilson's disease. Presse Med. 1998; 27 (17): 806.
33. Tarnacka B., Rodo M., Cichy S., Czionkowska A. Procreation ability in Wilson's disease. Acta Neurol. Scand. 2000; 101(6): 395-8.
34. Brewer G.J., Hedera P., Kluin K.J. et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. Arch. Neurol. 2003; 60(3): 379-85.
35. Masciullo M., Modoni A., Bianchi M.L. et al. Positive outcome in a patient with Wilson's disease treated with reduced zinc dosage in pregnancy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011; 159(1): 237-8.
36. Theodoridis T.D., Zepiridis L., Athanatos D. et al. Placenta abruption in a woman with Wilson's disease: a case report. Cases Journal. 2009; 2: 8699. doi: 10.4076/1757-1626-2-8699.
37. Bunke H., Cario W.R., Schneider M. Abweichungen in der Zusammensetzung der Muttermilch bei Morbus Wilson. Kinderarztl. Prax. 1989; 57(2): 89-92.
38. Farinati F., Cardin R., D'inca R. et al. Zinc treatment prevents lipid peroxidation and increases glutathione availability in Wilson's disease. J. Lab. Clin. Med. 2003; 141(6): 372-7.
39. Hlinstok K., Borovsk M., Hlinstikov S. Pregnancy, labor and early puerperium in a patient with Wilson's disease. Ceska Gynekol. 1999; 64(3): 198-200.
40. Hanukoglu A., Curiel B., Berkowitz D. et al. Hypothyroidism and dyshormonogenesis induced by D-penicillamine in children with Wilson's disease and healthy infants born to a mother with Wilson's disease. J. Pediatr. 2008; 153(6): 864-6.
41. Young T., Downey G., Maheshwari M., Nicholl D. A cupric pregnancy-thirteenth time lucky. JRSM Short Rep. 2010: 1(6): 51.

Хвороба Вільсона – Коновалова у жінок репродуктивного віку

П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, А.О. Бондаренко, Ю.С. Погуляй, Ю.В. Авксентьєва

У статті викладено сучасні уявлення про стан жіночої репродуктивної системи при хворобі Вільсона – Коновалова. Проведено аналіз наукових публікацій стосовно перебігу вагітності і пологів у таких пацієнток. Відповідно до результатів дослідження, успішний перебіг вагітності більшою мірою залежить від своєчасно призначеної і безперервної етіотропної терапії, що значно покращує якість життя та прогноз хвороби. Таке лікування сприяє тому, що жінки з гепатоцеребральною дистрофією задовільно переносять вагітність.

Ключові слова: хвороба Вільсона – Коновалова, жіноча репродуктивна система, D-пеніциламін, вагітність.

Wilson and Konovalov's disease in women of the reproductive age

P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, A.A. Bondarenko, Y.S. Pogulyay, Y.V. Avksentyeva

The article presents the modern idea of the state of the female reproductive system in Wilson's disease. The analysis of scientific publications about pregnancy and delivery in these patients conducted. According to research the successful course of pregnancy is largely dependent on the timely initiated and continuously pursued causal treatment that significantly improves the quality of life and prognosis of the disease. This therapy helps to ensure that women with hepatocerebral dystrophy satisfactorily tolerate pregnancy.

Keywords: Wilson and Konovalov's disease, woman's reproductive system, D-penicillaminum, pregnancy.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

iMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

14–16 жовтня 2014 року

Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:
- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:

Співорганізатори:

Генеральний партнер: TOSHIBA

Соціальний партнер:

Міжнародні партнери:

Партнери:

MEDRadiology
MEDLab
MEDTech
MEDSolutions
MEDRehab&Physio
MEDCleanTech
MEDInnovation
MEDEsthetics
MEDICAEXPO
МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
PHARMAEXPO
МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

400 компаній учасниць з 20 країн | 16 000 фахівців | 50 науково-практичних заходів | 600 українських та зарубіжних доповідачів - експертів

III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС*

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

* Конгрес внесено до «Реєстру Стабі», конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуть в 2014 році, сконфіскованої МОЗ України та НАМН України

У рамках Конгресу відбудуться понад 50 заходів, серед яких:**

Науково-практична конференція **«Сучасні методи діагностики та лікування в урології»**

Організатори: *ДУ «Інститут урології НАМН України», Асоціація урологів України*

ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ПЕРЕДБАЧЕНА ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

** У програмі можливі фотовиїзди та зміни

Healthcare Travel Expo

Одночасно з Форумом відбудеться

III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS

Міжнародні інформаційні партнери: labor&more, medicalsports network, Trade+Winds, Trade Centers, Medical Device ASIA

Генеральний стратегічний партнер:

Генеральний інформаційний партнер: ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Генеральний інтернет-партнер: ZDOROV-INFO

Офіційні інформаційні партнери: Здоров'я України, ЧАСОПИС, Kyplyn

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 med@imt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

Ошиблась ли природа, создав прогестерон?*

В марте этого года в Днепропетровске прошла научно-практическая конференция с международным участием «Репродуктивное здоровье женщины».

Открыл конференцию д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармакоэкономики, проректор по научной и лечебной работе Днепропетровской медицинской академии В.И. Мамчур. Виталий Иосифович начал свое выступление с напоминания определений двух наук о лекарствах, равноценных по значимости в современной медицине.

Фармация (фармацевтика) – наука о распознавании и изготовлении лекарств (Толковый словарь В. Даля, 1880).

Фармакология – часть врачебной науки о действии и употреблении лекарств, снадобий (Толковый словарь В. Даля, 1880). Фармакология изучает не только действие лекарства, но и взаимодействие его с организмом.

Эти науки очень тесно взаимосвязаны и являются, по сути, неотъемлемыми частями процесса познания сути врачевания: «Фармация без фармакологии слепа, а фармакология без фармации мертва» (Громов Л.А., 2011).

Согласно опросу врачей, существуют различные критерии назначения того или иного препарата, которые определяются рядом объективных или субъективных причин: «что есть в отделении», «хорошо известный препарат», «рассказали коллеги» – а 12% врачей просто не могут объяснить причину назначения того или иного препарата.

Так чем же руководствоваться при выборе терапии? Есть ли критерии, особенно если это препараты, применяемые во время беременности?

Примером для дискуссии стал вопрос сходства и различия биоидентичного прогестерона и синтетических гестагенов в качестве альтернативы во время беременности.

Профессор остановился на ряде спорных вопросов, которые возникают в последнее время в отношении прогестерона, начав со следующей ремарки: «Нам говорят, что прогестерон не всасывается вагинально и что более эффективны пероральные формы гестагенов при бесплодии и сохранении беременности».

Сложно оценить значимость каждой беременности для любой женщины, желающей ее сохранить, однако несложно представить желание женщины забеременеть и сохранить беременность, если она решилась на процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или на другие методы вспомогательных репродуктивных технологий. Не менее заинтересованы в этой беременности и репродуктологи, чей труд полностью посвящен поиску и использованию самых эффективных и прогрессивных методов лечения бесплодия, чтобы дать возможность своим пациентам обрести счастье материнства или отцовства. **Назначения репродуктологов продиктованы последними международными руководствами, в которые входят препараты с наиболее высокими показателями эффективности и безопасности.**

Учитывая высокую медикаментозную нагрузку на организм женщины в циклах ЭКО, одним из важных критериев является безопасность для матери и ее будущего ребенка. Все усилия репродуктологов направлены на использование каждого шанса женщины стать матерью, возможно, последнего в ее жизни.

В.И. Мамчур предложил обратиться к экспертам по бесплодию и сохранению беременности, узнать мнение специалистов, посвятивших этому вопросу всю свою медицинскую деятельность: к результатам международного опроса репродуктологов, который проводился на протяжении двух лет по всему миру и был опубликован в 2014 г. В опросе приняли участие специалисты с пяти континентов, 82 клиник, в которых было проведено в общей сложности 284 600 циклов. Одним из заданных вопросов был следующий: «Какие препараты вы используете для поддержки лютеиновой фазы?»

*Статья впервые опубликована в журнале «Репродуктивная эндокринология», 2014, № 2 (16), с. 20-23.

Что же ответили репродуктологи? Какие наиболее эффективные препараты, согласно последним международным стандартам, используют они в своей практике при бесплодии и пролонгировании беременности у женщин с ЭКО и другими репродуктивными технологиями? Вы можете убедиться, что **более 90% репродуктологов назначали вагинальные формы прогестерона, среди которых лидирующим препаратом во всем мире является Утрожестан[1].**

Почему же репродуктологи назначают препарат, который якобы не всасывается вагинально? И кому больше доверять: международным специалистам высокого уровня, руководствующимся международными стандартами, или... ?

Еще один дискуссионный вопрос: «Доза прогестерона в 100 мг в 10 раз выше, чем доза дидрогестерона, и в 10 раз выше лекарственная нагрузка на печень». По этому поводу В.И. Мамчур сказал следующее: «Уважаемые коллеги, мы все не химики, но имея высшее медицинское образование, смогли бы вы сказать, что 100 мл воды будет более токсично для печени, чем 10 мл перекиси водорода (отличие в формуле ведь несущественное)? Или 100 мл этилового спирта по сравнению с 10 мл метилового?

При этом следует еще раз подчеркнуть то, что все врачи прекрасно знают: **при пероральном приеме препаратов всегда будет первичное прохождение лекарства через печень.** Это основы физиологии, известные каждому специалисту. **Гормон, введенный перорально, будет проходить первичный пассаж через печень в отличие от вагинального пути введения.**

Второй момент: некорректно сравнивать дозы различных химических веществ, способы их введения, поскольку это разные средства, биоэквивалентные и сопоставимые по гестагенным эффектам. В таблице профессора А. Шиндлера приведены дозировки всех гестагенов по способности подавлять овуляцию.

Таблица. Подавление овуляции прогестинами*

Прогестин	Суточная доза для подавления овуляции, мг
Прогестерон	300
Дидрогестерон	30
Медрогестон	10
Медроксипрогестерона ацетат	10
Хлормадинона ацетат	1,5-2,0
Ципротерона ацетат	1
Норэтистерон	0,5
Норэтистерона ацетат	0,5
Линестренол	2,0
Этинодиол	2,0
Левоноргестрел	0,05
Дезогестрел	0,06
Гестоден	0,03
Норгестимат	0,2
Диеногест	1,0
Дроспиренон	2,0
Промегестон	0,5
Номегестрола ацетат	5,0

*Schindler A.E. et al., Maturitas, 2003, № 61, 171-180.

Еще одна ремарка: «Говорят, что в отличие от прогестерона дидрогестерон не подавляет овуляцию»...

Из таблицы видно, что все гестагены способны подавлять овуляцию. Помимо этого, при введении в поисковую систему словосочетания dydrogesterone contraceptive открывается ссылка на исследование, в выводах которого указано, что данный гестаген может использоваться в качестве орального контрацептива.

Факт подавления дидрогестероном овуляции не вызывает сомнений. Тогда, анализируя данные таблицы, можно было бы сказать, что для подавления овуляции необходима в 10 раз меньшая доза дидрогестерона, чем прогестерона.

Мы только что разобрались, что все прогестины способны подавлять овуляцию, соответственно данное правило должно распространяться и на другие гестагены, назначаемые во время беременности, а не только на прогестерон.

Следующая ремарка: «Говорят, что в отличие от дидрогестерона прогестерон, вводимый извне, способен подавлять выработку собственного прогестерона. Причина – обратная отрицательная связь с фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим (ЛГ) гормонами». Однако есть законы физиологии, согласно которым во время

[1]Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-based survey. Reprod Bio med Online. 2014 Mar; 28(3): 330-5.

ISSN 2311-5335

беременности работают иные механизмы регулирования синтеза прогестерона[2]. Классические петли обратной связи регуляции продукции ФСГ и ЛГ аденогипофизом, связанные с колебаниями уровня половых стероидов в крови, в период беременности не работают. После имплантации гормональным стимулятором функции желтого тела становится человеческий хорионический гонадотропин трофобласта, а затем плацента.

Концентрация прогестерона в плазме материнской крови прогрессивно повышается в течение всей беременности, и его продукция не зависит от факторов, которые обычно регулируют стероидные синтез и секрецию в менструальном цикле.

Если бы во время беременности работал принцип обратной отрицательной связи в отношении прогестерона, повышение его уровня до 39-й недели было бы невозможно.

Отдельным пунктом хочется остановиться на «ненужных метаболитах» прогестерона. Кто может сказать, что есть что-то лишнее в гормоне, который создала природа для сохранения беременности?

Все метаболиты важны для физиологического течения беременности и выполняют необходимые функции для ее пролонгирования, особенно важны токолитический и нейропротекторный эффекты.

Профессор привел несколько фактов: в этом году заканчивается крупное международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по влиянию прогестерона на пациентов с черепно-мозговой травмой, так как десятки исследований показали способность прогестерона повышать выживаемость людей после травм мозга за счет его нейропротекторного действия.

Токолитический эффект прогестерона на поздних сроках беременности стал одним из самых частых вопросов в докладах на международных конгрессах. Метаанализ Роберто Ромеро 2012 г. показал, что назначение вагинальных форм прогестерона у женщин из групп риска снижает частоту наступления преждевременных родов и общий показатель неонатальной смертности (уровень доказательности 1а).

По гестагенам таких данных нет – разве это не весомый аргумент в пользу назначения естественного прогестерона, который является выбором репродуктологов на протяжении многих лет во всем мире? **Назначение Утрожестана на этапе прегравидарной подготовки, на ранних сроках гестации и возможность его использования на поздних сроках позволяет соблюдать принцип преемственности терапии естественным гормоном беременности.**

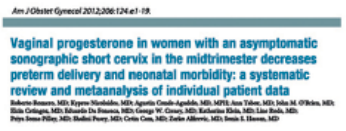
В.И. Мамчур отметил, что в инструкции к лекарственным средствам всегда указана молекула (международное непатентованное название), в инструкциях прогестеронов – молекула «прогестерон», в инструкциях синтетических гестагенов – название той молекулы, которая является действующим веществом в этом препарате, которое может быть производным, но не идентичным прогестерону.

То, что мы знаем сегодня о беременности, – лишь верхушка айсберга, чья подводная часть в десятки раз больше, и стоит ли рисковать, имея в распоряжении возможность терапии биоидентичным прогестероном? Имеем ли мы право осуждать природу и говорить, что она ошиблась, синтезировав прогестерон, а не другую молекулу?

[2]Д. Гарднер, Д. Шобек. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 / Пер. с англ. – М.: БИНОМ. – 2010. – 464 с.

Roberto Romero USA | Kypros Nicolaides United Kingdom | prof. Sonia S. Hassan USA

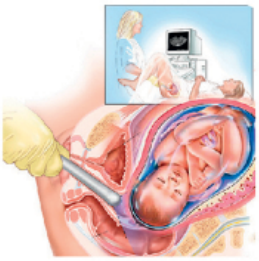
Назначение Утрожестана у женщин с бессимптомным укорочением шейки матки может снизить частоту преждевременных родов



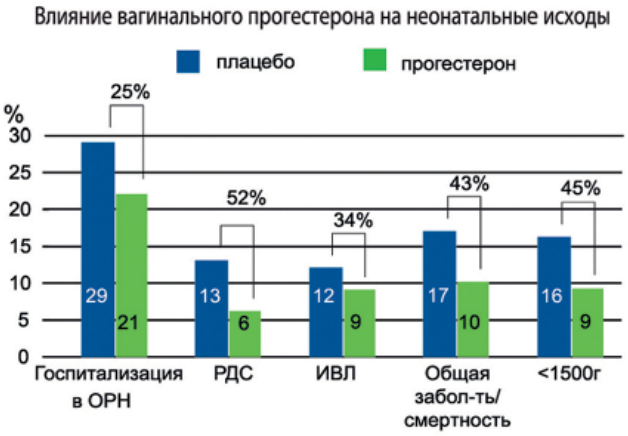
Am J Obstet Gynecol 2012;206:124.e1-19.

Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data

Влияние вагинального прогестерона на показатель преждевременных родов



короткая шейка матки по данным УЗИ + **прогестерон вагинально** → **сокращение ПР на 42-50% в сроке менее 33 недель**



Сокращение суммарного показателя неонатальной заболеваемости и смертности на 43%

Чи помилилася природа, створивши прогестерон?

У даній статті викладено представлену на конференції (березень 2014 р., Дніпропетровськ) доповідь д.мед.н., професора, завідувача кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармакоекономіки, проректора з наукової та лікувальної роботи В.Й. Мамчура, присвячену застосуванню прогестерону під час вагітності з позицій світової клінічної практики.

Згідно з міжнародним опитуванням репродуктологів, при безплідді та пролонгації вагітності у жінок з екстракорпоральним заплідненням понад 90% репродуктологів призначають вагінальні форми прогестерону, серед яких основним препаратом у всьому світі є Утрожестан. Метааналіз Роберто Ромеро 2012 р. показав, що призначення вагінальних форм прогестерону знижує і частоту настання передчасних пологів у жінок груп ризику, і загальний показник неонатальної смертності.

Доповідачем зроблено висновок, що призначення Утрожестану на етапі прегравідарної підготовки, на ранніх строках вагітності і можливість його використання на пізніх дає можливість дотримуватися принципу наступності терапії природним гормоном вагітності.

Ключові слова: передчасні пологи, прогестерон, токолітична терапія, Утрожестан.

If nature mistaken, creating progesterone?

This article describes a report presented at the conference (March 27, Dnepropetrovsk) by MD, Professor, Head of the Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics Department, Prorector on scientific and clinical work V.I. Mamchur about the progesterone use during pregnancy from the standpoint of the world clinical practice.

According to an international survey of reproductologists, more than 90% reproductologists prescribe vaginal form of progesterone for infertility and prolongation of pregnancy in women with extracorporeal fertilization, including the leading drug in the world as an Utrozhestan. Roberto Romero in meta-analysis in 2012 showed that the vaginal progesterone reduces the rate of preterm labor in women at risk group and reduce the overall neonatal mortality rate.

Professor concluded that the Utrozhestan use at the pregravid preparation, early pregnancy and the possibility of its use in the later stages of pregnancy allows observing the principle of continuity of therapy by the natural hormone of pregnancy.

Keywords: premature birth, progesterone, tocolytic therapy, Utrozhestan.

ISSN 2311-5335

Антибактериальная профилактика при малоинвазивных операциях в амбулаторной гинекологии

М.В. Майоров, С.И. Жученко, Е.А. Жуперкова, КУОЗ «Харьковская городская поликлиника № 5»; О.Л. Черняк, к.мед.н., кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Рассмотрены вопросы антибактериальной профилактики при малоинвазивных операциях в практике амбулаторной гинекологии. Применение современного комбинированного антибактериального препарата Ципролет А (ципрофлоксацин 500 мг и тинидазол 600 мг) позволяет значительно уменьшить количество послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: антибактериальная профилактика, малоинвазивные операции в гинекологии, Ципролет А.

В практической деятельности врача акушера-гинеколога нередко возникают показания к проведению различных оперативных вмешательств. Часть из них являются малоинвазивными и осуществляются амбулаторно: биопсия и различные электро-, радио-, лазеро-, фото-, криохирургические операции на шейке матки (эксцизия, конизация), полипэктомия, лечебно-диагностическое фракционное выскабливание цервикального канала и полости матки, вакуум-аспирация плодного яйца, введение и удаление внутриматочной спирали, гистероскопия, контрастная метросальпингография и др.

Наиболее эффективным методом профилактики послеоперационных инфекционных осложнений является назначение антибактериальных препаратов в периоперационном периоде. Результаты метаанализа, проведенного в США на основании данных литературы, свидетельствуют о том, что рациональная антибиотикопрофилактика, например при искусственном прерывании беременности, позволяет на 50% снизить частоту таких осложнений. Экспериментальные и клинические данные, полученные в результате многоцентровых рандомизированных исследований, убедительно доказывают, что проведение антибиотикопрофилактики в хирургической практике способствует снижению частоты послеоперационных осложнений с 20-40 до 1,5-5% (Sweet R.L., Grady D., Kerlikowske K., Grimes D.A., 1996). В то же время применение антибактериальных препаратов с профилактической целью должно быть обоснованным, а показания к их назначению – дифференцированными и взвешенными.

Целью такой профилактики является создание необходимой концентрации антибиотиков в тканях до момента их возможной микробной контаминации и поддержание этого уровня в течение всего оперативного вмешательства и нескольких часов после него. Решающими для развития послеоперационного инфекционного осложнения являются первые 3 ч от момента попадания бактерий в рану. При этом неоправданным является профилактическое введение антибиотиков задолго до операции, поскольку это не обеспечивает предоперационную стерилизацию больного. В то же время риск появления резистентных микроорганизмов существенно возрастает.

Выбор антибактериального препарата должен проводиться с учетом его эффективности в отношении потенциальных экзогенных и эндогенных возбудителей бактериальных осложнений и переносимости. Фармакокинетические параметры антибиотика определяют длительность поддержания необходимой концентрации его в крови для ликвидации основных возбудителей

послеоперационных инфекционных процессов. Целью проводимой антибиотикопрофилактики является предупреждение развития двух типов инфекционных осложнений:

- раневой инфекции, обусловленной представителями грамположительной флоры кожных покровов (преимущественно золотистого и эпидермального стафилококков);
- инфекционно-воспалительных процессов с локализацией в других органах и тканях, непосредственно связанных и не связанных с местом оперативного вмешательства. В этом случае антибактериальный препарат должен быть эффективен в отношении грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов (Омельяновский В.В., Буянова С.Н., Щукина Н.А., 1999).

В настоящее время послеоперационные осложнения чаще всего обусловлены полимикробным спектром возбудителей в полости гениталий здоровых женщин с преобладанием условно-патогенной флоры (табл.). Анаэробные микроорганизмы определяются в 65-100% случаях при гнойных заболеваниях органов малого таза у женщин. К таким бактериям относятся анаэробы: *Bacteroides spp., Prevotella spp., Prevotella bivia, Peptostreptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus anaerobius, Fusobacterium, Clostridium;* факультативные бактерии: коагулазо-негативный стафилококк, *Escherichia coli, Streptococcus* (группы B), *Streptococcus* (негемолитический и фекальный). Кроме приведенных, в посевах часто определяют *Gardnerella vaginalis, Atopobium vaginae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Candida albicans* и др. Существует выраженная тенденция рассматривать данные возбудители в качестве возможных причин таких осложнений, как эндометрит, сальпингит, тубоовариальные абсцессы, абсцессы яичников, и других заболеваний тазовых органов, при которых указанные микроорганизмы выделяются существенно чаще, чем у здоровых женщин. Обычно вышеперечисленные представители микробной флоры определяются в ассоциациях с другими микроорганизмами и, по-видимому, самостоятельно не способны стать причиной развития данных гнойных осложнений. Косвенным доказательством этого служит тот факт, что включение в схему профилактики противохламидийных препаратов (при положительном тесте на хламидиоз) у таких больных не влияет на частоту послеоперационных инфекционных осложнений (Doibon M.G., 1994). Доминирующую роль в развитии гнойно-деструктивных процессов в настоящее время играют неспорообразующие (неклостридиальные) анаэробы: *Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Eubacterium spp., Peptostreptococcus spp.* и др.; удельный вес грамположительных спорообразующих палочек рода *Clostridium* не превышает 5%.

С точки зрения принципа разумной достаточности, лекарственный препарат для профилактики послеоперационных осложнений должен

Таблица. Видовой состав нормальной микрофлоры влагалища (Кира Е.Ф., 2000)

Факультативные анаэробные микроорганизмы	Анаэробные микроорганизмы
Грамположительные кокки *Staphylococcus epidermidis* *Staphylococcus aureus** *Streptococcus* группы D *Streptococcus* haemolyticus Другие виды стрептококков	**Грамположительные кокки** *Peptococcus spp.** *P. anaerobius* *P. asaccharolyticus* *Peptococcus prevotii** *Peptococcus variabilis* *Peptostreptococcus spp.** *Peptostreptococcus anaerobius*
	Грамотрицательные кокки *Veillonella spp.* *Acidominococcus fermentas*
Грамположительные палочки *Lactobacillus spp.** *Corinebacterium spp.*	**Грамположительные палочки** *Lactobacillus spp.** *Bifidobacterium spp.* *Clostridium spp.* *Eubacterium spp.* *Propionibacterium spp.*
Грамотрицательные палочки *E. coli** *Klebsiella spp.* Другие виды семейства *Enterobacteriaceae*	**Грамотрицательные палочки** *Bacteroides melaninogenicus** *Bacteroides vulgatus** *Bacteroides spp.* *Fusobacterium nucleatum** *Fusobacterium spp.* (группа *Sphaerophorus)** *Leptotrichia spp.* *Campylobacter spp.* («анаэробные вибрионы»)

*Микроорганизмы, имеющие наибольшее клиническое значение.

www.mazg.com.ua
ISSN 2311-5335

обладать широким спектром активности, достаточным для охвата основных возбудителей. Выбор наиболее безопасного средства для профилактических целей представляется гораздо более важным, чем для лечения, т.к. в этом случае препарат назначают почти всем больным, направляемым на оперативное лечение. Таким образом, оптимальный антибиотик, используемый для профилактики, должен отвечать следующим требованиям:

- активность в отношении основных возбудителей послеоперационных осложнений;
- оптимальное проникновение в ткани – зоны риска инфицирования;
- низкая токсичность;
- отсутствие взаимодействия со средствами, используемыми при анестезии;
- отсутствие быстрого развития резистентности патогенных микроорганизмов;
- экономическая доступность.

С учетом вышеуказанных требований, на наш взгляд, весьма перспективным и эффективным является комбинированное применение антибактериальных препаратов двух фармакологических групп: фторхинолонов и нитроимидазолов.

Во многих публикациях фторхинолоны именуются антибиотиками, что неверно. К антибактериальным препаратам относятся все природные, синтетические или полусинтетические соединения, обладающие бактерицидным или бактериостатическим действием, тогда как антибиотики – это только те соединения, которые синтезируются живыми организмами, либо их синтетические аналоги. Хинолоны вообще, а фторхинолоны в частности не имеют аналогов в природной среде, что обеспечивает их высокую активность относительно полирезистентных штаммов микроорганизмов. Также не описаны случаи формирования резистентности микроорганизмов после длительного применения этих препаратов.

Механизм действия фторхинолонов заключается в ингибировании ДНК-гиразы с последующим блокированием репликации ДНК и синтеза белка микроорганизма, что обеспечивает быстрое бактерицидное действие препаратов. Резистентность к фторхинолонам возникает очень редко, лишь вследствие хромосомных мутаций бактерий. Не наблюдается резистентность, обусловленная плазмидами, а также энзиматическая инактивация этих препаратов бактериями. Для фторхинолонов не характерны перекрестные реакции с другими классами антибактериальных средств. Основные этапы бактерицидного действия фторхинолонов можно представить в следующей последовательности:

1. Проникновение в клетку через внешнюю мембрану.
2. Ингибирование фермента ДНК-гиразы.
3. Формирование комплекса препарата с соединением ДНК + ДНК-гираза.
4. Нарушение биосинтеза ДНК патогена.
5. Индукция выработки белка SOS-ответа с последующим нарушением процесса деления клетки.
6. Глубокие структурные изменения в клеточной стенке, цитоплазме и нуклеоиде.
7. Гибель клетки (бактерицидный эффект).

Множество полезных свойств фторхинолов позволяет им занять ведущие позиции в арсенале современных антибактериальных средств:

- уникальный для антимикробных средств механизм действия – ингибирование фермента бактериальной клетки ДНК-гиразы;
- высокая степень антибактериальной активности;
- широкий спектр антимикробного действия, включающий грамотрицательные и грамположительные аэробные бактерии (некоторые препараты фторхинолов также активны и относительно анаэробов), микобактерии, хламидии, микоплазмы;
- невысокая частота развития резистентности к ним микроорганизмов;
- высокая биодоступность при приеме внутрь;
- хорошее проникновение в ткани и клетки макроорганизма, где создаются концентрации, близкие к сывороточным или даже их превышающие;
- длительный период полувыведения и наличие постантибиотического эффекта, что определяет удобное дозирование – 1-2 раза в сутки;
- возможность сочетанного применения с другими группами антибактериальных средств (β-лактамами, аминогликозидами, макролидами, гликопептидами, линкозамидами, нитроимидазолами);
- удовлетворительная переносимость препаратов, невысокая частота развития побочных эффектов.

Нитроимидазолы – синтетические антимикробные препараты с высокой активностью в отношении многих анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Они оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

Первым препаратом группы имидазолов был появившийся в 1959 г. гидрокси-2-этил-1-метил-2-нитро-5-имидазол (метронидазол). Впоследствии были созданы новые производные нитроимидазола: орнидазол, содержащий хлорметиловую группу; тинидазол, включающий этиловую группу; секнидазол, содержащий диметиловую группу и др.

Нитроимидазолы хорошо сочетаются с антибактериальными средствами других групп, значительно расширяя их спектр антимикробного

действия. Именно поэтому наше внимание привлек комбинированный препарат Ципролет А. Одна таблетка препарата содержит активные вещества: ципрофлоксацин 500 мг и тинидазол 600 мг.

Как ципрофлоксацин, так и тинидазол хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, быстро проникают в ткани организма, создавая высокие концентрации. Тинидазол – противопротозойное и противомикробное средство, производное имидазола – эффективен в отношении анаэробных микроорганизмов, таких как *Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Bacteroides fragilis, Peptococcus spp.* и *P. anaerobius.*

Ципрофлоксацин – противомикробное средство широкого спектра действия, производное фторхинолона, действует бактерицидно, поскольку влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, резистентным к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам и многим другим антибиотикам.

Ципрофлоксацин активен в отношении большинства аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, таких как *E. coli, Klebsiella spp., Salmonella typhi* и другие штаммы сальмонелл, *Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Yersinia enterocolitica, Pseudomonas aeruginosa, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Moraxella catarrhalis, Vibrio cholerae, B. fragilis, S. aureus* (включая метициллинустойчивые штаммы), *S. epidermidis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Legionella spp.* и *Mycobacterium tuberculosis.*

Ципролет А принимают внутрь после еды, запивая достаточным количеством воды, не разламывая и не размельчая таблетку. Рекомендуемая доза для профилактических целей – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3-5 сут. Целесообразно начинать прием препарата в день оперативного вмешательства: первую таблетку необходимо выпить за 2-3 ч до операции. Побочные действия при приеме препарата (снижение аппетита, сухость и металлический привкус во рту, тошнота, метеоризм, диарея, головная боль, головокружение, кожный зуд и др.) при кратковременном приеме встречаются весьма редко.

Противопоказания к приему прапарата – повышенная чувствительность к его активным компонентам (в т.ч. и к другим производным фторхинолона или имидазола), заболевания крови (в анамнезе), угнетение костномозгового кроветворения, острая порфирия, органические заболевания ЦНС, беременность и кормление грудью, детский и подростковый возраст до 18 лет.

Во время лечения рекомендуется избегать чрезмерного облучения солнечным светом, при возникновении реакций фотосенсибилизации следует немедленно прекратить применение препарата. В период лечения не рекомендуется принимать этанол (риск развития дисульфирамоподобных реакций на фоне тинидазола, входящего в состав препарата). Больным эпилепсией, с судорогами в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС препарат рекомендуется назначать только по жизненным показаниям.

Таким образом, эффективным методом профилактики послеоперационных инфекционных осложнений в гинекологии, учитывая полимикробный спектр возбудителей, является назначение в периоперационном периоде антибактериальных средств, обладающих активностью в отношении как аэробной, так и анаэробной флоры. Комбинация ципрофлоксацина и тинидазола в составе препарата Ципролет А соответствует этому требованию. Ципролет А характеризуется оптимальным проникновением в ткани (зоны риска инфицирования), низкой токсичностью, отсутствием взаимодействия со средствами, используемыми при анестезии, низким риском развития резистентности к нему. Фармакокинетические особенности препарата способствуют поддержанию необходимой концентрации его в тканях и биологических жидкостях организма для ликвидации основных возбудителей послеоперационных инфекционных процессов.

Применение комбинированного антибактериального препарата Ципролет А в практике амбулаторной гинекологии позволяет значительно уменьшить количество инфекционных осложнений после малоинвазивных гинекологических операций.

Список используемой литературы

1. Березняков И.Г. Фторхинолоны – уникальный класс антибактериальных средств // Клиническая антибиотикотерапия. – 2001. – № 4 (12). – С. 14-17.
2. Вдовиченко Ю.П., Щербинская Е.С. Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных процессов после лечебно-диагностического выскабливания // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 24-26.
3. Гостищев В.К. Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии: Методические рекомендации. – М.: Универсум Паблишинг, 1997. – С. 2-11.
4. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. – М.: Медпресс, 1999.
5. Кулаков В.И. Современные принципы антибактериальной терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 3-6.
6. Майоров М.В., Жученко С.И., Черняк О.Л. Бактериальный вагиноз: практические аспекты этиологии, диагностики и лечения // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 2 (76). – С. 55-61.
7. Майоров М.В. Современные фторхинолоны в клинической практике // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 3 (12). – С. 50-54.
8. Майоров М.В. Урогенитальный трихомониаз: новое и ...хорошо не забытое старое // Провизор. – 2003. – № 1. – С. 29-33.

ISSN 2311-5335

9. Майоров М.В. Нитроимидазолы в акушерско-гинекологической практике // Провизор. – 2005. – № 15. – С. 27-30.
10. Майоров М.В. Антибактериальная терапия в гинекологии и акушерстве // Линия здоровья. – Х.: Фармитэк, 2005. – С. 40-44.
11. Майоров М.В. Применение фторхинолонов в практике амбулаторной гинекологии // Провизор. – 2000. – № 10. – С. 38-39.
12. Нетяженко В.З., Плєнова О.М. Мальчевська Т.Й. Особливості застосування антибіотиків в сучасних умовах та засади раціональної антибіотикотерапії // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5. – С. 38-45.
13. Омельяновский В.В., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Основные принципы антибиотикопрофилактики в гинекологии // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 3.
14. Падейская Е.Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 10 (92). – С. 470-476.
15. Посохова К., Вікторов О., Мальцев В., Шараєва М. Фторхінолони: основи ефективного та безпечного застосування // Ліки України. – 2004. – № 1 (78). – С. 14-23.
16. Страчунский Л.С. (ред.) Антибактериальная терапия // Практическое руководство. – 2000.
17. Чоп'як В.В., Федоров Ю.В. Особливості застосування фторхінолонів у клінічній практиці // Новости медицины и фармации. – 2005. – № 10. – С. 16.
18. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 7. – С. 38-44.
19. Ball P., Tilloston G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics: past, present, future // Drug. Saf. – 1995. – Vol. 13. – P. 313-358.
20. Richard L., Sweet M.D.: Bacterial Vaginosis: Not a Non-Specific Disease 2001-2004, Baylor College of Medicine.
21. Gorimch S.L., Baraett J.G., Blachlow N.R. Infectious Disease. W.B. Sounders Company. – 1998. – P. 1025-1037.
22. Taylor E.W. // Antibiotical and Chemotherapy. Churchill Livingstone. – 1997. – P. 594-614.

Антибактериальна профілактика при малоінвазивних операціях в амбулаторній гінекології

М.В. Майоров, С.І. Жученко, О.О. Жуперкова, О.Л. Черняк

Розглянуто питання антибактеріальної профілактики при малоінвазивних операціях у практиці амбулаторної гінекології. Застосування сучасного комбінованого антибактеріального препарату Ципролет А (ципрофлоксацин 500 мг і тинідазол 600 мг) дає можливість значно зменшити кількість післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: антибактеріальна профілактика, малоінвазивні операції в гінекології, Ципролет А.

Antibiotic prophylaxis with minimally invasive operations in outpatient gynecology

M.V. Mayorov, S.I. Zhuchenko, E.A. Zhuperkova, O.L. Chernyak

The problems of antibiotic prophylaxis in minimally invasive operations in the practice of ambulatory gynecology have been studied. The use of modern combined antimicrobial Ciprolet A (ciprofloxacin 500 mg and tinidazole 600 mg) can significantly reduce the number of postoperative complications.

Keywords: antibiotic prophylaxis, minimally invasive operations in gynecology, Ciprolet A.

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Асоціація акушерів-гінекологів України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Український державний інститут репродуктології

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю та пленумі акушерів-гінекологів України **«Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології»,** що будуть проходити **24-26 вересня 2014 р.** в м. Києві за адресою: вул. Саксаганського, 6, Будинок кіно.

Науково-практична конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2014 р.

У рамках конференції будуть представлені доповіді провідних вітчизняних і зарубіжних фахівців у галузі акушерства та гінекології.

Основні питання конференції:

- актуальні питання репродуктивної медицини та ендокринної гінекології;
- реформи та національні пріоритети в охороні здоров'я матері та дитини;
- невідкладні стани в акушерсько-гінекологічній практиці: своєчасна діагностика та адекватна допомога;
- превентивна онкогінекологія, передпухлинні стани жіночої репродуктивної системи;
- екстрагенітальна патологія в акушерстві: сучасні аспекти;
- гінекологія та ендоскопія: проблемні питання.

Попередньо зареєструватися можна за електронною адресою: aagu.com.ua, а також у дні проведення конференції.

Контактна інформація:

- тел.: 050-389-55-20;
- aagu.com.ua;
- e-mail: assistant@aagu.com.ua

Оргкомітет

Приоритетные для инвестирования инновационные технологии, способствующие снижению материнской смертности

Предлагаем вашему вниманию обзор статьи специалистов рабочей группы Программы оптимальных технологий в здравоохранении (Program for Appropriate Technology in Health, PATH): T.M. Herrick, C.M. Harner-Jay, A.M. Levisay et al. Целью этой международной некоммерческой организации является разработка и внедрение инновационных методик для решения насущных задач в сфере профилактики и лечения пациентов с учетом особенностей каждого региона. Штаб-квартира PATH находится в Сиэтле штата Вашингтон, США. В настоящее время PATH работает более чем в 70 странах мира, способствуя развитию и внедрению новых технологий в таких сферах здравоохранения, как здоровье матери и ребенка, репродуктивное здоровье, инфекционные заболевания, разработка вакцин и программ иммунизации. В Украине эта программа функционирует с 1994 г., представительство организации находится в Киеве. Экспертами PATH проведена сравнительная оценка 38 медицинских вмешательств касательно их возможностей в снижении материнской смертности вследствие послеродового кровотечения, преэклампсии и эклампсии в странах с низким уровнем доходов.

Зачастую инновационные методики в сфере оказания медицинской помощи менее доступны для людей, имеющих серьезные проблемы со здоровьем. Поскольку в регионах с низким уровнем жизни (страны Африки к югу от Сахары и Южной Азии) многие женщины не получают необходимой медицинской помощи, более 30 из них умирают ежечасно от осложнений, связанных с беременностью и родами.

Оказание необходимой медицинской помощи, включая применение новейших методик и технологий, женскому населению в слаборазвитых странах затруднено вследствие множества факторов. Кроме существенных недостатков в системе здравоохранения, например нехватка медицинских кадров, к ним относятся следующее:

- высокие требования к квалификации медицинского персонала с учетом современных технологий;
- недостаточно развитая дистрибьюторская система или ее отсутствие;
- несопоставимые рыночные цены и малый объем продаж, что повышает стоимость производства и распространения лекарственных средств;
- дорогостоящие клинические испытания;
- сдерживающие (ограничительные) политика и нормативные руководства.

Целенаправленные инвестиции и сотрудничество, сконцентрированные на решении вышеперечисленных проблем, могут обеспечить доступность жизненно важных медицинских вмешательств и технологий всем нуждающимся женщинам вне зависимости от уровня доходов страны.

Как известно, одной из Целей развития тысячелетия является снижение материнской смертности на 75% до 2015 г. Для усиления прогресса в достижении этой цели корпорация Merck & Co., Inc. инициировала программу Merck for Mothers («Merck для матерей») – проект по снижению материнской смертности, рассчитанный на 10-летний период. В октябре 2011 г. в рамках этой программы специалисты PATH начали исследование для определения наиболее эффективных медицинских вмешательств с целью спасения жизни женщин.

В этой связи были выбраны 38 медицинских вмешательств с упором на те, которые способствуют снижению материнской смертности по трем основным причинам, – от послеродовых кровотечений, преэклампсии и эклампсии.

Исследователи определили эти методики на основании результатов анализа руководств ВОЗ, грантов Фонда Билла и Мелинды Гейтс (Bill & Melinda Gates Foundation Grand Challenges in Global Health awards), финалистов программы «Спасение жизни при рождении» Агентства США по международному развитию, с учетом мнения специалистов в области охраны материнства и других заинтересованных сторон. Путем тщательного многоступенчатого анализа авторы исследования оценивали данные методики с тем, чтобы в дальнейшем разработать стратегии для продвижения наиболее многообещающих из них.

www.mazg.com.ua
ISSN 2311-5335

Целью первой фазы исследования было определение десяти наиболее перспективных медицинских вмешательств для дальнейшего анализа. Чтобы сократить этот перечень, необходимо было определить способ оценки каждого из критериев, влияющих на потенциальные возможности оцениваемого вмешательства.

Поскольку обзор литературы показал, что ни один из существующих инструментов оценки не соответствует требованиям, ученые разработали шкалу для стратегического определения приоритетов, включающую 22 критерия.

Предлагаемая ими система оценки медицинских вмешательств состоит из ряда критериев, обобщенных в пяти различных категориях. По мнению исследователей, именно эти факторы оказывают влияние на потенциальную эффективность каждого из вмешательств.

1. *Возможность воздействия на уже имеющиеся отклонения в состоянии здоровья.* Эта категория определяет потенциал оцениваемого вмешательства в снижении заболеваемости, смертности и устранении определенных нарушений в состоянии здоровья. Так, терапевтические мероприятия, проводимые с профилактической целью в лечебном процессе, имеют определенные преимущества, обусловленные возможностью предупреждать развитие жизнеугрожающих состояний, снижать частоту дополнительной заболеваемости и смертности и необходимость оказания неотложной помощи. Другие факторы, которые необходимо учитывать в этой категории, включают значимость имеющихся в наличии данных и количество случаев более успешного лечения при использовании этого вмешательства.

2. *Характеристики вмешательства.* Критериями оценки этой категории являются клиническая эффективность, безопасность и легкость выполнения в сравнении с уже существующими, выбранными авторами исследования в качестве эталонов. Также были проанализированы условия использования оцениваемых медицинских вмешательств для определения факторов, снижающих их применение при ограниченных ресурсах. Эти условия включают необходимость осторожного обращения с технологиями, утилизации отходов, длительность срока годности, наличие определенных условий хранения, потребность в электроэнергии, профилактику инфицирования и обучение персонала.

3. *Способствующие факторы.* Данную категорию использовали для определения благоприятных условий успешного внедрения медицинского вмешательства. Факторы этой категории включают соответствие международным руководствам, существующую поддержку, приемлемость, имеющиеся возможности.

4. *Учет рыночных условий.* Критерии этой категории применяли для оценки времени и размеров инвестиций, необходимых для вывода методики на рынок, а также системы здравоохранения и категории медработников, которые с большей вероятностью будут применять данную методику/вмешательство.

5. *Учет особенных условий.* С помощью этой категории были оценены различные факторы, которые могут значительно влиять на внедрение и распространение медицинского вмешательства, такие как требования существующей системы, необходимость их изменения или пересмотра. При этом понятие «изменение» определяется как любой значительный сдвиг в стоимости, значимости или рисках для всех участвующих в приобретении, распространении или внедрении вмешательства.

Во второй фазе исследования ученые сфокусировали внимание на небольшом количестве вмешательств с наиболее многообещающим результатом. Чтобы оценить потенциальное количество жизней, спасенных в результате применения каждого из них, использовали модель Maternal and Neonatal Directed Assessment of Technology (MANDATE). Также они провели онлайн-опрос экспертов в области охраны материнства, чтобы ранжировать изучаемые вмешательства по их способности снижать материнскую смертность.

В результате проведенной систематизированной оценки исследователи определили пять различных вмешательств, имеющих наиболее высокий потенциал в снижении смертности от послеродового кровотечения, преэклампсии и эклампсии в странах с низким уровнем доходов.

1. **Технологии, способствующие оптимальному использованию окситоцина.** В недавнем докладе Комиссии ООН по медицинским средствам для спасения жизни женщин и детей (2012) указано, что хотя ВОЗ рекомендует окситоцин для профилактики и лечения послеродового кровотечения, широкое использование его для всех нуждающихся затруднено. По этой причине необходимым является разработка и внедрение упрощенных для приема форм препарата, соответствующих условиям ограниченных ресурсов. Например, создание термостабильных форм окситоцина может исключить или уменьшить необходимость поддержания «холодовой цепи» при его хранении и обеспечит более широкое применение препарата, особенно при родах в домашних условиях. Наличие ингаляционного или сублингвального способа приема этого лекарственного средства позволит повысить его безопасность и возможность применения медработниками низшего звена. Все это обусловливает необходимость увеличения инвестиций в разработку новых термостабильных форм и альтернативных способов введения окситоцина.

2. **Внутриматочная баллонная тампонада.** Устройство для управляемой баллонной маточной тампонады предназначено для контроля тяжелого послеродового кровотечения. Оно действует быстро и эффективно, уменьшая необходимость рискованного хирургического вмешательства и переливания крови. Вместе с тем коммерчески

доступные модели являются слишком дорогостоящими для широкого применения в развивающихся странах. Поэтому для получения клинических доказательств эффективности данного вмешательства в условиях ограниченных ресурсов необходимы инвестиции в рандомизированные контролируемые испытания.

3. **Упрощенное дозирование сульфата магния.** ВОЗ рекомендует сульфат магния как наиболее эффективный, безопасный и недорогой препарат для предупреждения и лечения судорожного синдрома у беременных с тяжелой преэклампсией и эклампсией. Однако рекомендуемые дозы требуют сложной комбинации внутривенных и внутримышечных инъекций, и медработники, оказывающие помощь в отдаленных районах, не всегда способны осуществить такое лечение. Упрощенное дозирование сульфата магния и наличие упаковки с одноразовой дозой облегчит медикам процедуру введения необходимого лекарства. Авторы статьи подчеркивают, что существует незамедлительная необходимость в проведении рандомизированных контролируемых клинических исследований, чтобы определить, может ли упрощенное одноразовое дозирование сульфата магния для введения нагрузочной дозы быть эффективным в предупреждении и лечении преэклампсии и эклампсии.

4. **Улучшенный тест на протеинурию.** Хотя определение протеинурии является критически важным в диагностике преэклампсии, у многих женщин в слабо развитых странах анализ на протеинурию не проводят. Это объясняется либо недоступностью этого исследования, либо отсутствием его в назначениях, а также низкой производительностью существующих методик. Таким образом, чтобы оценить новые, упрощенные в применении методы лабораторного определения протеинурии, а также создать на их основе прототипы для стран с низким уровнем доходов, необходимы инвестиции.

5. **Приборы для измерения артериального давления.** Как и определение протеинурии, измерение артериального давления является обязательным для диагностики преэклампсии. Медицинские работники часто не могут определить гипертензию из-за отсутствия необходимых навыков или недоступности измерительных приборов. Существует необходимость в недорогих тонометрах, которые разрешены для применения у беременных и соответствуют рекомендациям ВОЗ и международным стандартам.

Выводы

Дальнейшая разработка и внедрение в сферу здравоохранения инновационных медицинских вмешательств, приемлемых для использования в условиях ограниченных ресурсов, помогут спасти жизни многих женщин. Путем систематизированного анализа специалисты PATH определили пять приоритетных инвестиционных проектов с высоким потенциалом в отношении улучшения здоровья матерей и снижения материнской смертности. Это является критически важным для спонсоров, правительств, бизнесменов и других заинтересованных сторон, особенно в условиях значительно ограниченных финансовых ресурсов.

Обзор подготовлен по материалам: Prioritizing investments in innovations to protect women from the leading causes of maternal death, BMC Pregnancy and Childbirth, january 2014 (Published online Jan 9, 2014. doi: 10.1186/1471-2393-14-10).

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університетом МОЗ України

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю **«Ендокринна патологія у віковому аспекті»,** яка відбудеться у м. Харкові **27-28 листопада 2014 р.** у Харківському національному медичному університеті за адресою: пр. Леніна, 4, корпус Б.

Захід внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2014 р., затвердженого МОЗ і НАМН України.

Пріоритетні програмні питання:

- вплив вікового фактору на формування та характер перебігу ендокринної патології;
- сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації хворих дитячого, підліткового, репродуктивного та похилого віку з ендокринною патологією;
- удосконалення медичної допомоги пацієнтам із ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей, структури та перебігу ендокринопатій.

Статті та тези слід надсилати на електронну адресу оргкомітету до 25 вересня 2014 р. Публікація матеріалів у збірнику тез, статей і доповідей безкоштовна.

Контактна інформація:

- e-mail: org@ipep.com.ua
- тел.: (057) 700-45-39 – оргкомітет;
- тел./факс: (057) 700-45-38;
- 067-576-20-04, 067-571-86-00 – Козаков Олександр Вікторович;
- 050-838-13-05 – Ільїна Ірина Михайлівна.

Оргкомітет

Уважаемые читатели!

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

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: arefieva@id-zu.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. Публикации каких авторов вы хотели бы видеть на страницах журнала МАЗЖ?

.....

.....

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

.....

.....

5. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ. .....

.....

.....

.....

.....

6. Источник получения журнала:

☐ на мероприятиях ☐ самостоятельно подписался/подписалась (платно)

☐ бесплатная рассылка ☐ приносят медпредставители ☐ другое

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 ☐

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медицинские аспекты здоровья женщины» в соответствии с Законом Украины «О защите персональных данных» № 2297-VI от 01.06.2010 г. Также даю согласие на использование для получения от компании (связанных с этой лицом, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение всех персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранения данных.

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 – 400 грн

на півріччя – 200 грн

Наші реквізити:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини»

ЄДРПОУ 38391849

П/р 26001052612749 у філії «Розрахунковий центр ПАТ КБ "Приватбанк"», МФО 320649

Відділ передплати: тел./факс: 391-31-40

E-mail: parubec@id-zu.com