

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Артериальная гипертензия
у беременных**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Аномалии родовой
деятельности**

**Диагностика и
фармакотерапия
воспалительных
заболеваний органов
малого таза у женщин**

**Алгоритм
акушерских действий
при истмико–цервикальной
недостаточности**



№ 7 (102), 2018

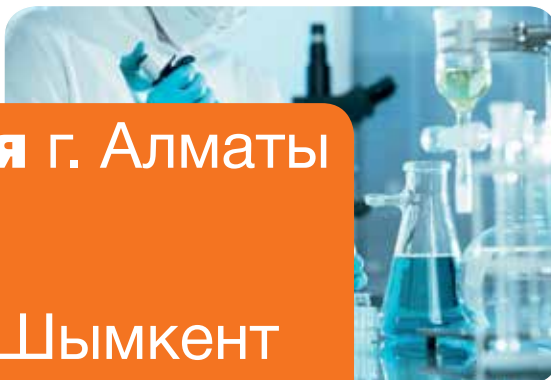
Гинекология



Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

XI Международный конгресс – 2018

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



24-25 октября г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42

26 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета
ул. Аскарова, 45

**Ведущие ученые
Казахстана, России, Украины**

Организатор

КОМПАНИЯ



Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология,
педиатрия, гинекология

По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дуцанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изагуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жантабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тоختарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
Карманова Нуртолкын

Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Суздаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Саптаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 7 (102), 2018

Гинекология



Уважаемые читатели!

Перед вами номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как гинекология.

Традиционно, мы размещаем клинические протоколы, в этом номере вы найдете материалы по диагностике и лечению артериальной гипертензии у беременных. На страницах этого номера вы найдете клинические протоколы диагностики и лечения аномалий родовой деятельности.

Также представляем вашему вниманию интересные статьи и обзоры, клинические

случаи, которые помогут врачам в практической работе, среди которых статья по применению препаратов магния во время беременности. Клуб гинекологов мы посвятили алгоритму акушерских действий при истмико-цервикальной недостаточности.

Материалы печатной версии журнала представлены на сайте: www.chil.kz с полнотекстовым изложением в PDF форматах.

Как и прежде, журнал рассылается бесплатно по собранной базе подписчиков. Подписные анкеты распространяются на региональных мероприятиях для практикующих врачей и имеются на сайте журнала. Оформление подписки возможно и через интернет-сайт. Издание доставляется по адресу, указанному читателем в качестве наиболее удобного для получения почтовой корреспонденции. Редакционный совет надеется, что журнал будет полезен и интересен как специалистам, ведущим научную работу, сотрудникам кафедр и научных учреждений, соискателям ученой степени, аспирантам и докторантам, желающим ознакомиться с новейшими результатами исследований в области женского здоровья, так и практикующим врачам женских консультаций и клиник ЭКО в помощь при выборе эффективных методов диагностики и лечения.

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

Журнал выпускается при поддержке
Общественного объединения «МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА»

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Артериальная гипертензия у беременных	6
Клинический протокол диагностики и лечения: Аномалии родовой деятельности	20

ОБЗОРЫ

Применение препаратов магния во время беременности <i>О.И. Лисицына, Е.Г. Хилькевич</i>	28
Коррекция дисбиотических осложнений при нарушении созревания шейки матки перед родами. <i>И.А. Жабченко, И.С. Лищенко</i>	34
Диагностика и фармакотерапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. <i>В.В. Скворцов, М.В. Луньков, Е.М. Скворцова, А.В. Кулинич</i>	38

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Особенности течения беременности и родов у пациенток с миомой матки. <i>Л.Д. Эгамбердиева, Н.И. Тухватшина, Л.М. Мухаметзянова</i>	43
Цеф III* (АО «Химфарм», Республика Казахстан) и оригинальный препарат Цефтриаксона: определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в отношении аэробных бактерий. <i>Е. Allegra, J.N. Carter</i>	47

КЛУБ ГИНЕКОЛОГОВ: ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Алгоритм акушерских действий при истмико-цервикальной недостаточности. <i>И.А. Жабченко, В.Ф. Олешко</i>	52
--	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай эндометриоза у женщины в постменопаузальном периоде. <i>И.С. Захаров, Л.Н. Петрич, Ю.В. Васютинская, Т.Н. Демьянова, Л.Е. Фетищева</i>	58
Особенности диагностики и лечения дефицита фактора XII у беременной (случай из практики) <i>Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, В.А. Резник, К.А. Папаян, И.А. Лисица, Н.Н. Силина, С.И. Капустин, Л.П. Папаян</i>	61

НОВОСТИ	64
---------------	----

Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

II Республиканский Конгресс «Рациональная антибиотикотерапия в клинической практике»



Ведущие ученые Казахстана, России, Украины



Направления
Конгресса:
**пульмонология,
гастроэнтерология,
педиатрия,
стоматология**

Конгресс-оператор:



2018

21 ноября
г. Павлодар

Театр филармонии им. И. Байзакова,
ул. Кутузова, 1

28 ноября
г. Актобе

ЗКГМУ, ул. Маресьева, 68

30 ноября
г. Шымкент

Областной театр оперы и балета,
ул. Аскарова, 45

Клинический протокол диагностики и лечения: Артериальная гипертензия у беременных

Одобен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 27 декабря 2017 года
Протокол №36

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Коды МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
010	Существовавшая ранее артериальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
010.0	Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
010.1	Существовавшая ранее кардиоваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
010.2	Существовавшая ранее ренальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
010.3	Существовавшая ранее кардиоваскулярная и ренальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
010.4	Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
010.9	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период
O11	Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией
O12	Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии
013	Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии
014	Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией
O14.1	Тяжелая преэклампсия
015	Эклампсия
O15.0.	Эклампсия во время беременности
O15.1	Эклампсия в родах
O15.2	Эклампсия в послеродовом периоде
O15.9	Эклампсия неуточненная по срокам
O16	Гипертензия у матери неуточненная

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотрен в 2017 г.).

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

АГ – Артериальная гипертензия
АД – Артериальное давление
ДАД – Диастолическое артериальное давление
КТГ – Кардиотокография
МВП – Мочевыделительная система
ПЭ – Преэклампсия
САД – Систолическое артериальное давление
СМАД – Суточное мониторирование артериального давления
СН – Сердечная недостаточность
УЗДГ – Ультразвуковая доплерография
ЭКГ – Электрокардиография
ПОМ – Поражение органов мишеней
АКС – Ассоциированные клинические состояния

1.4. Пользователи протокола: акушеры-гинекологи, терапевты, кардиологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики.

1.5. Категория пациентов: беременные женщины, роженицы и родильницы.

1.6. Шкала уровня доказательности:

Соотношение между степенью убедительности доказательств и видом научных исследований

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.7. Определение: Артериальная гипертония – это повышение уровня артериального давления во время беременности систолического АД > 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД > 90 мм рт.ст. (УД – В) [1, 2].

1.8. Классификация

Классификация степени повышения артериального давления:

- умеренная – при уровне АД 140–159/90–109 мм рт.ст.;
- тяжелая – при уровне САД > 160 мм рт.ст. и/или ДАД > 110 мм рт.ст. при 2-кратном измерении с интервалом 15 минут друг от друга на той же руке (УД – В);
- устойчивая гипертония должна определяться как потребность в 3 антигипертензивных препаратах для контроля артериального давления при беременности ≥ 20 недель (УД – С).

Клиническая классификация (ASOG, ISSHP, SOGC):

- хроническая (предшествующая) АГ – это АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20 недель беременности. Это гипертоническая болезнь или вторичная симптоматическая гипертония;
- гестационная АГ – это повышение АД, впервые во время беременности, зафиксированное после 20 недель беременности и не сопровождающееся протеинурией;
- преэклампсия – Эклампсия. Преэклампсия – специфичный для беременности синдром, возникающий после 20 недель беременности, определяется по наличию АГ и протеинурии (более 300 мг белка в суточной моче). Тяжелая преэклампсия диагностируется при наличии симптомов преэклампсии и дополнительно хотя бы одного из критериев;
- систолическое АД, измеренное два раза в течение 6 ч., ≥ 160 mmHg;
- диастолическое АД, измеренное два раза в течение 6 ч., ≥ 110 mmHg, или диастолическое АД, измеренное хотя бы 1 раз, ≥ 120 mmHg;

- высокая протеинурия (5 г/24 ч., или ≥ 3 +);
- головная боль, нарушение зрения;
- боль под грудиной или под правым подреберьем;
- увеличенная концентрация ферментов в крови (АСАТ, АЛАТ, ЛДГ);
- синдром HELLP;
- олигурия (<100 мл за 4 ч. или <500 мл за 24 ч.);
- отек легких;
- недостаточный рост плода;
- внезапно возникший отёк лица, рук или ног, при наличии признаков тяжёлой гипертонии;
- отслойка плаценты;
- ДВС.

NB! Эклампсия – диагностируется в случаях возникновения судорог, которые не могут быть объяснены по другим причинам.

- преэклампсия – эклампсия на фоне хронической АГ;
- другие гипертензивные состояния: Гипертония на белый халат относится к артериальному давлению, которое повышается в медицинском учреждении (то есть систолическое ≥ 140 мм рт.ст. или диастолическое ≥ 90 мм рт.ст.), но <135 мм рт.ст. (систолический) и <85 мм рт.ст. (диастолический) при домашнем контроле артериального давления (УД – В); Преходящий гипертензивный эффект следует определять как систолическое артериальное давление в лечебном учреждении ≥ 140 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт.ст., которое не подтверждается после отдыха, повторного измерения, на том же или при последующих посещениях (УД – В); Маскированный гипертензивный эффект относится к артериальному давлению, которое является нормальным в лечебном учреждении (т.е. систолическое <140 мм рт.ст. и диастолическое <90 мм рт.ст.), но повышенное при домашнем контроле артериального давления (т.е. систолическое ≥ 135 мм рт.ст. или диастолическое ≥ 85 мм рт.ст.) (УД – В).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии [1, 2, 7]:

Параметры	Хроническая гипертония	Гестационная гипертония	Преэклампсия/эклампсия	Преэклампсия и эклампсия на фоне ХР АГ
Анамнез и жалобы	Гипертония вне беременности, и/или наличие коморбидных состояний*.	Наличие факторов риска: <ul style="list-style-type: none"> • возраст 40 лет и старше; • наличие гипертонии в предыдущих беременностях; • многоплодная беременность; • предварительно существовавшие заболевания ССС; • предварительно существовавшие заболевания почек. 	Наличие жалоб преэклампсии/эклампсии.	Гипертония вне беременности, и/или наличие коморбидных состояний*, появление после 20 недель признаков полиорганной недостаточности.

Визуальная диагностика	<ul style="list-style-type: none"> • гипертензия во время беременности определяется как систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт.ст. при 2-кратном измерении с интервалом в 15 мин. на той же руке в положении сидя (УД – В); • диагноз гипертонии должен основываться на измерениях артериального давления в лечебном учреждении (УД – В); • для ПЭ на фоне ХР АГ – характерно прогрессирование АГ у тех женщин, у которых до 20 недель АД легко контролировалось. • См. Приложение 1. 			
Лабораторные исследования	ОАК ОАМ Б/х крови+уровень трансаминаз, липидный спектр	ОАК ОАМ Б/х крови+уровень трансаминаз, липидный спектр+креатинин, мочевины	ОАК – признаки гемокоцентрации. Является индикатором тяжести процесса. При неблагоприятном течении могут быть занижены в том случае, если развивается гемолиз. Нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитопения (снижение менее 100×10^9 /л) свидетельствует о развитии тяжелой преэклампсии. ОАМ Б/х анализ крови: Повышение креатинина и мочевины ассоциировано с неблагоприятными перинатальными исходами. Повышение АЛТ, АСТ – признак тяжелой ПЭ. Повышение ЛДГ – признак гемолиза. Снижение альбуминов. Повышение билирубина вследствие гемолиза или поражения почек. Гемостазиограмма – Признаки ДВС синдрома. Суточная протеинурия – более 300 мг белка в суточной моче. Проба Реберга – повышение/снижение скорости клубочковой фильтрации в сочетании с олигоурией указывает на наличие тяжелой преэклампсии.	ОАМ + Суточная протеинурия: появление после 20 недель впервые протеинурии (более 300 мг белка в суточной моче) или заметное увеличение ранее имевшейся протеинурии.
Инструментальные исследования	СМАД, ЭхоКГ, ЭКГ, УЗИ почек и УЗДГ сосудов почек	СМАД, ЭхоКГ, ЭКГ, УЗИ почек и УЗДГ сосудов почек	ЭКГ, СМАД, УЗДГ сосудов почек, УЗДГ сосудов основания головного мозга. Обследование состояния плода (Фетометрия плода, доплерометрия сосудов пуповины и матки, ИАЖ). При тяжелой преэклампсии фетометрия в неделю 1 раз, доплерометрия и БШП (КТГ и ИАЖ) ежедневно.	ЭКГ, СМАД, УЗДГ сосудов почек, УЗДГ сосудов основания головного мозга.
Консультации специалистов	<ul style="list-style-type: none"> • кардиолога; • терапевта; • другие специалисты по показаниям. 	<ul style="list-style-type: none"> • кардиолога; • терапевта; • другие специалисты по показаниям. 	<ul style="list-style-type: none"> • терапевт (кардиолог); • невролог; • офтальмолог. 	<ul style="list-style-type: none"> • терапевт; • (кардиолог); • невролог; • офтальмолог.

* Коморбидные состояния: состояния, требующие более жесткого контроля АД вне беременности из-за их ассоциации с повышенным кардиоваскулярным риском. К ним относятся:

- хронические заболевания почек (гломерулонефрит, рефлюкс пиелонефрит, поликистоз почек);

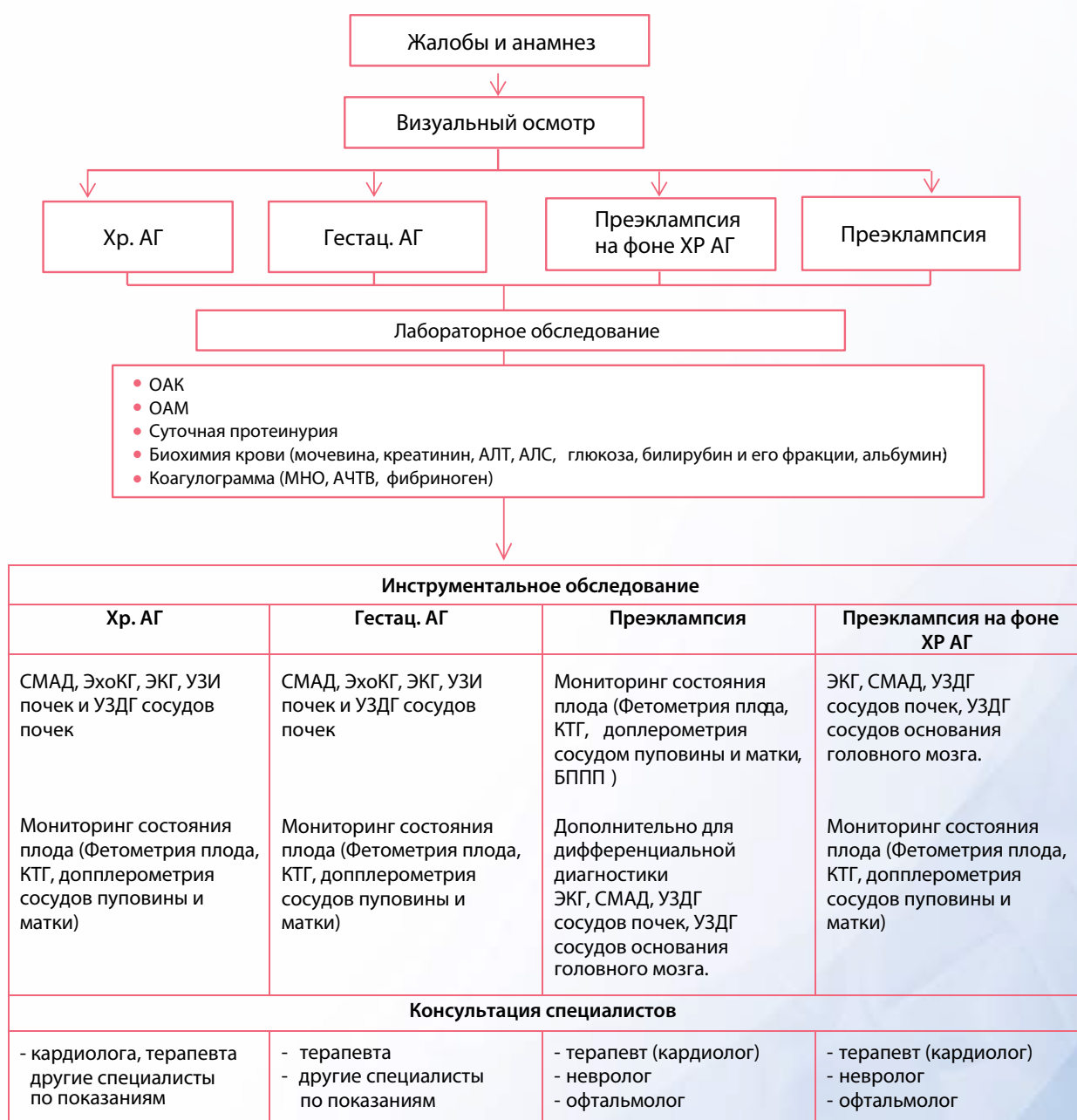
- стеноз почечной артерии;
- системные заболевания с поражением почек (сахарный диабет, системная красная волчанка);
- эндокринные заболевания (фетохромоцитома, С-м Иценко-Кушинга, Гиперальдостеронизм);
- коарктация аорты.

NB!

- Для женщин с ранее существовавшей гипертензией важно провести обследование на ранней стадии беременности (если ранее не было зарегистрировано): креатинин сыворотки, уровень глюкозы в крови натощак, сывороточный калий и анализ мочи (УД – D) и ЭКГ (УД – C);
- Кратность обследования и перечень необходимых дополнительных методов обследования принимается по усмотрению специалистов (УД – C);
- Женщины с подозрением на преэклампсию должны пройти обследования для матери (УД – B) и соответствующие тесты на состояние плода (УД – B);

- Допплерометрические исследования позволяют выявить характерные для гипертензии неблагоприятные состояния плода, включая задержку внутриутробного роста (УД – B), а также для определения срока родоразрешения (УД – A);
- Недостаточно доказательств эффективности рутинного определения биофизического профиля плода у женщин с гипертоническим расстройством беременности (УД – B);
- Даже если первоначальные результаты обследования удовлетворительные, необходимо повторное обследование в процессе наблюдения (УД – C). Кратность обследования зависит от степени тяжести гипертензии и преэклампсии.

2.1. Диагностический алгоритм:



2.2. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Преэклампсия	Единство симптомов заболевания	1. Анамнез; 2. ОАМ; 3. ОАК, Б/х анализ крови; 4. Мониторинг состояния плода.	1. АГ возникает после 20 недель беременности. 2. Протеинурия без изменения других форменных элементов мочи – ПЭ. 3. Возможны снижения тромбоцитов ниже 100×10^6 г/л, повышение трансаминаз более чем в 2 раза. 4. Маловодие, ЗВУР характерно для преэклампсии.
Другие гипертензивные состояния			1. АГ предшествует беременности или имеются другие коморбидные состояния. 2. Гемоглобинурия: гемолитическая анемия. Красные кровяные элементы: МКБ, некроз паренхимы почек/или другие элементы для других почек в почечной (сочетается с болями в пояснице, олиго- или анурия). Красные кровяные элементы и форменные характерно заболевания сочетания с недостаточности, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитический уринарный синдром. Бактериурия: инфекции МВП, бессимптомная бактериурия. Протеинурия обычно отсутствует во вторичных причинах гипертонии, таких как феохромоцитомы, гиперальдостеронизм, тиреотоксикоз, коарктация аорты и синдромы отмены. 3. ↑ при остром жировом гепатозе, ↑ при гемолитической анемии, другие заболевания печени, генетические болезни. 4. Состояние плода – чаще удовлетворительное.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: стабилизация гемодинамики, что позволит предупредить развитие осложнений у матери и плода.

3.1. Немедикаментозное лечение

Диета:

- при наличии СН – ограничение суточного потребления поваренной соли;
- диета, богатая витаминами, микроэлементами, белками.

Режим:

- достаточный 8–10-часовой ночной сон, желательно 1–2-часовой дневной сон;
- постельный режим и кислород при приступах одышки;
- при наличии СН – ограничение физических нагрузок, половой покой;
- умеренная аэробная физическая нагрузка (комфортный, но регулярный двигательный режим);
- не рекомендуются переохлаждение и работа ночью;
- индивидуальное решение вопроса остаточной трудоспособности согласно состоянию пациента;
- избегать стрессовых ситуаций;
- снижение массы тела в период беременности не рекомендовано в связи с риском рождения детей с низким весом и последующим замедлением их роста;
- отказ от табакокурения и употребления алкоголя.

NB! [1]

- препараты Кальция (не менее 1 г/сут., внутрь) рекомендуется женщинам с низким уровнем потребления кальция с пищей (<600 мг/сут.) для профилактики ПЭ (УД – А);
- следующие рекомендации положительно отражаются на течении беременности: воздержание от алкоголя (УД – D), физическая активность (УД – А), предгравидарное применение фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки (УД – А) и прекращение курения для профилактики преждевременных родов и рождения маловесного плода (УД – D);
- предгравидарное и постоянное применение препаратов фолиевой кислоты эффективно для профилактики преэклампсии (УД – C);
- БАД с магнием или цинком не рекомендуются для профилактики преэклампсии, но могут быть полезны для профилактики других осложнений беременности (УД – C);
- ограничение диетических солей во время беременности (УД – D), ограничение калорий во время беременности для женщин с избыточным весом (УД – D), витаминов С и Е (на основе текущих данных) (УД – D) и тиазидных диуретиков (УД – D) не рекомендуется;
- недостаточно доказательств для рекомендации относительно здорового питания (УД – D); со-

кращение рабочей нагрузки или уменьшение напряжения (включая подставку для кровати) (УД – GPP); добавление железа с или без фолата (I-L); витамин D (УД – GPP); пиридоксин (УД – GPP); или пищи, богатой флавоноидами (ГУД – GPP);

- рекомендуется прием ацетилсалициловой кисло-

ты в дозе 75–125 мг/сут. перед сном (УД – B) сразу при диагностике беременности до срока родов (УД – C).

3.2. Медикаментозное лечение:

Критерии начала медикаментозной терапии при различных формах артериальной гипертензии у беременных

Форма АГ	Критерии начала терапии
Хроническая АГ без ПОМ, АКС	≥140/90 мм рт.ст.
Хроническая АГ с ПОМ, АКС	≥140/90 мм рт.ст.
Гестационная АГ	≥150/100 мм рт.ст.

NB! Приемлемым диапазоном значений уровня АД при лечении АГ у беременных следует считать показатели систолического АД 130–150 мм рт.ст. и диастолического АД 80–95 мм рт.ст. (УД – А) [5, 6–8]. Не снижать ДАД ниже 80 мм рт.ст. – нарушается плацентарный кровоток (УД – А) [8].

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [1, 5–8]

Лекарственная группа/ препарат	Способ применения	Показания	Уровень доказательности
Препараты для лечения хронической АГ, гестационной АГ			
Альфа-адреномиметики: Метилдопа	таблетки по 250 мг, внутрь 500 мг–2000 мг в сутки (средняя терапевтическая доза 1500 мг в сутки), в 2–3 приема. (Примечание: максимальная суточная доза в рекомендациях США 3000 мг, в Европейских рекомендациях 4000 мг)	препарат первой линии терапии; умеренная и тяжелая гипертензия	УД – А NB! не было выявлено неблагоприятного воздействия в экспериментах на животных и связи между препаратом и врожденными дефектами при применении в I триместре у человека
α, β-адреноблокаторы: Лабетолол*	20–50 мг, в/в болюсное введение. Время наступления эффекта 5 мин., повторить через 15–30 мин.	Во многих международных рекомендациях является препаратом первой или второй линии при АГ у беременных. Противопоказан при бронхиальной астме и сердечной недостаточности. Описаны случаи дистресса у плода и брадикардии у новорожденного.	УД – А NB! наряду с метилдопой, наиболее часто назначаемый беременным антигипертензивный препарат в мире. Многочисленные исследования показали безопасность для плода. Не оказывал влияния на ЧСС плода в эксперименте. По сравнению с β-АБ слабо выражена способность проникать через плаценту. Может вызывать неонатальную гипогликемию при применении в высоких дозах.
Селективный β₁-адреноблокатор (β-АБ): Метопролол	Таблетки по 25/50/100/200 мг. Внутрь по 25–100 мг 1–2 раза в сутки, максимальная доза – 200 мг в сутки.	В настоящее время является препаратом выбора при хронической АГ у беременных из группы β-АБ.	УД – В NB! В исследованиях не сообщалось о симптомах и признаках β-блокады у плодов и новорожденных. В плацебо-контролируемом исследовании при применении метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода.

Антагонисты кальция: Нифедипин	10 мг внутрь. Время наступления эффекта 30–45 мин., можно повторить через 45 мин. Таблетки пролонгированного действия – 20 мг, таблетки с модифицированным высвобождением – 30/40/60 мг. Средняя суточная доза 40–90 мг в 1–2 приема в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза 120 мг.	Наиболее изученный представитель группы АК, рекомендован для применения у беременных во всех международных рекомендациях в качестве препарата первой или второй линии при АГ у беременных. Накоплен достаточный клинический опыт применения в качестве антигипертензивного препарата, а также токолитика.	УД – А NB! С осторожностью применять одновременно с MgSO ₄ (описаны случаи гипотонии, угнетения сократимости миокарда, инфаркта миокарда и нервно-мышечной блокады), однако практика показывает допустимость одновременного приема (встречаемость нейромышечной блокады – менее 1%). Не рекомендовано сублингвальное применение, т.к. в ряде случаев может провоцировать резкое неконтролируемое падение уровня АД, что может привести к снижению плацентарного кровотока. Прием внутрь сопоставим по эффективности с внутривенным введением лабеталолола при купировании тяжелой АГ у беременных.
Ацетилсалициловая кислота	50, 75, 100 мг/сут.	Тератогенные побочные эффекты не зарегистрированы (большой ряд данных)	УД – В

NB! Другие вышеперечисленные гипотензивные средства применяются только при тяжелой АГ

* Применение после регистрации в РК.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения) [1, 5–8]

Лекарственная группа/препарат	Способ применения	Показания	Уровень доказательности
α, β-адрено-блокаторы: Карведилол	Таблетки 12,5 мг, 25 мг	При хронической АГ с нарушением ритма и снижением фракции выброса	УД – С NB! нет данных, свидетельствующих о безопасности карведилола (есть вероятность проникновения в плаценту).
Пиндолол	Таблетки по 5 мг. Внутрь 5–30 мг в сутки в 2–3 приема, максимальная разовая доза 20 мг, максимальная суточная – 60 мг.	Исследования показали безопасность для плода во 2 и 3 триместрах. Не сообщалось о симптомах β-блокады у плода и новорожденных	УД – В
Пропранолол	Таблетки по 40 мг. Внутрь 80–160 мг в сутки в 2–3 приема, максимальная суточная доза 320 мг.	Описано множество нежелательных фетальных и неонатальных эффектов при приеме препарата (задержка развития плода, гипогликемия, брадикардия, полицитемия и другие симптомы β-блокады), дозы 160 мг и выше вызывают более серьезные осложнения, но токсичными могут быть и низкие дозы.	УД – В
β-адрено-блокатор: Небиволол	Таблетки по 5 мг. Внутрь 2,5–5 мг 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 10 мг.	Имеются данные по использованию у человека в отечественной литературе. Не отмечено неблагоприятных влияний небиволола на плод, а также на состояние здоровья, рост и развитие детей в течение их первых 18 месяцев жизни	УД – С

Диуретики гидрохлортиазид; фуросемид; спиронолактон.	Гидрохлортиазид – таблетки по 25 мг. Внутрь 12,5–25 мг в сутки. Фуросемид – таблетки по 40 мг. Внутрь 20–80 мг в сутки. Спиронолактон – таблетки 25–100 мг, внутрь до 200 мг в день.	Гидрохлортиазид – Может быть использован при хронической АГ в качестве препарата третьей линии. Большая часть контролируемых исследований включала беременных с нормальным АД, а не с АГ. В 567 случаях наблюдения специфических аномалий при применении в I триместре отмечено не было, аналогичные данные получены при анализе Датского (232 беременные) и Шотландского (73 пациентки) регистров. Однако в рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE, 2010) применение в I триместре не рекомендовано, данные по безопасности для плода оцениваются как противоречивые. Фуросемид – Применение оправдано, если беременность осложнена почечной или сердечной недостаточностью.	УД – С NB! При АГ и отеках диуретики не входят в число рутинно применяемых ЛС, не рекомендованы для использования при ПЭ и абсолютно противопоказаны в случае нарушения маточно-плацентарного кровотока и при задержке внутриутробного развития плода, т.к. могут уменьшить объем плазмы и вызвать снижение кровоснабжения плаценты. Побочные эффекты диуретиков: сухость во рту, диспептические расстройства, сердцебиение, судороги икроножных мышц; применение сопряжено с риском развития электролитных нарушений у матери.
Селективный бета₁-адреноблокатор Бисопролол	5,0–10 мг/сут.	При беременности бисопролол следует рекомендовать к применению только в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и/или ребенка	УД – С Брадикардия и гипогликемия у плода
Блокатор кальциевых каналов (класс IV): Верапамил	80, 240 мг раствор для инъекций 0,25%	Артериальная гипертензия, осложненная нарушением ритма сердца	УД – С Пероральный. Хорошо переносится (ограниченный опыт во время беременности). При внутривенном использовании может быть связано с большим риском гипотензии и последующей гипоперфузии плода
Периферические вазодилататоры: Нитроглицерин	Таблетки по 5 мг в ампулах.	5–15 мг/ч. в/в	УД – С NB! препарат выбора при АГ + ПЭ, осложненным отеком легких
Ингибиторы АПФ короткого действия	Каптоприл 25 мг таб.; Эналаприл малеат 5 мг.	Препарат выбора в лактационном периоде.	УД – С Противопоказаны при беременности!

NB!

Обязательно назначение антигипертензивных препаратов при АД >160/110 мм рт.ст.	II-2B
Нет убедительных доказательств преимущества какого-либо препарата для снижения АД при тяжелой АГ при беременности. Выбор препарата должен быть основан на опыте применения в конкретном учреждении	II-1B
MgSO ₄ не рекомендуется в качестве антигипертензивного средства	II-2D
Ингибиторы АПФи ангиотензин рецепторов – не применяются во время беременности.	1C
Возможно их применение в послеродовом периоде, даже при грудном вскармливании	III B
Атенолол и празозин не рекомендуются во время родов	ID

При умеренной АГ у беременных использование комбинированной терапии позволяет достичь целевых значений АД на фоне приема меньших доз препаратов, снизить вероятность появления нежелательных эффектов, а также обеспечить наиболее эффективную органопро-

тектию у матери. При тяжелой АГ возникает необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии для достижения целевых значений (УД – D) [7]. Возможные для периода беременности комбинации лекарственных средств представлены в таблице.

NB! В отдельных исследованиях рекомендуются комбинации антигипертензивных препаратов, применяемые при АГ у беременных [7] – (УД – D) под строгим контролем специалиста кардиолога.

Комбинации	Примечания
Метилдопа + АК	усиление антигипертензивного эффекта
Метилдопа + диуретик	усиление антигипертензивного эффекта
Метилдопа + β-АБ	возможно развитие ортостатической гипотонии, есть вероятность повышения АД
АК (дигидропиридиновый) + β-АБ	усиление антигипертензивного эффекта
АК (дигидропиридиновый) + α-адреноблокатор	Подавляет метаболизм α-адреноблокаторов, вследствие чего возможно усиление антигипертензивного эффекта
АК (дигидропиридиновый) + верапамил	усиление антигипертензивного эффекта
α-адреноблокатор + β-АБ	Комбинация используется при феохромоцитоме. Сначала назначают α-адреноблокаторы, затем β-АБ
3-компонентные схемы	
Метилдопа + АК (дигидропиридиновый) + β-АБ	
Метилдопа + АК + диуретик	
Метилдопа + β-АБ + диуретик	
АК (дигидропиридиновый) + β-АБ + диуретик	
4-компонентные схемы	
Метилдопа + АК (дигидропиридиновый) + β-АБ + диуретик	
Метилдопа + АК (дигидропиридиновый) + β-АБ + α-адреноблокатор	
АК (дигидропиридиновый) + β-АБ + диуретик + клоидин	

3.3. Хирургическое вмешательство: нет.

3.4. Дальнейшее ведение:

Сроки родоразрешения:

- для женщин с неосложненной артериальной гипертензией, АД которых ниже 160/100 мм рт.ст. после 37 недель с антигипертензивным лечением или без нее сроки родов должны решаться индивидуально (желательно 38–39 недель);
- проводить роды женщинам с резистентной гипертензией вне зависимости от срока гестации, после завершения курса кортикостероидами (при необходимости);
- кортикостероиды с целью профилактики РДС синдрома следует предусмотреть всем пациентам с преэклампсией при сроке ≤34+6 недель беременности (УД – А), при сроке ≥34+6 недель, только если предполагается родоразрешение в течение 7 дней (УД – С). Возможно проведение курса кортикостероидов пациенткам при плановом кесаревом сечении при ≤38+6 недель беременности, чтобы уменьшить респираторную заболеваемость (УД – В) [1, 8].

3.5. Индикаторы эффективности:

- достижение целевых уровней АД, профилактика осложнений со стороны матери и плода.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

Показания для плановой госпитализации:

- для дифференциальной диагностики АГ неясного генеза;
- нетяжелая форма преэклампсии (возможна госпитализация в дневной стационар).

Показания для экстренной госпитализации:

- клинические и/или лабораторные признаки преэклампсии;
- тяжелая форма АГ.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

NB! для женщин с гестационной гипертензией (без преэклампсии) стационарный режим может быть полезен для снижения тяжелой гипертонии и преждевременных родов (УД – В) [1, 7, 8];

NB! для женщин с преэклампсией при госпитализации строгий постельный режим не рекомендуется (УД – D) [1, 7, 8].

- рекомендуются оперативные роды (кесарево сечение, или вакуум экстракция или акушерские щипцы во втором периоде) для женщин с тяжелой гипертензией, чья гипертензия не поддается лечению;
- пациентки с преэклампсией после 37 недель должны быть родоразрешены немедленно (I-A) [1, 7, 8];
- для женщин с нетяжелой преэклампсией при 24+0 до 33+6 недель возможна выжидательная тактика (наблюдение) (I-B) [1, 7, 8];
- для женщин с тяжелой преэклампсией, осложненной гемолизом, повышенными ферментами печени, низким тромбоцитом при сроке беременности 24+0 до 34+6 недель беременности отсрочка родоразрешения возможна на период профилактики РДС синдрома (II-2B) [1, 7, 8];
- все пациенты с гемолизом, повышенными ферментами печени, синдромом низких тромбоцитов при беременности ≥35+0 недель должны быть немедленно родоразрешены (II-2B) [1, 7, 8];
- для женщин с гестационной гипертензией (без преэклампсии) при беременности ≥37+0 недель следует обсудить вопрос о родоразрешении в течение нескольких дней (I-B) [1, 7, 8];
- для женщин с гестационной гипертензией (без преэклампсии) <37+0 недель беременности нет достаточных доказательств немедленного родоразрешения (III-C);
- рекомендуется созревание шейки матки при планировании вагинального родоразрешения (I-A) [1, 7, 8];

- стабилизировав состояние женщины в течение 1–12 (обычно за 6–12) ч. после приступа эклампсии, нужно инициировать роды;
- по возможности, преимущество отдаётся вагинальным родам с максимальным обезболиванием (эпидуральная/спинальная анестезия). Кесарево сечение выполняется по акушерским и/или неонатальным показаниям. Состояние после приступа эклампсии не является показанием к кесареву сечению;
- во время родов необходимо мониторировать жизненные функции женщины (АД, SpO₂, почечовой диурез) и состояние плода, в третьем периоде родов назначить окситоцин. В случае послеродового кровотечения эргометрин вводить не рекомендуется;
- в случае выполнения кесарева сечения, рекомендуется спинальная или эпидуральная анестезия. Однако при отсутствии противопоказаний все виды анестезии считаются приемлемыми (УД – А) [1];
- после родов женщина в течение 24–48 ч. наблюдается в палате интенсивной терапии. Не менее 24 ч. вводится поддерживающая доза сульфата магния, мониторируются жизненные функции, по потребности даются антигипертензивные медикаменты. Скорость инфузии – не более 85 мл в час. Необходима профилактика тромбоза.

5.1. Немедикаментозное лечение: смотрите пункт 3.1.

5.2. Медикаментозное лечение:

Критерии начала медикаментозной терапии при преэклампсии

Форма АД	Критерии начала терапии
ПЭ	≥160/110 мм рт.ст.
При ПЭ на фоне АД	≥140/90 мм рт.ст.

NB! Приемлемым диапазоном значений уровня АД при лечении АД у беременных следует считать показатели систолического АД 130–150 мм рт.ст. и диастолического АД 80–95 мм рт.ст (УД – А) [5, 6–8]. Не снижать ДАД ниже 80 мм рт.ст. – нарушается плацентарный кровоток (УД – А) [8].

Нифедипин и MgSO ₄ могут быть использованы одновременно	II-2B
MgSO ₄ – препарат первой линии для лечения тяжелой преэклампсии и эклампсии	1A
MgSO ₄ – препарат выбора для профилактики судорог при тяжелой ПЭ	1A
MgSO ₄ – должен быть введен немедленно при постановке диагноза, независимо от места нахождения пациентки	1A
Фенитоин и бензодиазепины не должны использоваться для профилактики или лечения судорожного синдрома при тяжелой ПЭ, если нет противопоказаний к MgSO ₄ или применение ее неэффективно	ID

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [1, 5–8]

Лекарственная группа/ препарат	Способ применения	Показания	Уровень доказательности
Препараты для лечения хронической АД, гестационной АД			
Альфа-адреномиметики: Метилдопа	таблетки по 250 мг, внутрь 500 мг–2000 мг в сутки (средняя терапевтическая доза 1500 мг в сутки), в 2–3 приема. (Примечание: максимальная суточная доза в рекомендациях США 3000 мг, в Европейских рекомендациях 4000 мг)	препарат первой линии терапии; умеренная и тяжелая гипертензия.	УД – А NB! не было выявлено неблагоприятного воздействия в экспериментах на животных и связи между препаратом и врожденными дефектами при применении в I триместре у человека
α, β-адреноблокаторы: Лабетолол*	20–50 мг, в/в болюсное введение. Время наступления эффекта 5 мин., повторить через 15–30 мин.	Во многих международных рекомендациях является препаратом первой или второй линии при АД у беременных. Противопоказан при бронхиальной астме и сердечной недостаточности. Описаны случаи дистресса у плода и брадикардии у новорожденного.	УД – А NB! наряду с метилдопой наиболее часто назначаемый беременным антигипертензивный препарат в мире. Многочисленные исследования показали безопасность для плода. Не оказывал влияния на ЧСС плода в эксперименте. По сравнению с β-АБ слабо выражена способность проникать через плаценту. Может вызывать неонатальную гипогликемию при применении в высоких дозах.

<p>Селективный β_1-адреноблокатор (β-АБ): Метопролол</p>	<p>Таблетки по 25/50/100/200 мг. Внутрь по 25–100 мг 1–2 раза в сутки, максимальная доза – 200 мг в сутки.</p>	<p>В настоящее время является препаратом выбора при хронической АГ у беременных из группы β-АБ.</p>	<p>УД – В NB! В исследованиях не сообщалось о симптомах и признаках β-блокады у плодов и новорожденных. В плацебо-контролируемом исследовании при применении метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода</p>
<p>Антагонисты кальция: Нифедипин</p>	<p>10 мг внутрь. Время наступления эффекта 30–45 мин., можно повторить через 45 мин. Таблетки пролонгированного действия – 20 мг, таблетки с модифицированным высвобождением – 30/40/60 мг. Средняя суточная доза 40–90 мг в 1–2 приема в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза 120 мг.</p>	<p>Наиболее изученный представитель группы АК, рекомендован для применения у беременных во всех международных рекомендациях в качестве препарата первой или второй линии при АГ у беременных. Накоплен достаточный клинический опыт применения в качестве антигипертензивного препарата, а также токолитика.</p>	<p>УД – А NB! С осторожностью применять одновременно с $MgSO_4$ (описаны случаи гипотонии, угнетения сократимости миокарда, инфаркта миокарда и нервно-мышечной блокады), однако практика показывает допустимость одновременного приема (встречаемость нейромышечной блокады – менее 1%). Не рекомендовано сублингвальное применение, т.к. в ряде случаев может провоцировать резкое неконтролируемое падение уровня АД, что может привести к снижению плацентарного кровотока. Прием внутрь сопоставим по эффективности с внутривенным введением лабеталолола при купировании тяжелой АГ у беременных.</p>

Препараты для лечения тяжелой преэклампсии/эклампсии

<p>Вазодилатирующее средство: Магния сульфат</p>	<p>Ампулы 25% по 20 мл</p>	<p>Нагрузочная доза 5 г (25% – 20 мл) следует вводить внутривенно в течение 10–20 минут с последующим введением 1–2 г/час в течение 24 часов; При наличии судорог или повторе судорог вводится дополнительная доза 2–4 г сухого вещества в/в.</p>	<p>УД – А NB! Препарат выбора для лечения тяжелой преэклампсии. В случае олигурии (диурез <100 мл/4 ч.) нужно уменьшить поддерживающую дозу сульфата магния до 0,5 г/ч. или установить концентрацию магния в крови. Терапевтическая противосудорожная концентрация магния в крови – 1,7–3,5 ммоль/л. При в/в введении сульфата магния нужно следить за коленным рефлексом, частотой дыхания, диурезом.</p>
<p>Ацетилсалициловая кислота</p>	<p>50, 75, 100 мг/сут.</p>	<p>Тератогенные побочные эффекты не зарегистрированы (большой ряд данных).</p>	<p>УД – В</p>

NB! Другие вышеперечисленные гипотензивные средства применяются только при тяжелой АГ.

* Применение после регистрации в РК.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения) [1, 5–8]

Лекарственная группа/препарат	Способ применения	Показания	Уровень доказательности
α, β-адреноблокаторы: Карведилол	Таблетки 12,5 мг, 25 мг	При хронической АГ с нарушением ритма и снижением фракции выброса.	УД – С NB! Нет данных, свидетельствующих о безопасности карведилола (есть вероятность проникновения в плаценту).
Пиндолол	Таблетки по 5 мг. Внутрь 5–30 мг в сутки в 2–3 приема, максимальная разовая доза 20 мг, максимальная суточная – 60 мг.	Исследования показали безопасность для плода во 2 и 3 триместрах. Не сообщалось о симптомах Р-блокады у плода и новорожденных.	УД – В
Пропранолол	Таблетки по 40 мг. Внутрь 80–160 мг в сутки в 2–3 приема, максимальная суточная доза 320 мг.	Описано множество нежелательных фетальных и неонатальных эффектов при приеме препарата (задержка развития плода, гипогликемия, брадикардия, полицитемия и другие симптомы β-блокады), дозы 160 мг и выше вызывают более серьезные осложнения, но токсичными могут быть и низкие дозы.	УД – В
β-адреноблокатор: Небиволол	Таблетки по 5 мг. Внутрь 2,5–5 мг/сут., максимальная суточная доза 10 мг	Имеются данные по использованию у человека в отечественной литературе. Не отмечено неблагоприятных влияний небиволола на плод, а также на состояние здоровья, рост и развитие детей в течение их первых 18 месяцев жизни.	УД – С
Диуретики гидрохлортиазид; фуросемид; спиронолактон.	Гидрохлортиазид – таблетки по 25 мг, внутрь 12,5–25 мг в сутки. Фуросемид – таблетки по 40 мг, внутрь 20–80 мг в сутки Спиронолактон – таблетки 25–100 мг, внутрь до 200 мг в день.	Гидрохлортиазид – Может быть использован при хронической АГ в качестве препарата третьей линии. Большая часть контролируемых исследований включала беременных с нормальным АД, а не с АГ. В 567 случаев наблюдения специфических аномалий при применении в I триместре отмечено не было, аналогичные данные получены при анализе Датского (232 беременные) и Шотландского (73 пациентки) регистров. Однако в рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE, 2010) применение в I триместре не рекомендовано, данные по безопасности для плода оцениваются как противоречивые. Фуросемид – Применение оправдано, если беременность осложнена почечной или сердечной недостаточностью.	УД – С NB! При АГ и отеках диуретики не входят в число рутинно применяемых ЛС, не рекомендованы для использования при ПЭ и абсолютно противопоказаны в случае нарушения маточно-плацентарного кровотока и при задержке внутриутробного развития плода, т.к. могут уменьшить объем плазмы и вызвать снижение кровоснабжения плаценты. Побочные эффекты диуретиков: сухость во рту, диспептические расстройства, сердцебиение, судороги икроножных мышц; применение сопряжено с риском развития электролитных нарушений у матери.

Селективный бета₁-адреноблокатор Бисопролол	5,0–10 мг/сут.	При беременности бисопролол следует рекомендовать к применению только в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и/или ребенка.	УД – С Брадикардия и гипогликемия у плода
Блокатор кальциевых каналов (класс IV): Верапамил	80, 240 мг раствор для инъекций 0,25%	Артериальная гипертензия, осложненная нарушением ритма сердца	УД – С Пероральный: Хорошо переносится (ограниченный опыт во время беременности). При внутривенном использовании может быть связано с большим риском гипотензии и последующей гипоперфузии плода
Периферические вазодилататоры: Нитроглицерин	Таблетки по 5 мг в ампулах.	5–15 мг/ч. в/в	УД – С NB! Препарат выбора при АГ+ПЭ, осложненным отеком легких
Ингибиторы АПФ короткого действия	Каптоприл 25 мг таб.; Эналаприл малеат 5 мг.	Препарат выбора в лактационном периоде.	УД – С Противопоказаны при беременности!

При необходимости комбинации препаратов см. п. 3.2.

5.3. Хирургическое вмешательство:

Приоритетным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути. Оперативные роды по акушерским показаниям (см. КП Кесарево сечение).

5.4. Дальнейшее ведение:

Пациенткам с артериальной гипертензией после родов необходимо:

- измерять АД ежедневно;
- поддерживать АД ниже 140/90 мм рт.ст.;
- продолжать гипотензивное лечение;
- пересмотреть гипотензивную терапию через 2 недели после родов;
- если пациентка принимала препараты метилдопы для лечения артериальной гипертензии, необходимо прекратить его применение в течение 2-х недель и возобновить гипотензивную терапию, которая принималась до беременности;
- у пациенток с преэклампсией необходимо при каждом измерении АД уточнять жалобы на головную боль и боль в эпигастрии.

6. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ:

- отсутствие симптомов преэклампсии;
- уровень АД ниже 140/90 мм рт.ст. с лечением или без него;
- стабильные или улучшенные результаты анализов крови.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Тулетова Айнур Серикбаевна – доцент кафедры акушерства и гинекологии интернатуры АО «Медицинский университет Астана», PhD, врач высшей категории.
- 2) Доцанова Айкерм Мжаверовна – профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии интернатуры АО «Медицинский университет Астана», доктор медицинских наук, врач высшей категории.
- 3) Искаков Серик Саятович – доцент, заведующий кафедрой постдипломного образования АО «Медицинский университет Астана», кандидат медицинских наук.
- 4) Сермазинова Галия Куттибаевна – врач кардиолог высшей категории, КФ УМС «Национальный научный центр материнства и детства (консультант группы), PhD.
- 5) Калиева Шолпан Сабатаевна – доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный университет», кандидат медицинских наук.

7.2. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3. Рецензенты:

Калиева Лира Габасовна – профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РГП на ПХВ

«Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», врач высшей категории, доктор медицинских наук.

7.4. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5. Список использованной литературы:

- 1) Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. SOGC №307, May 2014.
- 2) The Somanz guideline for the management of hypertensive disorders of pregnancy, 2014.

- 3) Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health, 4 (2014): 97–104.
- 4) Hypertension in pregnancy. ACOG 2013 Clinical guideline.
- 5) SC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011.
- 6) Гипертензия во время беременности. Клиническое руководство. МЗ РК 2012 г.
- 7) Диагностика и лечение артериальной гипертонии у беременных. Федеральные клинические рекомендации. 2014 г.
- 8) Hypertension in pregnancy. NICE, Clinical guideline, 2010.

Приложение 1

NB!

- Когда повышение артериального давления не является тяжелым и преэклампсия не подозревается, рекомендуется амбулаторный контроль артериального давления или мониторинг артериального давления дома для подтверждения артериальной гипертонии (II-2C).
- При использовании домашнего контроля артериального давления пациент должен быть обучен измерению артериального давления и интерпретации показаний (III-C).
- Точность всех устройств измерения артериального давления, используемых в больницах или офисах, должна регулярно проверяться на калиброванном устройстве (II-3C).
- Точность всех используемых автоматизированных устройств для домашнего контроля артериального давления необходимо регулярно проверять (III-C).

Приложение 2

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ЭКЛАМПСИИ

1. Защитите женщину от повреждений, но не удерживайте ее активно. Уложите женщину на левый бок для уменьшения риска аспирации желудочного содержимого, рвотных масс и крови. Вызовите на себя анестезиолога, анестезистку, врача акушера-гинеколога, акушерку, санитарку, лаборанта. Одновременно необходимо аспирировать содержимое полости рта. Подать кислород со скоростью 8–10 л в минуту.
2. Катетеризуйте периферическую вену (№14-16G) и начните стартовую дозу магния сульфат 25% – 20,0 мл в/в в течение 10–20 мин. Подключите систему с поддерживающей дозой магния сульфат на 320 мл физ. р-ра – 80 мл 25% р-ра сульфата магния, вводить в/в с учетом скорости введения 11 кап./мин. – 1 г сухого вещества/час при тщательном контроле АД и ЧСС. Скорость введения препарата можно увеличить до 2 г сухого вещества под контролем уровня магния в крови.
3. При повторном приступе эклампсии введите Нагрузочную дозу – 2 г сухого вещества сульфата магния (8 мл 25% р-ра) в/в медленно в течение 3–5 минут.
4. При сохраняющейся гипертензии подключаем гипотензивную терапию.
5. Катетеризуйте мочевой пузырь. Пациентка должна быть транспортирована в ОАРИТ.
6. При эклампсическом статусе, коме, при невозможности адекватного сознания перевод на ИВЛ.
7. При стабилизации пациентки в течение 2–3 часов – ставить вопрос о родоразрешении. Продолжительность непрерывного внутривенного введения сульфата магния в течение 12–24 часов (1–2 г в час).

Источник: www.rcrz.kz

Клинический протокол диагностики и лечения: Аномалии родовой деятельности

Одобен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 27 декабря 2017 года
Протокол №36

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
O62	Нарушения родовой деятельности (родовых сил)
O62.0	Первичная слабость родовой деятельности
O62.1	Вторичная слабость родовой деятельности
O62.2	Другие виды слабости родовой деятельности
O62.3	Стремительные роды
O62.4	Гипертонические, некоординированные и затянувшиеся сокращения матки
	Исключено: дистоция (трудные роды) (плодного происхождения, материнского происхождения) БДУ (O66.9)
O62.8	Другие нарушения родовой деятельности
O62.9	Нарушение родовой деятельности неуточненное
O63	Затяжные роды
O63.0	Затянувшийся первый период родов
O63.1	Затянувшийся второй период родов
O63.2	Задержка рождения второго плода из двойни, тройни и т.д.
O63.9	Затяжные роды неуточненные

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

МКБ – Международная классификация болезней
АД – Артериальное давление
КТГ – Кардиотограмма плода
УЗИ – Ультразвуковое исследование
РД – Родовая деятельность

1.4. Пользователи протокола: акушеры-гинекологи, акушерки.

1.5. Категория пациентов: Роженицы в сроке гестации до 42 недели беременности, роды у которых вышли за пределы нормы вне зависимости от паритета родов, предполагаемой массы плода, предлежащей части и вида.

1.6. Шкала уровня доказательности: Соотношение между степенью убедительности доказательств и видом научных исследований.

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.8. Определение:

Нормальный прогресс в родах определяется как наличие эффективных маточных сокращений, сопровождающихся раскрытием шейки матки и опусканием головки плода. На основании наблюдения тысяч неосложненных естественных родов были определены временные нормы и ключевые точки развития родового процесса. Несоответствие этим критериям определяют как «аномалии родовой деятельности», которые приводят к увеличению риска неблагоприятных исходов [1, 2].

Поэтому «аномалии родовой деятельности» являются сигналом для акушерки или акушера-гинеколога к рассмотрению альтернативных методов для успешного родоразрешения, что позволит уменьшить риски для матери и ребенка [1].

Проблема заключается в том, что всеобщий консенсус относительно того, что является задержкой в прогрессе родов, отсутствует, поскольку не существует еще универсального определения «нормы» [2]. Общепринятым на

сегодняшний день является термин **неудовлетворительный прогресс родов**, указывающий на нарушение прогресса родов.

NB! «Роды при аномалиях родовых сил», «роды при слабости родовой деятельности», «роды при сильной (чрезмерной) родовой деятельности», «дистоция» (задержка) являются традиционными, но неточными терминами, которые использовались ранее при описании сократительной функции матки как отклонения от спонтанных вагинальных родов, наблюдаемых у большинства женщин.

Периоды родов (ВОЗ, 2015), [1]:

Первый период – время от начала регулярных схваток до полного раскрытия шейки матки:

- латентная фаза первого периода родов длится до 6 см раскрытия шейки матки;
- активная фаза первого периода родов длится с 6 см (включительно) до полного раскрытия шейки матки.

Второй период – время от полного раскрытия шейки матки до рождения плода:

- пассивная фаза второго периода родов – от полного раскрытия шейки матки до начала потуг;
- активная фаза второго периода родов – с начала потуг до изгнания плода.

Третий период – время от рождения плода до выделения последа.

Критерии латентной и активной фаз первого периода:

Клинически латентную фазу родов трудно распознать. Ее продолжительность может варьировать в большой степени, в связи с чем трудно определить границы нормы.

Латентная фаза наступает, когда женщина начинает ощущать регулярные схватки, и заканчивается с началом ускорения раскрытия шейки матки [3].

Многие исследователи предпочитают игнорировать латентную фазу, потому что ее начало не может быть определено ни одним объективным методом.

Точные нормативные показатели не определены, что отчасти связано с тем, что латентная фаза родов не может быть определена объективно, не достигнут консенсус в определении «продолгованной латентной фазы родов», и в связи с этим не определена необходимость вмешательств.

Новое клиническое руководство ВОЗ (2014) по стимуляции родов касается только слабости родовой деятельности в активной фазе родов.

В клиническом руководстве NICE по ведению родов не дано определения продолгованной латентной фазы [2].

В соответствии с Австралийскими клиническими рекомендациями не существует верхней границы длительности латентной фазы родов [2].

Неправильная диагностика продолгованной латентной фазы приводит к необоснованному применению индукции или стимуляции родов, которые могут оказаться безуспешными. Это может также привести к

необоснованному кесареву сечению и амниониту [2].

Средняя продолжительность латентной фазы первого периода – 8 часов. Однако у некоторых рожениц указанная фаза может закончиться быстрее, а у других – позже, что не всегда будет указывать на патологическое течение родов [2].

В современном акушерстве длительной латентной фазой у первородящих считают 20 и более часов, у повторнородящих – 14 и более часов. Однако даже превышение вышеуказанных временных границ (20 и 14 часов соответственно) не должно быть показанием для кесарева сечения, если шейка матки продолжает раскрываться и сглаживаться, а состояние матери и внутриутробного плода остаются удовлетворительными [4].

Раскрытие шейки матки 6 см следует считать пологом активной фазы для большинства женщин в родах [1].

1.9. Классификация ВОЗ, 2007 [2]:

1. Ложные роды
2. Пролонгированная латентная фаза
3. Пролонгированная активная фаза
- 3.1.** Клинически узкий таз/Механическое препятствие
- 3.2.** Неправильное положение или предлежание плода
- 3.3.** Недостаточная сократительная активность матки
4. Затяжной период изгнания

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии:

А) Ложные роды (схватки).

Жалобы

- на схваткообразные боли внизу живота, пояснице.

Анамнез: характерного анамнеза нет.

Физикальное обследование:

Общий осмотр:

- нерегулярные сокращения матки, или регулярные, но менее 2-х схваток за 10 мин. Вне схваток матка в нормальном тонусе.

Влагалищное исследование: раскрытие шейки матки до 4 см.

- Если схватки прекращаются, то считается, что это были предвестники родов. Если схватки становятся регулярными и происходит раскрытие шейки матки 4 см и более, считается, что женщина находится в латентной фазе родов [2, 3, 4].
- При раскрытии шейки матки на 0–3 см и слабых схватках, менее 2 за 10 минут, ВОЗ рекомендует оценить прогресс через 8 часов [2, 3, 5].
- Если спустя 8 часов не происходит усиления схваток, плодные оболочки целы, отсутствует динамика в раскрытии шейки матки, то следует выписать женщину домой и, посоветовать ей вернуться в стационар, в случае появления боли/

дискомфорта, кровянистых выделений, подтекания околоплодных вод. ВОЗ рекомендует обследовать пациентку на предмет инфекций мочевыводящих путей или другой локализации [2, 3, 4].

Лабораторные исследования: нет.

Инструментальные исследования:

- осмотр на зеркалах.

Перечень основных диагностических мероприятий:

- определить положение и предлежание плода;
- вагинальное исследование;
- контроль сердцебиения плода.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- КТГ.

Б) Пролонгированная латентная фаза

Жалобы

- На схваткообразные боли внизу живота, пояснице.

Анамнез: характерного анамнеза нет.

Физикальное обследование

Общий осмотр:

- регулярные сокращения матки менее 3-х схваток за 10 мин.
- Вне схваток матка в нормальном тонусе.

Влагалищное исследование:

- при наличии схваток, при повторном осмотре через 4 часа нет изменений в состоянии и раскрытии шейки матки.

Лабораторные исследования: нет.

Инструментальные исследования:

- осмотр на зеркалах.

Перечень основных диагностических мероприятий:

- определить положение и предлежание плода;
- вагинальное исследование;
- контроль сердцебиения плода.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- КТГ.

В) Пролонгированная активная фаза первого периода родов.

Жалобы

- специфических нет, начало активной фазы может протекать в обычном темпе.

Анамнез

- особенностей анамнеза нет.

Физикальное обследование

Общий осмотр:

- пальпаторное определение регулярных сокращений матки менее 3 схваток за 10 минут, каждая схватка длится менее 40 секунд.

Оценка схваток:

- Если они эффективны (не менее 3 за 10 минут, длительностью не менее 40 секунд), следует заподозрить клинически узкий таз, механическое препятствие, неправильное положение или предлежание.
- Если они неэффективны (менее 3 схваток,

длительностью менее 40 секунд) следует заподозрить аномалию родовой деятельности – недостаточная сократительная активность матки.

- Не всегда возможно выявить специфическую причину недостаточного прогресса в родах, потому что зачастую они взаимосвязаны [1].

- В активную фазу родов описывают 2 вида аномалий родовой деятельности: первичная слабость родовой деятельности и вторичная слабость родовой деятельности [4]:

Первичная слабость родовой деятельности (если в активную фазу развитие родов идет в правой части партограммы) – это наиболее частая аномалия родовой деятельности в первом периоде родов, самой частой причиной которой является неадекватная сократительная активность матки. **Вторичная слабость родовой деятельности** (когда прогресс является нормальным, в начале активной фазы роды развиваются нормально, но затем раскрытие шейки матки прекращается или происходит медленно) – это гораздо менее частый вид аномалии родовой деятельности, не всегда вызванный клинически узким тазом, но также часто связанный с неадекватной сократительной активностью матки. Если маточные сокращения удастся скорректировать, то роды могут закончиться через естественные родовые пути. Однако диагноз вторичной слабости родовой деятельности обязывает к поиску очевидной проблемы с плодом («passenger») (крупный плод, неправильное положение плода, гидроцефалия, лобное предлежание) и родовым каналом («passage») (анатомически узкий таз, опухоли таза, деформация таза вследствие перелома).

Влагалищное исследование: Для диагностики замедления активной фазы 1-го периода родов нужно принять во внимание все аспекты динамики родовой деятельности [6]:

- открытие шейки матки менее чем на 2 см за 4 часа при первых родах,
- открытие шейки матки менее чем на 2 см за 4 часа или замедление динамики для вторых и последующих родов,
- опускание и поворот головки плода,
- изменения силы, продолжительности и частоты схваток.
- Открытие шейки матки в 6 см следует считать началом активной фазы родов у большинства женщин. Таким образом, до раскрытия шейки матки на 6 см стандарты динамики активной фазы не применяются [2].
- Порог, при котором замедление раскрытия шейки матки вызывает необходимость в инфузии окситоцина у первородящих, должен быть:
- Надлежащим образом индивидуализирован на основе информированного общения между пациенткой и медработником.
- Обычно он соответствует раскрытию шейки матки на 1 см в час для большинства женщин при са-

мопроизвольных родах, но может достигать 1 см за 2 часа у тех женщин, которые предпочитают минимум вмешательств [6].

В.1) Пролонгированная (удлиненная) активная фаза: несоответствие размеров таза матери размерам плода (клинически узкий таз) [2, 7]:

- вторичная остановка раскрытия шейки матки и опускания предлежащей части плода при эффективных схватках;
- клинически узкий таз развивается в результате наличия крупных размеров плода или анатомически узкого таза матери;
- если роды продолжаются при наличии клинически узкого таза, это может привести к остановке родовой деятельности или обструкции;
- лучшим тестом для определения адекватности размеров таза являются роды.

В.2) Пролонгированная (удлиненная) активная фаза: механическое препятствие [2]:

- вторичная остановка раскрытия шейки матки и опускания предлежащей части плода;
- 3-я степень смещения костей черепа плода;
- отсутствие плотного контакта между шейкой матки и предлежащей частью плода;
- отечность шейки матки;
- растяжение нижнего маточного сегмента;
- формирование контракционного кольца;
- дистресс плода или матери.

В.3) Пролонгированная (удлиненная) активная фаза: неадекватная сократительная деятельность матки. Если схватки неэффективны, а клинически узкий таз и наличие механического препятствия исключены, наиболее вероятной причиной удлинения родов является аномалия родовой деятельности (слабость родовой сил).

Лабораторные исследования: нет.

Инструментальные исследования:

- контроль за состоянием внутриутробного плода.

Перечень основных диагностических мероприятий:

- Оценка состояния роженицы
- ведение партограммы;
- изучение характера схваток;
- вагинальное исследование;
- контроль за сердцебиением плода.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий

- КТГ.

Затяжной второй период родов [8, 9]:

- по крайней мере 2 часа потужного периода у повторнородящих женщин.
- по крайней мере 3 часа потужного периода у первородящих.
- в конкретных случаях нормальной может считаться большая продолжительность (например, при использовании эпидуральной анальгезии или неправильном положении плода).

2.1. Диагностический алгоритм:

Ложные схватки:

- при жалобах на схваткообразные боли внизу живота и поясничной области необходимо оценить характер схваток, провести осмотр на зеркалах и внутреннее (вагинальное) исследование (раскрытие от 0 до 3 см),
- оценка схваток, при наличии менее 2 схваток за 10 минут повторить исследование через 8 часов. Если фиксируются изменения: сглаживание и раскрытие шейки матки, то ставится диагноз – **«первый период родов»**. В противном случае (при отсутствии изменений в шейке матки), несмотря на продолжающиеся схватки, диагноз – **«ложные схватки»** остается.

С диагнозом «ложные схватки», беременная может наблюдаться в течение 24 часов. Если по истечении 24 часов стационарного наблюдения родовая деятельность не отмечается, структурные изменения в шейке матки не прогрессируют и состояние матери и внутриутробного плода удовлетворительны, то беременная выписывается с рекомендацией вернуться при появлении признаков родов: регулярные прогрессирующие схватки (не менее двух, подсчитанные за 10 мин), а также при появлении возможных осложнений: кровянистые выделения из половых путей, отсутствие шевеления плода, излитие околоплодных вод, болезненные схватки, головные боли, тошнота, рвота и т.п.

Пролонгированная латентная фаза

- ACOG и SMFM недавно заявили, что пролонгированная латентная фаза не должна являться показанием к кесареву сечению, так как большинство женщин с пролонгированной латентной фазой все равно вступят в активную фазу, тогда как выжидательная тактика, за некоторыми исключениями, приведет либо к прекращению схваток, либо с помощью амниотомии или окситоцина (или обоих вмешательств) перейдет в активную фазу [10].
- Кроме случаев, когда есть противопоказания к выжидательной тактике, следует придерживаться амбулаторных мер поддержки пациентки, а госпитализацию в стационар следует отложить до активной фазы родов. Максимальное терпение и минимум вмешательств являются ключевыми факторами тактики ведения [6].
- Информированное обсуждение возможностей наблюдения амбулаторно и в стационаре, наряду с индивидуализированной и согласованной с женщиной тактикой, должны быть основой ведения женщин в латентной фазе родов [3, 6, 8].

Если латентная фаза первого периода родов более 8 часов, но признаков прогресса родовой деятельности не наблюдается (количество и продолжительность схваток остаются на уровне 1–2 схватки за 10 мин.), то необходимо оценить характер схваток, внутриутроб-

ное состояние плода и провести влагалищное (внутреннее) исследование:

1) при отсутствии изменений в раскрытии и сглаживании шейки матки и удовлетворительном состоянии плода пересмотреть диагноз. Возможно, родовая деятельность еще не началась, тогда ставится диагноз – «**ложные схватки**»;

2) при наличии изменений в степени сглаживания или раскрытия шейки матки, которые не соответствуют ожидаемому прогрессу (6 см по истечении 8 часов латентной фазы), ставится диагноз «**латентная фаза первого периода родов**». Необходимо придерживаться выжидательной тактики. Роженица продолжает оставаться в латентной фазе, возможно, для нее это вариант нормы. Оправданными вмешательствами на следующие 6 часов у повторнорожающих и 12 часов у первородящей являются:

- создание комфорта во время родов;
- присутствие компаньона (обученного партнера) или сопровождающего лица;
- вертикальное положение, свобода передвижения (особенно ходьба);
- наблюдение и немедикаментозные методы ускорения родов;
- утоление голода;
- питье;

3) если латентная фаза у повторнородящей превышает 14 часов или 20 часов у первородящей, то следует наряду с подтверждением диагноза «**пролангированная латентная фаза**» начать проведение вмешательств в виде амниотомии и через час при необходимости провести родостимуляцию окситоцином:

- если роженица вошла в активную фазу, спустя 8 часов после начала инфузии окситоцина, то продолжить ведение родов через естественные родовые пути;
- если прогресс в родовой деятельности и раскрытии шейки матки есть, но роженица не вошла в активную фазу спустя 8 часов после начала введения окситоцина (**непременное условие – положительная динамика через четыре часа после начала инфузии окситоцина!**), то следует выставить диагноз «**затянувшаяся латентная фаза, не поддающаяся медицинской коррекции**» и завершить роды путём кесарева сечения; или, альтернативно, продолжить осторожную стимуляцию окситоцином под тщательным наблюдением, при удовлетворительном состоянии роженицы и внутриутробного плода [2, 3, 10].

Пролангированная активная фаза первого периода родов.

Диагноз «**Пролангированная активная фаза**» ставится при достижении линии действия партограммы.

NB! По мнению ВОЗ, если роды достигают «линии действия», следует выяснить причины неудовлетворительного прогресса родов и принять надлежащие меры. Если считать, что пересечение «линии действия» нежелательно, следующее влагалищное исследование

должно быть выполнено не позднее предполагаемого момента пересечения «линии действия» в отсутствие динамики раскрытия шейки матки. Таким образом, если влагалищное исследование проводится в момент пересечения «линии бдительности», то следующее исследование должно быть выполнено через 4 часа. Заданный интервал времени отражает период между «линиями бдительности» и «деятельности» на партограмме и еще более усиливает необходимость тайм-аута для подтверждения диагноза отсутствия прогресса в родах, прежде чем будет предпринято какое-либо вмешательство. ВОЗ признала, что влагалищное исследование через более короткие интервалы может быть показано в связи с состоянием матери или ребенка. В любом случае приоритет должен быть к минимизации общего количества влагалищных исследований.

Необходимо:

- оценить акушерскую ситуацию для решения вопроса о необходимой коррекции родовой деятельности, так как пересечение линии бдительности свидетельствует о скорости раскрытия маточного зева менее 1 см/час, но более 0,5 см/час. При целом плодном пузыре, удовлетворительном состоянии роженицы и внутриутробного плода, возможно, это является нормой для роженицы. То есть ситуация свидетельствует о том, что роды происходят медленнее, чем в среднем, но это еще не патология и не является показанием для медицинского вмешательства.

Оправданные вмешательства:

- активизация роженицы (ходьба, передвижения по палате и т.д.) бывает достаточной в стимуляции родовой деятельности и успешного завершения родов,
- создание комфортной атмосферы в родильном отделении, присутствие партнера во время родов,
- употребление пищи и жидкости во время родов,
- частая смена положения тела роженицы [13, 14].

Если, несмотря на проведение немедицинских вмешательств, отмечается пересечение линии действия партограммы, то ставится диагноз «**Пролангированная активная фаза первого периода родов**».

Дальнейшая тактика:

- полная клиническая оценка состояния матери, плода и акушерской ситуации;
- родоразрешение путем кесарева сечения, если отмечается неудовлетворительное состояние внутриутробного плода;
- при удовлетворительном состоянии внутриутробного плода коррекция родовой деятельности, соответствующая клинической форме аномалии родовой деятельности;
- если причиной затяжных родов является слабость родовой деятельности (менее трех схваток за 10 минут и/или каждая схватка продолжительностью менее 40 секунд) и нет противопоказаний (несоответствие между размерами таза матери и головкой плода, неправильное предлежание

плода, неудовлетворительное состояние внутриутробного плода), то:

- при наличии целого плодного пузыря – произвести амниотомию, искусственное вскрытие плодного пузыря дает полезную информацию о состоянии плода (объем и цвет околоплодных вод). Маловодие или мекониальное окрашивание вод являются критериями для непрерывного КТГ мониторинга;
- помочь роженице принять вертикальные позиции и продолжить оказывать поддержку в родах;
- если через один час после амниотомии не развилась активная родовая деятельность (3–4 схватки за 10 минут, длительностью более 40 сек.), следует начать родостимуляцию окситоцином, согласно протоколу (см. протокол родоусиление), оценить скорость раскрытия шейки матки посредством влагалищного осмотра через 4 часа после того, как установилась хорошая родовая деятельность (3–4 схватки за 10 минут, длительностью более 40 сек.). В настоящее время рекомендуется проводить **оценку раскрытия шейки по истечении четырех часов адекватных маточных сокращений на фоне инфузии окситоцина**, прежде чем выставить диагноз обструкции в родах и произвести кесарево сечение. Эти рекомендации основаны на строгом мониторинге за состоянием матери и в/у плода [11];
- при отсутствии прогресса (раскрытие маточного зева на прежнем уровне) – роды закончить операцией кесарево сечение, диагноз **«Обструктивные роды в активной фазе первого периода родов»**;
- при наличии прогресса продолжить введение окситоцина и оценивать ситуацию каждые 2 часа, внимательно отслеживая прогресс (скорость раскрытия ш/м не менее 1 см в час) [12]; при отсутствии прогресса (раскрытие ш/м на прежнем уровне) роды закончить операцией кесарево сечение с диагнозом **«Обструктивные роды в активной фазе первого периода родов»**.
- Если после амниотомии самостоятельно (без стимуляции окситоцином) развилась хорошая родовая деятельность (3–4 схватки за 10 минут, длительностью более 40 сек. каждая), но прогресса в раскрытии шейки матки нет, то необходимо проверить скорость раскрытия шейки матки посредством влагалищного осмотра через 2 часа после того, как установилась хорошая родовая деятельность:
- при наличии прогресса – вести роды через естественные родовые пути;
- при отсутствии прогресса (раскрытие маточного зева на прежнем уровне), роды закончить операцией кесарево сечение с диагнозом **«Обструктивные роды в активной фазе первого периода родов»**, так как родостимуляция в данном случае противопоказана, а дальнейшее ведение родов через естественные родовые пути небезопасно.

3. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

3.1. Показания для плановой госпитализации: нет.

3.2. Показания для экстренной госпитализации: родовая деятельность.

4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

Пролонгированная (удлиненная) активная фаза: несоответствие размеров таза матери размерам плода (клинически узкий таз):

- в случае гибели плода выполнить краниотомию,
- в случае живого плода – кесарево сечение.

Пролонгированная (удлиненная) активная фаза: механическое препятствие:

- Вакуум-экстракция
- Плод жив, полное открытие шейки матки и головка плода находится на уровне «0» или ниже.
- Кесарево сечение
- Плод жив, но нет полного открытия шейки матки или
- Головка плода находится слишком высоко для вакуум-экстракции.
- Краниотомия
- Плод мертв.

Пролонгированная (удлиненная) активная фаза: ведение при неадекватной сократительной деятельности:

Если схватки неэффективны, а клинически узкий таз и наличие механического препятствия исключены, наиболее вероятной причиной удлинения родов является аномалия родовой деятельности.

- Профилактика аномалий родовой деятельности.
- Ведение: стимуляция
 - Амниотомия
 - Инфузия окситоцина

NB! Для акушеров, ведущих роды. Когда замедление динамики в первом периоде родов имеет место у нерожавших женщин, должно быть рассмотрено использование окситоцина. Повторнородящая женщина с подтвержденным замедлением динамики родов в первом периоде должна быть осмотрена врачом, который должен провести полную оценку, в том числе выполнить пальпацию живота и влагалищное исследование, прежде чем принимать решение об использовании окситоцина [2].

Профилактика аномалий родовой деятельности

- Комфорт во время родов, включающий:
 - питание
 - питье
- Присутствие компаньона (обученного партнера) на родах.
- Вертикальное положение, особенно хождение во время родов. Внутривенное введение жидкостей с целью сокращения продолжительности родов не рекомендуется [7].

Стимуляция родовой деятельности [7, 10]:

- Выполняется только после проведения клинического обследования, исключения клинически узкого таза, особенно у повторнородящих женщин.
- Выполняется только при наличии четких медицинских показаний, и когда ожидаемые преимущества перевешивают потенциальный вред.
- Проводится только в учреждениях, где есть возможность коррекции возможных исходов, в частности побочных эффектов или недостижения спонтанных родов через естественные родовые пути.
- В учреждении должно быть доступно оборудование для постоянного мониторинга сердечного ритма плода и частоты и силы схваток.
- Выполняется с осторожностью, так как процедура несет в себе риск гиперстимуляции матки, с потенциальными последствиями в виде дистресса плода и разрыва матки.
- Не рекомендовано применение орального мизопростола для стимуляции родовой деятельности.

Инфузия окситоцина [2, 3, 7]:

- Эффективная доза окситоцина значительно варьирует для каждой женщины.
- В большинстве случаев адекватные схватки могут установиться при скорости инфузии 12 мЕд/мин.
- Увеличивать дозу окситоцина нужно не чаще чем 1 раз в 30 минут.
- Дозу окситоцина повышают до появления 4–5 схваток за 10 минут.
- Максимальная скорость введения, согласно инструкции производителя, составляет 20 мЕд/мин.
- Максимальная скорость введения не должна превышать 32 мЕд/мин.

Критерии эффективности родостимуляции:

- 3–4 схватки за 10 минут, каждая из которых продолжается более 40 секунд;
- динамика раскрытия шейки матки не менее 1 см за час спустя 2 часа после серии эффективных схваток (проводится оценка динамики родов с помощью влагалищного исследования)

и/или

- оценка динамики опускания головки плода.

Критерии неэффективности стимуляции родовой деятельности:

- отсутствие адекватных схваток при максимальной скорости введения окситоцина (32 мЕд/мин.);
- отсутствие динамики раскрытия шейки матки, или раскрытие менее чем 1 см в час

и/или

- головка плода не опускается (если нет признаков клинически узкого таза или механического препятствия).

Повторная оценка прогресса при влагалищном исследовании через 2 часа **после установления сильных схваток** (4–5 схваток за 10 минут):

- если нет прогресса между 2-мя влагалищными

исследованиями, родоразрешить путем операции кесарева сечения;

- если прогресс продолжается, следует продолжить инфузию окситоцина и повторить исследование через 2 часа. Продолжить отслеживать развитие родов. Невозможность достичь удовлетворительного прогресса родов, выражающегося в раскрытии шейки матки менее 1 см/ч. между 2-мя влагалищными исследованиями, является показанием к родоразрешению путем кесарева сечения.

Затяжной второй период родов/недостаточная динамика [1]

- Оперативное влагалищное родоразрешение во втором периоде родов при достаточном опыте врача следует считать безопасной и допустимой альтернативой кесареву сечению.
- Следует поощрять развитие и поддержание практических навыков по оперативному влагалищному родоразрешению:
 - Вакуум-экстракция плода;
 - Наложение акушерских щипцов.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Показания	Уровень доказательности
	Окситоцин	Пролонгированная активная фаза первого периода родов	A (1)

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): нет.

5. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ, ОПИСАННЫХ В ПРОТОКОЛЕ:

- удовлетворительное состояние роженицы, плода и новорожденного;
- при операции кесарево сечение – отсутствие послеоперационных осложнений.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1. Список разработчиков протокола:

1) Искаков Серик Саятович – доцент, заведующий кафедрой постдипломного образования АО «Медицинский университет Астана», кандидат медицинских наук.

2) Иманкулова Балкенже Жаркемовна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог высшей категории отделения женских болезней, Корпоративный фонд «University Medical Center» Национальный научный центр материнства и детства.

3) Коркан Ануар Иванович – профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом неонатологии РГП на ПХВ «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

4) Сармуддаева Чапен Акановна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по аудиту ГКП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», г. Алматы.

5) Калиева Шолпан Сабатаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет».

6.2. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3. Рецензент: Аимбетова Алия Робертовна – профессор РГП на ПХВ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», доктор медицинских наук, г. Алматы.

6.4. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5. Список использованной литературы:

1) Неудовлетворительный прогресс родов, МО 7, ВОЗ, 2015 год. Учебный пакет по эффективной перинатальной помощи (ЭПП), 2-ое издание.

2) WHO. Integrated Management of Pregnancy and Childbirth. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors., Geneva 2000; reprinted 2007.

3) Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. NICE guidelines (draft). May 2014.

4) Best Practice in labour and delivery. Edited by Warren R and Arulkumaran S. Cambridge ed. 2009.

5) Greulich B., Tarrant B. The latent phase of labor: diagnosis and management. J. Midwifery Womens Health. 2007 May-Jun; 52 (3): 190–8.

6) Essential Antenatal, Perinatal and Postpartum Care. WHO, Copenhagen, 2002.

7) WHO recommendations for augmentation of labour. WHO, 2014.

8) Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. NICE guidelines, 2007.

9) Midwifery Womens Health. 2007 May-Jun; 52 (3): 190–8. Greulich B., Tarrant B. The latent phase of labor: diagnosis and management.

10) Villano K.S., Lo J.Y., Alexander J.M., et al. A dose-finding study of oral misoprostol for labor augmentation. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204: 560.e1.

11) Managing Complications in Pregnancy and Childbirth. A guide for midwives and doctors. WHO, 2007.

12) Preventing prolonged labour: a practical guide. The Partograph. WHO, 1994.

10.21518/2079-701X-2018-7-50-53

Применение препаратов магния во время беременности



О.И. Лисицына, Е.Г. Хилькевич – д.м.н.
Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, г. Москва

Магний – уникальный микроэлемент в организме человека, необходимый для адекватного функционирования всех органов и систем. Во время беременности потребность в магии существенно возрастает, что обусловлено функционированием системы «мать – плацента – плод», внутриутробным ростом и развитием плода. Гипомагниемия у матери во время беременности ассоциирована с повышенным риском развития плацентарной недостаточности, задержки роста плода, угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, гестационного сахарного диабета, а также преэклампсии. Учитывая высокую распространенность магниевых дефицита среди беременных (до 81,2%), необходимо своевременно проводить оценку магниевых статуса у всех беременных и при необходимости своевременно проводить терапию, направленную на восполнение магниевых дефицита. С целью лечения дефицита магния рекомендуется применять препараты органических солей магния, и в частности цитрат магния, – он обладает самой высокой растворимостью и биодоступностью.

Ключевые слова: дефицит магния, беременность, цитрат магния.

E.G. Khilkevich – MD, O.I. Lisicyna

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Magnesium supplementation during pregnancy

Magnesium is a unique microelement in the human body which is necessary for all organs and systems to be sustained. During pregnancy, the need for magnesium is significantly increased due to functioning of the mother – placenta – fetus system, the intrauterine growth and development of the fetus. Maternal hypomagnesemia during pregnancy is associated with an increased risk of placental insufficiency, delayed fetal growth, threatened abortion, premature birth, gestational diabetes, and preeclampsia. Given the high prevalence of magnesium deficiency among pregnant women (up to 81,2%), it is necessary to conduct a timely assessment of the magnesium status of all pregnant women and, if necessary, to conduct timely therapy aimed at replenishing the magnesium deficiency. In the treatment of magnesium deficiency we would recommend organic magnesium salts, such as magnesium citrate, as it has the highest solubility and bioavailability.

Keywords: magnesium deficiency, pregnancy, magnesium citrate.

Магний – один из важнейших микроэлементов в организме человека. Он является кофактором более 600 ферментативных реакций и необходим для синтеза нуклеиновых кислот и белков, выработки АТФ, утилизации глюкозы. Магний участвует в нормальном функционировании нервной и сердечно-сосудистой систем, в регуляции сосудистого тонуса и

возбудимости сердечной мышцы, а также в функционировании мышечной ткани и остеогенезе [1].

Наибольшее количество магния находится в костной и мышечной тканях. В плазме крови и эритроцитах находится менее 1% от общего количества магния. Около 60% сывороточного магния находится в ионизированном виде, оставшаяся часть связана с

протеинами, фосфатами и цитратами [2].

Физиологическая суточная потребность в магии для взрослых составляет 5 мг на 1 кг веса [3].

Главные источники магния – это бобовые и злаковые, шпинат, а также орехи и шоколад. Однако в большинстве перечисленных продуктов имеется много кальция, натрия и фосфора, которые пре-

пятствуют абсорбции магния.

По данным различных источников, магниевый дефицит в популяции достигает 14,5% [4, 5]. Однако следует учитывать, что полученные данные основаны на измерении магния в сыворотке крови и могут быть недостоверны. Снижение уровня магния плазмы крови может компенсироваться за счет выведения магния, например, из костной ткани. Измерение уровня магния в красных клетках крови представляет более достоверную информацию об уровне внутриклеточного магния. «Золотым стандартом» является тест нагрузки магнием. В течение 24 ч. от начала 8-часового внутривенного введения расчетной дозы магния осуществляется сбор мочи с последующим вычислением объема удержанного в организме магния. Однако данный метод более затратный и реже используется в клинической практике [1, 6].

Выделяют первичный и вторичный дефицит магния. Первичный (латентный) дефицит магния связан с генными мутациями, приводящими к нарушению трансмембранного обмена магния. Вторичный дефицит магния в организме может быть обусловлен различными заболеваниями (гастроэнтерит, нефротический синдром, гиперкортицизм и др.), приемом лекарственных препаратов (диуретики, цитостатики, эстроген-содержащие лекарственные средства), а также условиями жизни, такими как хронический стресс, физическое перенапряжение, гиподинамия, беременность и лактация [7, 8].

Во время беременности потребность в магнии возрастает в 1,5–2 раза, что в большей степени обусловлено функционированием плаценты, внутриутробным ростом и развитием плода, а также повышением уровня эстрогенов и альдостерона.

По данным исследований отечественных авторов, распространенность дефицита магния среди беременных женщин в России достигает 80,9–81,2% по общей оценке уровня магния в плазме крови (меньше 0,7 ммоль) [3, 9].

Известно, что в митохондриях содержится более 70 магниезависимых белков, большинство из них ферменты, которые регулируют энергетический метаболизм, восстановление ДНК, выживание клеток и митохондрий, а также участвуют в метаболизме микронутриентов, биосинтезе белков и поддержании противовирусного иммунитета. Клетки плаценты содержат максимальное количество митохондрий, дефицит магния в которых негативно сказывается на их функционировании [10].

Наиболее полно к настоящему моменту изучен вопрос эффективности применения неорганических солей магния в акушерстве.

При преждевременных родах в плазме крови плодов отмечается повышение уровня матричных металлопротеиназ-9, способных нарушать целостность гематоэнцефалического барьера и, таким образом, потенцировать проникновение воспалительных цитокинов в головной мозг и его повреждение

Наиболее полно к настоящему моменту изучен вопрос эффективности применения неорганических солей магния в акушерстве. При преждевременных родах в плазме крови плодов отмечается повышение уровня матричных металлопротеиназ-9, способных нарушать целостность гематоэнцефалического барьера и, таким образом, потенцировать проникновение воспалительных цитокинов в головной мозг и его повреждение [11]. Сульфат магния, широко применяемый в акушерстве с целью

профилактики неврологических осложнений у плода при преждевременных родах, снижает активность матричных металлопротеиназ-9 и, таким образом, оказывает нейропротективный эффект [12]. Значительное количество исследований доказывает снижение риска и предотвращение развития детского церебрального паралича на фоне терапии сульфатом магния при преждевременных родах с целью нейропротекции [13]. Также доказано, что назначение сульфата магния при преждевременных родах значительно снижает риск развития кровоизлияния в мозг у недоношенного новорожденного [14]. Кроме того, изучено и показано нейропротекторное действие сульфата магния с целью профилактики и лечения эклампсии у беременных женщин за счет предупреждения процессов нейровоспаления и отека головного мозга [15].

В то же время к настоящему моменту патогенез одного из тяжелейших осложнений беременности – преэклампсии изучен недостаточно. Однако наиболее актуальной принята теория эндотелиальной дисфункции. Магний обладает антиоксидантным действием, активирует выработку оксида азота и простаглицлина, препятствуя, таким образом, развитию эндотелиальной дисфункции. Он является дезагрегантом и умеренным антикоагулянтом [16, 17]. Во время беременности изменяется регуляция гомеостаза магния в организме, усиливается его экскреция с мочой, что также может приводить к повышению артериального давления [1, 18, 19]. Значительное количество исследований подтверждает снижение уровня магния в плазме крови и эритроцитах у женщин с преэклампсией в сравнении с группой контроля [1].

Кроме того, в недавних исследованиях показано сниже-

ние концентрации ионов магния в ткани головного мозга, определенное методом фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии, у беременных женщин с преэклампсией в сравнении с небеременными и здоровыми беременными женщинами ($p=0,04$). Исследователи подчеркнули, что среди беременных с преэклампсией зрительные нарушения появлялись у беременных с более низким содержанием внутриклеточного магния. Следует отметить, что авторами не найдено достоверных отличий по уровню магния в плазме крови во всех группах [20].

Учитывая вышесказанное, отечественными и зарубежными авторами проведено множество исследований и доказано снижение частоты развития и тяжести преэклампсии на фоне комплексной профилактики с использованием препаратов магния [17, 18, 21].

Магний вовлечен в процессы секреции, связывания и активации инсулина и является кофактором большинства ферментов углеводного обмена. Дефицит магния способствует усилению резистентности к инсулину [1, 6]. Установлено, что у беременных с гестационным сахарным диабетом уровень магния в плазме крови значительно ниже, чем у здоровых беременных [1, 22]. Зарубежные авторы в своем контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании показали значительную эффективность применения препаратов магния с целью лечения беременных с гестационным сахарным диабетом. Все женщины на момент начала исследования испытывали дефицит магния. Через 6 нед. лечения женщины, принимавшие препарат магния, показали значительно лучшие цифры глюкозы в плазме крови натощак ($p<0,001$), а также концентрации инсулина в сыворотке крови в сравнении с группой контроля ($p=0,001$) [23].

Учитывая актуальность проблемы влияния дефицита магния на течение беременности и родов, значительное количество исследований проводится на моделях животных. Таким образом, к настоящему моменту доказано, что гипомagneзиемия у матери приводит к нарушению функции плаценты, фетоплацентарной недостаточности и, как следствие, задержке роста и развития плода [24, 25]. Магний-дефицитное состояние в период беременности значимо приводит к повышению до- и постимплантационной гибели плодов, снижает их массу и размеры [26]. Кроме того, доказано, что гипомagneзиемия у матери во время беременности приводит к нарушениям памяти у потомства [27]. В то же время прием препаратов магния во время беременности значительно снижает риск развития синдрома задержки роста плода, а также уровень провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости и плаценте [28].

В настоящее время доказано снижение риска невынашивания, плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности, преэклампсии, преждевременных родов, а также задержки роста плода на фоне дотации препаратов магния в период предгравидарной подготовки и во время беременности [29, 30].

Кроме того, оправданно назначение препаратов магния при мигрени во время беременности. Механизм развития головной боли при мигрени может быть связан с нарушением внутриклеточного взаимодействия магния и кальция, а также сосудистым спазмом, обусловленным магниевым дефицитом. Эффективность и безопасность терапии мигрени препаратами магния доказана в ряде клинических исследований [31, 32].

Одним из перспективных направлений в применении препаратов магния может стать его использование при идиопати-

ческой инфантильной артериальной кальцификации (ИАК) у плода на этапе внутриутробного развития. ИАК представляет собой редкое заболевание, характеризующееся генерализованным кальцинозом внутренней и мышечной оболочек артерий у детей, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. До 85% таких детей погибает в первом полугодии. Исследователи показали значительное снижение эктопической минерализации, а также ее отсутствие у потомства, матери которых во время беременности и кормления грудью получали диету с повышенным содержанием магния (в 5 раз выше рекомендованного) [33].

Таким образом, учитывая высокую распространенность магниевых дефицита у беременных, а также доказанное отрицательное его влияние на течение беременности и родов, необходимо проводить оценку наличия или отсутствия дефицита магния всем женщинам, обращающимся за акушерско-гинекологической помощью. С этой целью могут применяться стандартизированные опросники, биохимический анализ содержания магния в сыворотке крови, а также другие доступные методы [34].

Своевременное восполнение магниевых дефицита способствует предупреждению развития акушерско-гинекологической патологии. С целью своевременного лечения дефицита магния особое внимание следует уделить его органическим солям, и в частности цитрату магния. Он характеризуется самой высокой растворимостью среди органических и неорганических солей магния, что в значительной степени обуславливает высокую биодоступность ионов магния [35].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи. ■

Список литературы

1. Dalton L.M., Ni FhLoinn D.M., Gaydadzhieva G.T., Mazurkiewicz O.M., Leeson H., and Wright C.P. Magnesium in pregnancy. *Nutr. Rev.* – 2016; 74 (9): 549–557.
2. Кошелева Н.П. Роль гипомagneмии в акушерской патологии и методы ее коррекции. *Вестн. Рос. ассоц. Акуш.-гин.* – 1999; 1: 42–46. / Kosheleva N.G. The role of hypomagnesemia in obstetric pathology and methods of its correction. *Vestn. Ros. Ass. Akushin.-gin.* – 1999; 1: 42–46.
3. Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобавя Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология.* – 2014; 6: 33–40. / Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Jobava E.M. The results of a study of the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Akusherstvo i Ginekologiya.* – 2014; 6: 33–40.
4. Schimatschek H.F. and Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes. Res.* – 2001; 14 (4): 283–290.
5. Kieboom B.C.T., Kieffe-de Jong J.C., Eijgelsheim M., Franco O.H., Kuipers E.J., Hofman A., Zietse R., Stricker B.H., and Hoorn E.J. Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia in the General Population: A Population-Based Cohort Study. *Am. J. Kidney Dis.* – 2015; 66 (5): 775–782.
6. Мухин А. Гипомagneмия и сахарный диабет. – *РМЖ*, 1997; 3: 9. / Mukhin A. Hypomagnemia and diabetes mellitus. – *RMJ*, 1997; 3: 9.
7. Промова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды. *Трудный пациент.* – 2008; 8: 10–15. / Gromova O.A., Serov V.N., Torshin I.Yu. Magnesium in obstetrics and gynecology: history of administration and modern views. *Trudnyy Patsient.* – 2008; 8: 10–15.
8. Серов В.Н., Михайлова О.И., Вересова А.А., Тютюнник В.Л. Лечение и профилактика дефицита магния у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2013; 12 (2): 61–66. Serov V.N., Mikhailova O.I., Veresova A.A., Tyutyunnik V.L. Treatment and prevention of magnesium deficiency in pregnant women. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii.* – 2013; 12 (2): 61–66.
9. Макасария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобавя Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2012; 11 (5): 25–35. / Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Jobava E.M. Prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii.* – 2012; 11 (5): 25–35.
10. Промова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Промов А.Н., Калачева А.П. Систематический анализ магний-зависимых митохондриальных белков. *Кардиология.* – 2014; 9: 86–92. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Gromov A.N., Kalacheva A.G. Systematic analysis of magnesium-dependent mitochondrial proteins. *Kardiologiya.* – 2014; 9: 86–92.
11. Romero R., Chaiworapongsa T., Espinoza J., Gomez R., Yoon B.H., Edwin S., Mazor M., Maymon E., Berry S. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2002; 187 (5): 1125–1130.
12. Dolinsky B.M., Ippolito D.L., Tinnemore D., Stallings J.D., Zelig C.M., and Napolitano P.G. The effect of magnesium sulfate on the activity of matrix metalloproteinase-9 in fetal cord plasma and human umbilical vein endothelial cells. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010; 203 (4): 371.e1–371.e5.
13. Crowther C.A., Middleton P.F., Voysey M., Askie L., Duley L., Pryde P.G., Marret S., and Doyle L.W. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* – 2017; 14 (10): 1–24.
14. Reeder S.B., Hu H.H., Sirlin C.B., Group L.I., and Diego S. Antenatal exposure to magnesium sulfate is associated with reduced cerebellar hemorrhage in preterm newborns. *J. Pediatr.* – 2016; 178: 68–74.
15. Li X., Han X., Yang J., Bao J., Di X., Zhang G., and Liu H. Magnesium Sulfate Provides Neuroprotection in Eclampsia-Like Seizure Model by Ameliorating Neuroinflammation and Brain Edema. *Mol. Neurobiol.* – 2017; 54 (10): 7938–7948.
16. Джобавя С.Ж., Ильина И.Ю., Чикишева А.А., Судакова П.Ю., Даниелян С.Ж., Доброхотова Ю.Э. Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности: роль магния: эффективность терапии и сочетанные эффекты. *Гинекология.* – 2012; 14 (5): 55–60. / Jobava S.Zh., Ilyina I. Yu., Chikisheva A.A., Sudakova G.Yu., Danielyan S.Zh., Dobrokhotova Yu.E. New approaches to the correction of thrombophilic disorders in hemostasis during pregnancy: the role of magnesium: efficacy of therapy and combined effects. *Ginekologiya.* – 2012; 14 (5): 55–60.
17. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Комплексная профилактика преэклампсии у беременных группы высокого риска с применением органических солей магния в сочетании с пиридоксином. *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2013; 13 (4): 74–78. / Sidorova I.S., Unanyan A.L. Complex prevention of preeclampsia in pregnant women at high-risk with the use of organic magnesium salts in combination with pyridoxine. *Rossiyskiy Vestnik Akushera-Ginekologa.* – 2013; 13 (4): 74–78.

18. Bullarbo M., Odman N., Nestler A., Nielsen T., Kolisek M., Vormann J., and Rylander R. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: A randomised placebo control trial. *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013; 288 (6): 1269–1274.
19. Rylander R. Magnesium in pregnancy blood pressure and preeclampsia – A review. *Pregnancy Hypertens.* – 2014; 4 (2): 146–149.
20. Nelander M., Weis J., Bergman L., Larsson A., Wikstrom A.K., and Wikstrom J. Cerebral magnesium levels in preeclampsia; A phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Am. J. Hypertens.* – 2017; 30 (7): 667–672.
21. Makrides M. and Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev.* – 2001; 4: CD000937.
22. Tasdemir U.G., Tasdemir N., Kilic S., Abali R., Celik C., and Gulerman H.C. Alterations of ionized and total magnesium levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2015; 79 (1): 19–24.
23. Asemi Z., Karamali M., Jamilian M., Foroozanfard F., Bahmani F., Heidarzadeh Z., Benisikohansal S., Surkan P.J., and Esmailzadeh A. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes : a randomized, double-blind. *Am J. Clin Nutr.* – 2015; 222–229.
24. Schlegel R.N., Cuffe J.S.M., Moritz K.M., and Paravicini T.M. Maternal hypomagnesemia causes placental abnormalities and fetal and postnatal mortality. *Placenta.* – 2015; 36 (7): 750–758.
25. Rosner J.Y., Gupta M., McGill M., Xue X., Chatterjee P.K., Yoshida-Hay M., Robeson W., and Metz C.N. Magnesium deficiency during pregnancy in mice impairs placental size and function. *Placenta.* – 2016; 39: 87–93.
26. Спасов А.А., Бугаева Л.И., Лебедева С.А., Текутова Т.В., Коржова Т.М., Гетманенко А.Ю. Влияние алиментарного дефицита магния на процессы эмбрио- и фетогенеза, регистрируемые в антенатальном периоде развития плодов крыс. *Вестник Оренбургского государственного университета.* – 2016; 198 (10): 82–86. / Spasov A.A., Bugaeva L.I., Lebedeva S.A., Tekstova T.V., Korzhova T.M., Getmanenko A.Yu. Impact of alimentary magnesium deficiency on the embryo and fetogenesis processes recorded in the antenatal period of fetal development in rats. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta.* – 2016; 198 (10): 82–86.
27. Schlegel R.N., Spiers J.G., Moritz K.M., Cullen C.L., Björkman S.T., and Paravicini T.M. Maternal hypomagnesemia alters hippocampal NMDAR subunit expression and programs anxiety-like behaviour in adult offspring. *Behav. Brain Res.* – 2017; 328 (2016 December): 39–47.
28. Roman A., Desai N., Rochelson B., Gupta M., Solanki M., Xue X., Chatterjee P.K., and Metz C.N. Maternal magnesium supplementation reduces intrauterine growth restriction and suppresses inflammation in a rat model. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2013; 208 (5): 383.e1–383.e7.
29. Николаева Л.Б., Макацария А.Д., Шестопалова Е.А., Просветова А.А. Роль препаратов магния в улучшении исходов первой беременности. *Акушерство и гинекология.* – 2013; 11: 79–82. / Nikolaeva L.B., Makatsaria A.D., Shestopalova E.A., Prosvetova A.A. The role of magnesium preparations in improving outcomes of the first pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya.* – 2013; 11: 79–82.
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В., Керимкулова Н.В., Лиманова О.А., Калачева А.Г. Мета-анализ эффективности и безопасности применения органических солей магния в акушерской практике. *Акушерство и гинекология.* – 2014; 10: 33–40. / Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V., Kerimkulova N.V., Limanova O.A., Kalacheva A.G. Meta-analysis of the efficacy and safety of the use of organic magnesium salts in obstetric practice. *Akusherstvo i Ginekologiya.* – 2014; 10: 33–40.
31. Рунихина Н.К., Орехов А.Б. Мигрень и беременность: частный пример течения заболевания. Эффективная фармакотерапия. – 2014; 12: 44–48. / Runikhina N.K., Orekhov A.B. Migraine and pregnancy: a particular example of the course of the disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* – 2014; 12: 44–48.
32. Tarighat Esfanjani A., Mahdavi R., Ebrahimi Mameghani M., Talebi M., Nikniaz Z., and Safaiyan A. The effects of magnesium, L-carnitine, and concurrent magnesium-L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2012; 150 (1–3): 42–48.
33. Kingman J., Uitto J., and Li O. Elevated dietary magnesium during pregnancy and postnatal life prevents ectopic mineralization in Enpp1asj mice, a model for generalized arterial calcification of infancy. *Oncotarget.* – 2017; 8 (24): 38152–38160.
34. Резолюция Национального совещания Мультидисциплинарный подход к коррекции магниевых дефицитных состояний. *Акушерство и гинекология.* – 2015; 11: 131. / Resolution of the National Meeting. Correction of magnesium-deficient conditions through multidisciplinary approach. *Akusherstvo i Ginekologiya.* – 2015; 11: 131.
35. Прокопович О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Громова О.А., Адамян Л.В., Грачева О.Н. Перспективы использования растворимых органических солей магния. *Медицинский совет.* – 2015; 11: 90–96. / Prokopovich O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Gromova O.A., Adamyan L.V., Gracheva O.N. Prospects for using soluble organic magnesium salts. *Meditsinskiy Sovet.* – 2015; 11: 90–96.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №7, 2018 г., стр. 50–53.

Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

Коррекция дисбиотических осложнений при нарушении созревания шейки матки перед родами



И.А. Жабченко, И.С. Лищенко
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Приведены данные о роли нарушения биоценоза влагалища в процессе созревания шейки матки перед родами и методы его коррекции. Представлены собственные данные об использовании селективного пробиотика с доказанной эффективностью на основе штаммов *Lactobacillus rhamnosus GR-1™* и *Lactobacillus reuteri RC-14* (Вагилак) у женщин с нарушением созревания шейки матки перед родами. На основании анализа проведенных исследований выявлено, что применение этого препарата способствует более быстрому восстановлению биоценоза родовых путей и созреванию шейки матки.

Ключевые слова: созревание шейки матки, биоценоз, лактобактерии, санация родовых путей.

Степень зрелости шейки матки (ШМ) является важным показателем готовности организма беременной к родам. Именно период ее раскрытия (II период родов) в большой мере предопределяет результат родового процесса для матери и новорожденного, длительность родов и частоту оперативного родоразрешения. «Незрелая» шейка матки не способна к адекватному раскрытию в ответ на сокращение матки. Попытка проведения родовозбуждения при этих условиях приводит к затяжным травматическим родам, дистрессу плода, оперативному вмешательству, инфекционным осложнениям (хориоамнионит, эндометрит), повреждению мягких тканей родового канала и травмам новорожденного [8].

Для определения степени зрелости ШМ и готовности организма женщины к родам существуют такие методы, как оценочная шкала (балльная система) Бишопа, которая включает в себя определенные параметры (длина ШМ, раскрытие наружного зева, консистенция, расположение ШМ относительно оси таза, место

расположения предлежащей части плода); окситоциновый и маммарный тесты; тест определения величины сопротивления ШМ к переменному электрическому току; кольпоцитологический тест; экспресс-тест на определение готовности шейки матки к родам Actim Partus, определяющий маркер фПСИФР-1 (фосфорилированных изоформ протеина-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста) [7, 9].

Балльная оценка «зрелости» шейки матки

0–5 баллов	«незрелая» шейка матки
6–8 баллов	неполное «созревание» шейки матки
9–15 баллов	полностью «зрелая» шейка матки

Созревание ШМ перед родами – это мультифакторный процесс, который состоит из значительного количества элементов, сложных процессов на системном, тканевом, клеточном, геном и молекулярном

уровнях, и включает денервацию ШМ, изменения в ее кровоснабжении – формирование кавернозноподобной трансформации сосудистого сплетения, локальное увеличение сосудистой проницаемости и диапедеза форменных элементов, увеличение в строме числа лейкоцитов и макрофагов и усиление их функциональной активности, изменения в соединительнотканной структуре экстрацеллюлярного матрикса с увеличением гиалуроновой кислоты, увеличения гидрофильности тканей со склонностью коллагена к дисперсии и повышенной растяжимости тканей ШМ, давление головки плода и передних околоплодных вод на ШМ, изменения в эпителии ШМ, направленные на предупреждение повреждений и восходящего пути инфицирования.

Роль соединительной ткани в процессах созревания ШМ перед родами рассматривается сегодня как одна из определяющих составляющих этого процесса. В конце беременности главная составная часть тканей матки – хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота (кислый

мукополисахарид) – полимеризируются в результате действия гиалуронидазы, что способствует расщеплению коллагеновых волокон и увеличению гидрофильности ШМ.

Изменения состава основного вещества ШМ и частичное рассасывание коллагеновых волокон начинаются во влагалищной части шейки матки, распространяясь постепенно от наружного зева к внутреннему, в результате чего участок внутреннего зева смягчается и раскрывается [15].

Еще одним значимым фактором своевременного созревания ШМ перед родами является достаточный уровень эстрогенных гормонов, которые в этот период должны преобладать в организме беременной женщины. Роль эстрогенов в процессах созревания ШМ перед родами является разнонаправленной и комплексной. Так, эстрогены влияют на обменные процессы и регулируют рост матки, вызывая гиперплазию и гипертрофию эндометрия; принимают непосредственное участие в развитии родового акта, сенсибилизируя матку к действию окситоцина; влияют на соединительную ткань, приводя к смягчению шейки матки (за счет этого и наблюдается позитивный эффект от назначения эстрогенов местного действия накануне родов); вызывают благоприятное влияние достаточного местного уровня эстрогенов на влагалищную экосистему, которая гарантирует пролиферацию и созревание влагалищного эпителия, а также соответствующее накопление гликогена, – питательного субстрата для лактобактерий. В то же время эстрогены снижают способность эпителиоцитов влагалища подавлять рост *C. albicans*, что способствует быстрому образованию грибковых биопленок [1, 2, 11, 17].

Соответственно, при нарушении баланса эстрогены/прогестерон в конце беременности в сторону преобладания прогестерона нарушаются механизмы созревания ШМ, что ведет к перенашиванию беременности. Отдельной проблемой в последние годы является вопрос относительно роли инфекционного фактора в нарушении своевременного созревания ШМ перед родами. На-

учные исследования по данному вопросу доказывают, что чем меньшей является степень зрелости ШМ в сроке беременности ≥ 40 недель, тем чаще выявляются бактериальный вагиноз (БВ) и вагиниты/цервициты, причем их выраженность тем более значимая, чем большим является срок перенашивания беременности. В то же время, повышение pH влагалищной среды при БВ вызывает снижение активности коллагеназы, эластазы и других ферментов нейтрофильных лейкоцитов, которые участвуют в перестройке ШМ перед родами. При «незрелой» ШМ в 67% случаев выявлена цитологическая картина БВ, при «зрелой» – в 26%. Дисбиотические нарушения во влагалищном биоценозе приводят к изменениям местного иммунитета, снижают функциональный резерв клеток, изменяя их метаболическую активность (изменения синтеза белка клетками эндоцервикса) и ухудшая биомеханические свойства ШМ [1, 11, 14, 15].

Руководствуясь современными взглядами на возбудителей БВ, следует отметить, что при БВ среднее число видов микроорганизмов, которые доминируют во влагалище, приближается к 13, при нормоценозе – 3. Влагалищный секрет нездоровой женщины содержит в 1 мл жидкости в среднем 10^9 – 10^{11} полимикробной микрофлоры – *Gardnerella vaginalis*, бактерии *p.p. Prevotella*, *Porphyromans*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*, *Fusobacterium*, *Clostridiales* и т.п.

Основным возбудителем БВ справедливо считается *Gardnerella vaginalis* (занимает 90% биопленки, 10% – *Atopobium vaginae*). В 2010–2013 гг. Джеком Собелем был сделан вывод относительно *Gardnerella vaginalis* как инициатора БВ, который базировался на изучении факторов вирулентности у всех бактерий, ассоциируемых из БВ: прочность адгезии на бактериальных клетках; способность образовывать БП; цитотоксичность (за счет продукции фермента сиалидазы).

Именно при БВ больше всего проявляется вирулентность *Gardnerella vaginalis* сравнительно с ее комменсальным фенотипом. Ад-

гезия гарднерелл к эпителию влагалища является очень высокой, ее максимум наступает при pH 5,4, поскольку чем более щелочной является среда, тем комфортнее для условно-патогенных микроорганизмов [11, 18].

В то же время в качестве еще одного значимого фактора риска развития акушерских осложнений выступает влагалищный кандидоз (ВК), который занимает второе по частоте место после БВ среди патологических изменений влагалищного биоценоза. Самым частым дрожжевым патогеном является *C. albicans*, однако за последние годы выросла роль *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. crusei*.

C. albicans известна как безопасный комменсал влагалища, однако установлено, что увеличение колонизации *C. albicans* на 20% повышает частоту клинической манифестации ВК на 6,3%. *C. albicans* имеет большую способность к адгезии на клетках эпителия влагалища по сравнению с другими видами грибов и способна формировать биопленки (БП). Зрелые БП являются более стойкими к действию антифунгальных средств и факторов иммунной защиты по сравнению с дрожжевым планктоном, а сложная архитектура, способность к элиминации лекарственных препаратов и метаболическая пластичность позволяет БП длительное время персистировать на слизистых оболочках. БП владеют также значительной вирулентностью, способствуя диссеминации инфекции. Ключевым регулятором диссеминации *C. albicans* выступает белок теплового шока Hsp 90. Его наличие также необходимо для поддержки резистентности БП к антимикотикам [4, 11].

В качестве других причин ВК могут выступать повышенный уровень эстрогенов в несвойственный для них период жизни женщины (во время беременности, приема оральных контрацептивов, лютеиновой фазы цикла), бессистемное и необоснованное применение антибиотиков, иммуносупрессия, сахарный диабет и т. п.

ВК в акушерской практике встречается у 20–30% женщин и ассоциируется с такими осложнениями бе-

ременности, как: угроза прерывания беременности, самовольные выкидыши, преждевременные роды, дистресс плода, ЗВУР, внутриутробное инфицирование плода, гнойно-септические осложнения.

Современные методы диагностики БВ/БК включают в себя: микроскопические (выявление возбудителей во влагалищном мазке, в осадке мочи по методу проф. А. Свидзинского, Германия); молекулярные (ПЦР); рН-метрия влагалищного содержимого (индикаторные тестовые полоски) [2, 7, 9].

Выявленные дисбиотические/инфекционные изменения во влагалищном биотопе, безусловно, нуждаются в коррекции по современным принципам: должны проводиться в 2 этапа; лечение должно быть патогенетически обоснованным с использованием разрешенных при беременности препаратов; возобновление нормального биоценоза влагалища должно проводиться специфическими селективными пробиотиками.

Штаммы лактобацилл в составе пробиотиков при лечении БВ должны отвечать современным требованиям, а именно: иметь выраженную адгезивную активность, способность уменьшать или исключать «прилипание» патогена; способность выживать и размножаться во влагалищной среде, синтезировать органические кислоты, перекись водорода, бактериоцины, проявлять стойкость к влагалищным бактерицидным средствам, в т.ч. и спермицидам; неспособность вызывать токсичное действие на влагалищный биотоп и иметь свойство коагрегировать с эндогенными бактериями, образуя колонии (Г. Рейд, Э. Брюс, 1980, Канада).

Таким требованиям в полной мере отвечают штаммы пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14.

В 2001 г. опубликованы данные относительно высокой эффективности этой комбинации штаммов лактобацилл в качестве перорального пробиотика, которые имеют взаимно дополняющие свойства относительно влагалищного биотопа:

Lactobacillus rhamnosus GR-1™ – выраженный антагонизм относительно грамотрицательной кокковой флоры; стойкий относительно спермицида;

Lactobacillus reuteri RC-14 – выраженный антагонизм относительно грамположительной кокковой флоры; продуцирует перекись водорода.

Эффективность штаммов пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14 была неоднократно подтверждена исследованиями Г. Рейд, Э. Брюс – 1973–1980–2015 р.р. (Канада), G. Marelli et al. – 2004 (Италия), A. Cianci et al. – 2008 (Италия), G. Vujic – 2013 (Хорватия).

В данном случае, когда речь идет об эффективности *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus reuteri*, следует пользоваться рекомендациями Всемирной Гастроэнтерологической Организации (2008), которая указывает, что «...Конкретный эффект может быть приписан лишь штамму (штаммам), но не видам и не целой группе БМК, или другим пробиотикам.

- На каждый специфический штамм должна быть документация, которая подтверждает его позитивные эффекты для здоровья.
- Результаты исследований и обзорные статьи из специфических штаммов не могут использоваться в качестве доказательства эффективности неисследованных других штаммов.
- Исследования, которые показали эффективность определенного штамма в определенной дозе, не могут служить доказательством его эффективности в другой дозе.

Некоторые эффекты не могут быть воссозданы при использовании другого носителя/наполнителя – например, за счет уменьшения жизнеспособности штамма». (г. Пробиотики и пребиотики, ст. 1.4. Класс, виды и штаммы).

Таким образом, вся доказательная база, касающаяся конкретных штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14, не может быть автоматически перенесена на другие, не исследованные в

полной мере штаммы отмеченных микроорганизмов, и использоваться в качестве рекомендаций относительно их применения в лечебном процессе.

Относительно хорошо изученных штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14, то они представлены в составе препарата Вагилак (Ядран Галенска лаборатория, Хорватия) и рекомендованы к использованию на II этапе лечения БВ/БК. В вагинальной форме препарата содержатся штаммы пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14™ по 50 мг в суммарном количестве не менее 2×10^9 живых бактерий, фруктоолигосахариды (ФОС) – 210,53 мг и молочная кислота – 4,5 мг. Пероральная форма Вагилака содержит те же штаммы лактобактерий, но в суммарном количестве не менее 10^9 живых бактерий в виде желатиновой капсулы, которая рассасывается лишь в кишечнике.

Представленный состав влагалищной формы препарата способствует быстрому увеличению количества лактобактерий во влагалище, тем самым нормализуя влагалищную микрофлору. Штаммы пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14™ восстанавливают естественную кислую среду во влагалище (рН 3,8–4,5), способны продуцировать бактериоцины, перекись водорода, обладают антиграмотрицательной и антиграмположительной активностью, способны подавлять рост и адгезию патогенных микроорганизмов, грибов, разрушать их биопленки. Активную жизнедеятельность лактобактерий поддерживают ФОС, выступая в качестве питательного субстрата для них, а молочная кислота снижает уровень рН влагалища, и там же подавляет рост и адгезию патогенных бактерий и способствует восстановлению нормоценоза влагалищного биотопа. Показано его использование для запуска процессов нормализации влагалищной микрофлоры в течение 7–10 дней со следующим переходом на пероральную форму с целью длительной поддержки нормоценоза.

Многолетний опыт использования данной комбинации штаммов лактобактерий в составе препарата Вагилак (в Украине препарат зарегистрирован под торговым названием Вагисан) при разных видах акушерской патологии у пациенток отделения патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» позволяет рекомендовать его и при нарушении созревания шейки матки перед родами на фоне дисбиотических изменений влагалищного биотопа в качестве

II этапа санации родовых путей [3, 8]. Наши данные относительно эффективности Вагилака подтверждены и другими специалистами, в частности доказана целесообразность его применения при вульвовагинальных кандидозах в комбинации с флуконазолом [18, 19].

В качестве заключения следует заметить, что сдвиг pH влагалища в щелочную сторону задерживает подготовку шейки матки к родам за счет нарушения иммунных процессов и созревания коллагена на фоне дисбиотических изменений. БВ и ВК

можно рассматривать как важные факторы риска развития перенашивания беременности, что нуждается в разработке алгоритма действий по санации влагалища и подготовке шейки матки к началу адекватной родовой деятельности.

Применение селективного пробиотика с доказанной эффективностью на основе штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14 (Вагилак) будет способствовать более быстрому восстановлению биоценоза родовых путей и созреванию ШМ. ■

Список литературы

1. Богдельников И.В. Дисбактериоз – желаемое и действительное // Новости медицины и фармации. – 2011. – №6. – С. 2–3.
2. Діагностика, лікування та профілактика патології слизових оболонок у жінок: нові відповіді на одвічні запитання (Матеріали II Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Патологія слизових оболонок у жінок. Нове в діагностиці, лікуванні, профілактиці», 23 жовтня 2014 р., Київ) // Український медичний часопис. – 2014. – №6 (104). – X/ XII. – С. 28–29.
3. Дисбиоз половых путей у беременных: причины, механизмы развития и современные методы коррекции (обзор литературы) / Жабченко И.А. и соавт. // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2009. – Т. 145, Ч. II. – С. 124–128.
4. Жабченко І.А., Черненко Т.С., Шевель Т.Г. Дисбіотичні зміни біотопів статевих шляхів та кишечника у вагітних з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз // Перинатологія і педіатрія. – 2009. – №3 (39). – С. 35–38.
5. Жабченко И.А. Профилактика и реабилитация у пациенток с измененным профилем бактериальной микрофлоры кишечника в перинатальном периоде // Новости медицины и фармации в Украине. Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2012. – №435. – С. 5–7.
6. Жабченко І.А., Похитун М.В., Невишна Ю.В. Спосіб відновлення складу біотопів кишечника та статевих шляхів у вагітних з дисбіотичними станами / Інформаційний лист. – №10. – Вип. 8. – Київ, 2012. – 3 с.
7. Жабченко І.А., Ліценко І.С., Коваленко Т.М. Оцінка визначення готовності шийки матки до пологів при пролонгованій та перенесеній вагітності // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – №5 (80). – С. 60–64.
8. Жабченко И.А., Яремко А.Е., Коваленко Т.Н. Современный взгляд на перенашивание и пролонгирование беременности // Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія (тематичний номер). – 2014. – №2. – С. 16–17.
9. Застосування швидких тестів в акушерсько-гінекологічній практиці (методичні рекомендації) / проф. В.В. Камінський, проф. С.І. Жук, проф. О.П. Гнатко. – Київ, 2009. – 34 с.
10. Использование показателей цитокинов при дисбиотических состояниях во время беременности / Макаров И.О., Воєвєдін С.М., Шеманаєва Т.В. и др. // Тезиси Міжнародного міждисциплінарного форуму «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (14–17 ноября 2012 года, Москва). – С. 53–55.
11. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: марш на месте или движение вперед? / проф. В.Е. Радзинский, проф. М.Б. Хамошина, Л.А. Кайгородова и др. // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – №4 (18). – С. 92–100.
12. Наказ МОЗ України №906 від 27.12.2006 р. про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції». – К., 2006. – 12 с.
13. Наказ МОЗ України №417 від 15.07.2011 р. про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. – К., 2011. – 196 с.
14. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы Образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины». Информационный бюллетень / под ред. проф. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 24 с.
15. Посисеева Л.В., Кулида Л.В., Сытова Л.А. Сравнительный цитологический анализ мазков из половых путей женщин при подготовке шейки матки к родам // Тезиси Міжнародного міждисциплінарного форуму «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (14–17 ноября 2012 года, Москва). – С. 72–74.
16. Савичева О.М., Балан В.Е., Роговская С.И. Вагинальная микробиота: лента новостей. Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – №4 (79). – С. 47–52.
17. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора и здоровье человека. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с.
18. G. Reid, A.W. Bruce, M. Taylor, Infillation of *Lactobacillus* and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections // Microecol. Ther. – 23 (1995); 32–45.
19. G. Reid. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection // Am. J. Clin. Nutrition. – 73 (Suppl.), (2001); 437S–443S. 324. G. Reid, J. Burton / Microbes and Infection. – 4 (2002); 319–324.

УДК: 618.12–002

Диагностика и фармакотерапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, М.В. Луньков, Е.М. Скворцова, А.В. Кулинич
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходам к диагностике, терапии и профилактике воспалительных заболеваний органов малого таза и лечению дисбактериоза, как осложнения антибиотикотерапии.

Ключевые слова. ВЗОМТ, дисбиоз, антибиотикотерапия, микрофлора, женщины, гинекология, боль в малом тазу.
V.V. Skvortsov – Ph.D., Associate Professor, M.V. Lunkov, E.M. Skvortsova, A.V. Kulinich
VSMU, Volgograd

Diagnostics and pharmacotherapy of inflammatory diseases of pelvic organs in women

Summary

This article is devoted to the issues of etiology, pathogenesis, clinical symptoms, approaches to diagnosis, therapy and prevention of recreational diseases of the pelvic organs and treatment of dysbacteriosis, as complications of antibiotic therapy.

Keywords: PID, CHO, dysbiosis, antibiotic therapy, microflora, women, gynecology, pelvic pain.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой полимикробную инфекцию верхних половых путей. Это в первую очередь затрагивает молодых, сексуально активных женщин. Диагноз ставится в основном клинически; ни один тест или исследование не являются чувствительными или достаточно конкретными для окончательного диагноза. ВЗОМТ должно быть заподозрено у пациентов, страдающих тазовой или болью внизу живота, с отсутствием идентифицированной этиологии и имеющих связь с движением шейки матки, самой матки или ее придатков. Спектр заболеваний варьируется от бессимптомного до опасного для жизни тубоовариального абсцесса. Пациентов следует лечить эмпирически, даже если присутствуют незначительное количество симптомов. Задержка в лечении может привести к серьезным осложнениям, вклю-

чая хроническую боль в области таза, внематочную беременность и бесплодие.

Преобладающей нозологической формой воспалительных заболеваний внутренних половых органов (ВЗВПО) является хронический сальпингоофорит (ХСО), который находится на первом месте по частоте и занимает третью позицию в структуре гинекологической патологии с временной утратой трудоспособности. У женщин старшего репродуктивного возраста увеличивается частота отдаленных осложнений ХСО в виде гнойных воспалительных заболеваний придатков матки (пиосальпинкс, пиовар, тубоовариальный абсцесс и др.) [10, 22]. Так, на сегодня частота гнойных тубоовариальных образований в структуре всех форм воспаления гениталий достигает 27–33%, что представляет угрозу не только здоровью, но и жизни больной, особенно при развитии сепсиса [8].

Масштабы распространения ВЗОМТ можно проиллюстрировать материалами ВОЗ, согласно которым риск заболевания в возрасте 15–19 лет составляет 1 из 8 [22]. В США воспалительные заболевания органов малого таза ежегодно являются причиной 2,5 млн. визитов к врачу, 200 тыс. госпитализаций и 100 тыс. хирургических вмешательств [5].

В России около 1 млн. женщин ежегодно болеют воспалительными заболеваниями матки и придатков, из них 30% нуждаются в стационарном лечении. Показаниями для госпитализации в большинстве случаев являются эпизоды обострений ХСО, частота которых достигает 74,5% от общего числа случаев данной патологии [5].

Столь широкое распространение и постоянный рост хронических сальпингоофоритов происходят по той причине, что остаются неизлеченными больные с острым

и особенно подострым воспалительными процессами внутренних гениталий из-за поздней обращаемости больных, несвоевременной госпитализации, недостаточной эффективности проводимой терапии. Этому способствуют также первично возникающие хронические процессы. По современным данным, в 65–77% случаев острый сальпингоофорит переходит в хронический, возникают запущенные, длительно текущие, резистентные к терапии формы [3].

Этиология

ХСО носит смешанный полимикробный характер. В различных биотопах бактерии существуют в форме организованных сообществ – биопленок [5, 8, 9]. Благодаря этому бактерии имеют повышенные выживаемость и патогенность [19].

В современных условиях частота микробных ассоциаций в виде биопленок в этиологии ВЗОМТ очень высока и колеблется в пределах от 52 до 96,7%. Ассоциации имеют в своем составе от 3 до 7 микроорганизмов, причем доминирующую роль (73,3%) играют условно-патогенные микроорганизмы (УПМ – кишечная палочка, энтерококк, эпидермальный стафилококк, клебсиелла) и анаэробы – бактероиды [20].

Полимикробная инфекция создает большие трудности в плане диагностики и лечения ХСО. Это связано, во-первых, с тем, что в ассоциации увеличивается патогенность каждого из возбудителей. Во-вторых, микробная ассоциация приобретает уникальные биологические свойства, которые не выражены у отдельно взятого вида. Клинически это проявляется в исчезновении «специфичности», патогномоничности симптомов заболевания. Подтверждением сказанного является преобладание в настоящее время стертых и первично хронических воспалительных придатков матки с затяжным рецидивирующим течением. В этом велика роль УПМ и их способность к длительной бес-

симптомной персистенции, что поддерживает воспалительный процесс или вызывает его рецидивы [5].

Спорной в развитии ХСО остается этиологическая роль микоплазм [4, 5]. Человек является естественным хозяином, по крайней мере, 11 видов микоплазм. Из них только три вида – *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum* – рассматриваются как возможные этиологические агенты при исключении других причин воспаления [14].

ВЗОМТ редко встречается во время беременности, хотя, если это происходит, обычно в течение первых 12 недель до того, как слизистая пробка начинает действовать как физиологический барьер. Беременные женщины с подозрением на ВЗОМТ следует госпитализировать и назначить парентеральные антибиотики. ВЗОМТ во время беременности повышает риск преждевременных родов и увеличивает материнскую смертность [14].

Как этиологический фактор особого внимания заслуживает внутриматочная контрацепция (ВМК). Частота воспалительных заболеваний придатков матки при ВМК достигает 29,9%, причем отмечается прямая корреляция между длительностью использования данной контрацепции и тяжестью заболевания. Женщины с ВМК имеют повышенный риск ВЗОМТ только в течение первых трех недель после введения ВМК. Нет данных, подтверждающих, что удаление ВМК необходимо для пациентов с острым ВЗОМТ; однако рекомендуется тщательное наблюдение. Данные указывают на отсутствие различий в результатах ВЗОМТ у женщин с медными ВМК по сравнению с левоноргестрел-высвобождающейся внутриматочной системой (Мирена). Недостаточно данных, чтобы предположить, что антибиотики должны быть назначены пациентам во время введения ВМК для снижения риска развития инфекции [17].

Патогенез

Одним из ключевых звеньев патогенеза ХСО является вторичное иммунодефицитное состояние. Снижение резистентности организма в связи с изменениями в иммунной системе способствует развитию вялотекущих воспалительных процессов в репродуктивном тракте [15]. На фоне вторичных иммунодефицитов резко повышается рост и размножение смешанных анаэробно-аэробных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры влагалища. Это приводит к возникновению дисбиотических состояний, в частности бактериального вагиноза, что повышает риск восходящего инфицирования внутренних гениталий. Установлено, что бактериальный вагиноз сочетается с хроническим сальпингоофоритом у 73,9% больных, с острым – у 37,5% и ассоциируется с трехкратным повышением риска развития ВЗОМТ [8, 14].

Наряду с этим значительная роль в патогенезе хронических ВЗОМТ принадлежит аутоиммунным процессам [11, 16]. Антитела, образовавшиеся в ответ на стимулирующее влияние антигенов собственных тканей, оказывают отрицательное влияние на внутриклеточный обмен и функции соответствующих органов и тканей. Данный иммунопатологический процесс снижает клинический эффект лечения и обуславливает прогрессирование и рецидивы заболевания. Вместе с тем следует отметить, что в проблеме аутоиммунизации еще много нерешенных вопросов, в частности нет единства взглядов на оценку биологической значимости аутоиммунных процессов, а также недостаточно изучен механизм действия аутоантител. В связи с этим до настоящего времени патология аутоиммунного генеза очень редко учитывается при проведении лечебных и реабилитационных мероприятий [1, 13].

На современном этапе в патогенезе широкого спектра забо-

леваний, включая инфекционно-воспалительные, особая роль отводится изменению состояния свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ) [7, 13, 14]. Так, недостаточная генерация активных форм кислорода (АФК), представляющих микробицидный потенциал фагоцитов, может привести к хронизации воспалительного процесса, а избыточная их продукция при недостаточности антиоксидантной системы (АОС) инициирует перекисное окисление липидов (ПОЛ), способствует формированию синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) и оказывает повреждающее влияние на окружающие ткани, изменяет проницаемость клеточных мембран [4, 16].

Клиника и диагностика

Диагноз ПИД основан прежде всего на клинической оценке. Из-за возможности значительных последствий, если лечение задерживается, врачи должны начинать лечение уже на основании клинических данных, не дожидаясь подтверждения лабораторных или инструментальных тестов. Наиболее важно то, что врачи должны учитывать ВЗОМТ в дифференциальном диагнозе у женщин в возрасте от 15 до 44 лет, которые имеют боль в нижних отделах живота или тазовую боль даже если эти симптомы не сильно выражены. Однако нет патогномичных симптомов, физического признака или лабораторного теста, который является чувствительным или достаточно специфичным, чтобы окончательно диагностировать ВЗОМТ [7]; только клинический диагноз – 87% чувствительный и 50% специфический [8]. По сравнению с лапароскопией клинический диагноз ВЗОМТ у пациентов с симптомами имеет положительную прогностическую ценность от 65 до 90%. Это зависит от факторов риска в оцениваемой популяции.

Факторы риска для ВЗОМТ включают возраст моложе 25 лет;

молодой возраст первой сексуальной встречи (моложе 15 лет); использование противозачаточной контрацепции, особенно ВМК или оральных контрацептивов; новые, множественные или непостоянные половые партнеров; история ВЗОМТ или инфекции, передаваемой половым путем; или недавняя вставка ВМК [9]. Вагинальное спринцевание также может быть фактором риска [11].

Как правило, женщины будут жаловаться на некоторую болезненность в нижней части живота или таза, хотя она может быть незначительной. Другие симптомы могут включать в себя новые или аномальные выделения из влагалища, лихорадку или озноб, спазмы, диспареунию, дизурию и аномальное или посткоитальное кровотечение. У некоторых женщин также могут быть боль в пояснице, тошнота и рвота. Женщины чаще не имеют симптомов или нетипичных симптомов, таких как боль в правом верхнем квадранте от перигепатита (т.е. Синдром Фитца-Хью-Кертиса). У женщин с повышенным риском, которые страдают тазовыми или нижними брюшными болями и не имеют других идентифицированных этиологий для их боли, следует полагать, что у них есть ВЗОМТ-инфекция, если они имеют боль при движении шейки матки, самой матки или ее придатков. Среди дополнительных диагностических критериев могут встречаться: оральная температура $>101^{\circ}\text{F}$ ($>38,3^{\circ}\text{C}$), аномальные выделения слизистых оболочек шейки матки или влагалища, наличие обильного количества лейкоцитов на микроскопии мазка, повышенная скорость оседания эритроцитов, повышенный уровень С-реактивного белка [10, 15].

Среди инструментальных методов обследования следует отметить такие.

Тесты амплификации нуклеиновой кислоты (например, амплификация смещения нитей, лигазная цепная реакция или

тестирование полимеразной цепной реакции) для *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* чувствительность (от 90 до 98 процентов и от 88,9 до 95,2 процента соответственно), специфичность (от 98 до 100 процентов и от 99,1 до 100 процентов соответственно) и экономически эффективны для документирования присутствия этих организмов [12]. Эти тесты могут быть использованы для вагинальных или эндоцервикальных образцов, собранных врачом, вагинальных образцов, собранных самим пациентом, или образцов мочи [13]. Чувствительность к противомикробным агентам может быть проверена только на культурах.

Соляная микроскопия может помочь определить, имеет ли пациент одновременную инфекцию *Trichomonas vaginalis* или бактериальный вагиноз [14]. Если вагинальный разряд пациента остается неизменным и нет белых кровяных клеток, то диагноз ВЗОМТ менее вероятен, хотя его нельзя исключать [11].

Другие диагностические исследования редко указываются, если нет ответа на лечение. В дополнение к увеличению стоимости пациента, эти тесты создают дополнительные риски от самой процедуры или от анестезии. Хотя они не нужны в обычном режиме, тесты, которые наиболее специфичны для диагностики ВЗОМТ включают биопсию эндометрия с гистопатологическими доказательствами эндометрита (74% чувствительны, 84% специфичны); трансвагинальная сонография (чувствительность 30 процентов, 76 процентов), особенно с доплеровской оценкой потока; методы магнитно-резонансной томографии, показывающие утолщенные, заполненные жидкостью трубки; или лапароскопические аномалии, согласующиеся с сальпингитом или перитонитом (81% чувствительны, 100% специфические) [8]. Пациенты, у которых нет четкого диагноза, несмотря на радиологиче-

ские исследования или которые не реагируют на терапию, могут быть направлены на диагностическую лапароскопию. Если после лапароскопии не выявлено никаких признаков ВЗОМТ, может потребоваться биопсия эндометрия для оценки эндометрита. Компьютерная томография может быть использована для диагностики ВЗОМТ; однако это нечувствительное и дорогостоящее испытание, которое недоступно многим пациентам с высоким риском, и создает дополнительное облучение [18].

Дифференциальная диагностический поиск может включать желудочно-кишечные заболевания (например, острый аппендицит, воспалительное заболевание кишечника); заболевания мочевыделительной системы (например, инфекция мочевых путей/пиелонефрит, нефролитиаз); акушерские/гинекологические заболевания (например, опухоль яичников/киста/перекрыт яичника, внематочная беременность); или функциональная боль в области таза [9, 14].

Лечение

На сегодняшний день одним из наиболее сложных остается вопрос эффективности терапии генитальных инфекций. У значительного числа больных широкое использование новейших антибиотиков не только не дало ожидаемых результатов, но даже осложнило ситуацию: с одной стороны, появилось большое количество резистентных штаммов, устойчивых к терапии, с другой – резко увеличилась частота дисбактериоза влагалища и различных дисбиотических состояний как осложнений этой терапии [18]. Таким образом, поиск оптимальных путей решения проблем, связанных с лечением воспалительных процессов и их последствий, остается на сегодняшний день одной из наиболее важных медицинских проблем [6].

Эффективная схема лечения генитальных инфекций должна

включать, помимо современного этиотропного лекарственного средства, препараты, обладающие противовоспалительным, репаративным и иммуномодулирующим действиями. Лечение без коррекции иммунных нарушений является малоэффективным, особенно при хронической рецидивирующей инфекции [9, 17].

Рандомизированные клинические испытания продемонстрировали эффективность парентеральных и пероральных противомикробных препаратов у пациентов с умеренным или прогрессирующим ВЗОМТ [18]. Существует несколько вариантов режимов лечения ВЗОМТ, которые применимы как для перорального:

- Схема 1: Цефтриаксон 250 мг в/м в разовой дозе плюс Доксициклин 100 мг перорально два раза в день в течение 14 дней с или без Метронидазол 500 мг per os дважды в день в течение 14 дней;
- Схема 2: Цефокситин 2 г в/м в разовой дозе, вводимой одновременно с пробенецидом (1 г перорально) плюс Доксициклин 100 мг перорально два раза в день в течение 14 дней с или без метронидазол 500 мг per os дважды в день в течение 14 дней;
- Схема 3: Другой парентеральный цефалоспорин третьего поколения (например, цефтизоксим, цефотаксим) плюс Доксициклин 100 мг перорально два раза в день в течение 14 дней с или без метронидазол 500 мг per os дважды в день в течение 14 дней.

Так и парентерального лечения, в зависимости от тяжести состояния, сопутствующей патологии и наличия осложнений:

- Режим А: Цефотетан 2 г в/в каждые 12 часов или Цефокситин 2 г в/в каждые шесть часов плюс Доксициклин 100 мг перорально или в/в

каждые 12 часов;

- Режим В: Клиндамицин 900 мг в/в каждые восемь часов плюс Гентамицин, нагрузка дозой в/в или в/м (2 мг на кг) с последующей поддерживающей дозой (1,5 мг на кг) каждые восемь часов; может быть установлена одна суточная доза (3–5 мг на кг);
- Альтернативный режим: Ампициллин/сульбактам 3 г в/в каждые шесть часов плюс Доксициклин 100 мг перорально или в/в каждые 12 часов.

Если требуется парентеральная терапия, пациент должен быть переведен на пероральное лечение через 24–48 часов после клинического улучшения. У женщин с тубоовариальными абсцессами должно быть не менее 24 часов стационарного лечения и может потребоваться дополнительное лечение, такое как хирургическое вмешательство [18]. Широко распространено резистентность *N. gonorrhoeae* к фторхинолонам, и эти АБ-препараты больше не рекомендуются, если нет подтверждения чувствительности. В противном случае предлагается парентеральный цефалоспорин [20].

Последующее наблюдение важно для того, чтобы пациент отвечал на амбулаторное лечение. Клинические симптомы должны улучшиться в течение 72 часов после лечения, а если нет, рекомендуется провести дополнительную оценку состояния.

Мужчины, которые являются партнерами женщин с ВЗОМТ, следует обследовать и лечить, если у них был сексуальный контакт в течение 60 дней после постановки диагноза ВЗОМТ [5]. Мужчины часто бессимптомны, даже когда их партнеры позитивны для хламидиоза или гонореи. Чтобы уменьшить вероятность рецидива, женщины и их партнеры должны воздерживаться от полового акта до тех пор, пока они не пройдут курс лечения.

Женщинам с ВЗОМТ следует посоветовать о профилактике инфекций, передаваемых половым путем, и ВЗОМТ-инфекции, поскольку существует высокий риск повторного заражения, даже когда партнеры проходят лечение. Повторное тестирование для женщин с хламидиозом или гонореей предлагается через три-шесть месяцев после лечения [21]. Тестирование на инфекцию вирусом иммуноде-

фицита человека (ВИЧ) и сифилис следует проводить, чтобы исключить сопутствующие инфекции.

Таким образом, проблема воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин остается одной из самых актуальных как в России, так и за рубежом. При этом хронический рецидивирующий сальпингофорит, занимая лидирующее положение в структу-

ре всей гинекологической патологии, является наиболее частой причиной акушерско-гинекологических и перинатальных осложнений. Особая медицинская и социальная острота проблемы определяется отсутствием существенных успехов в лечении, что требует дальнейших исследований с целью разработки новых подходов к терапии, профилактике и реабилитации больных [17]. ■

Список литературы

1. Бакуридзе Э.М. Реабилитация пациенток с бесплодием после реконструктивно-пластических операций на органах малого таза / Э.М. Бакуридзе, Л.В. Дубницкая, Т.А. Федорова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – Т. 50. – Вып. 3.
2. Безбах И.В. Применение структурно-резонансной терапии в восстановительном лечении больных хроническим сальпингофортом / И.В. Безбах // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2006. – №3. – С. 26–28.
3. Болевич С. Аутофагоцитарные свободнорадикальные болезни легких / С. Болевич // Свободные радикалы и болезни человека. – Смоленск, 1999. – С. 113–115.
4. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий / О.В. Бухарин. – М.: Медицина, 1999. – 366 с.
5. Быковская О.В. Иммуномодулирующая терапия при хронических цервицитах, обусловленных уреа- и микоплазменной инфекцией / О.В. Быковская // Гинекология. – 2007. – Т. 9, №1. – С. 24–25.
6. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров // Вестник РАМН. – 1998. – №7. – С. 43–51.
7. Воспалительные заболевания матки и придатков / Б.И. Медведев [и др.]. – Челябинск, 2001. – 278 с.
8. Генитальные инфекции / А.Н. Стрижаков [и др.]. – М.: Изд. дом «Династия», 2003. – 134 с.
9. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: патогенез, диагностика и лечебная тактика / В.И. Краснопольский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, №1. – С. 63–68.
10. Suttan M.Y., Sternberg M., Zaidi A., St Louis M.E., Markowitz L.E. Trends in pelvic inflammatory disease hospital discharge and ambulatory visits, United States, 1985–2001. *Sex Transm Dis.* – 2005; 32 (12): 778–784.
11. Chesson H.W., Collins D., Koski K. Formulas for estimating the costs averted by sexually transmitted infection (STI) prevention programs in the United States. *Cost Eff Resour Alloc.* – 2008; 6: 10.
12. Haggerty C.L., Gottlieb S.L., Taylor B.D., Low N., Xu F., Ness R.B. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J. Infect Dis.* – 2010; 201 (suppl 2): S134–S155.
13. Gottlieb S.L., Berman S.M., Low N. Screening and treatment to prevent sequelae in women with Chlamydia trachomatis genital infection: how much do we know? *J. Infect Dis.* – 2010; 201 (suppl 2): S156–S167.
14. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2011; 60 (1): 18]. *MMWR Recomm Rep.* – 2010; 59 (RR-12): 1–110.
15. Soper D.E. Pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol.* – 2010; 116 (2 pt 1): 419–428.
16. Blenning C.E., Muench J., Judkins D.Z., Roberts K.T. Clinical inquiries. Which tests are most useful for diagnosing PID? *J. Fam Pract.* – 2007; 56 (3): 216–220.
17. Gaitán H., Angel E., Diaz R., Parada A., Sanchez L., Vargas C. Accuracy of five different diagnostic techniques in mild-to-moderate pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2002; 10 (4): 171–180.
18. Simms I., Stephenson J.M., Mallinson H. et al. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect.* – 2006; 82 (6): 452–457.
19. Doxanakos A., Hayes R.D., Chen M.Y. et al. Missing pelvic inflammatory disease? Substantial differences in the rate at which doctors diagnose PID. *Sex Transm Infect.* – 2008; 84 (7): 518–523.
20. Cottrell B.H. An updated review of evidence to discourage douching. *MCN Am J. Matern Child Nurs.* – 2010; 35 (2): 102–107.

Особенности течения беременности и родов у пациенток с миомой матки



Л.Д. Эгамбердиева^{1,2} – к.м.н., доцент, Н.И. Тухватшина¹ –
руководитель гинекологического отделения, Л.М. Мухаметзянова¹ – интерн
¹ Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г. Казань
² Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Проведен ретроспективный анализ течения беременности и родов у 90 женщин. Беременность протекала с осложнением в 70,4% случаев. Показано, что возможно пролонгирование беременности при выявлении миомы матки больших и гигантских размеров. У беременных с миомой тела матки фетоплацентарная недостаточность, задержка развития плода, преэклампсия наблюдается не чаще, чем у беременных без миомы матки. Беременные с миомой тела матки составляют группу высокого риска и требуют тщательной прегравидарной подготовки и особого внимания врача женской консультации.

Ключевые слова: миома матки, беременность, репродуктивный возраст.

L.D. Egamberdieva^{1,2} – Cand. Med. Sc., Associate Professor, N.I. Tukhvatshina¹ – Head of the Gynecology Department, L.M. Mukhametzyanova¹ – intern

¹ Republic Clinical Hospital of the MH of RT, Kazan

² Kazan State Medical University, Kazan

Features of the course of pregnancy and childbirth in patients with uterine myoma

A retrospective analysis of the course of pregnancy and delivery in 90 women was carried out. Pregnancy proceeded with complication in 70,4% of cases. It is shown that prolongation of pregnancy is possible if there are large and giant sizes of uterine fibroids. In pregnant women with fibroids of the uterus, fetoplacental insufficiency, delay in fetal development, preeclampsia is observed no more often than in pregnant women without uterine myoma. Pregnant women with uterine fibroids constitute a high-risk group, requiring careful pregravid preparation and special attention of a female consultation doctor.

Keywords: uterine myoma, pregnancy, reproductive age.

Миома матки превалирует в структуре гинекологических заболеваний, особенно у женщин репродуктивного возраста. Современная тенденция откладывать деторождение после 30 лет и старше делает актуальной проблему сочетания беременности и миомы тела матки. У данных пациентов повышается риск осложнений в течении беременности и родов [1, 2].

Известно, что 80% женщин в возрасте 30–40 лет имеют высокий риск возникновения этого заболевания [3], до 25% женщин старше 30 лет уже имеют данное заболевание [4, 5]. Совершенствование диагностики определяют диагноз миома тела матки и у 20-летних

пациенток, тем более что доклиническая стадия составляет в среднем 8–10 лет.

Несмотря на различные патологические физиологические факторы развития, миому матки рассматривают и как психосоматическое заболевание: у данной категории пациенток на порядок чаще встречаются демонстративное и тревожное расстройства личности, неврастении и депрессии [6, 7].

По данным литературы, 20% пациентов с миомой страдает бесплодием. Возникновение бесплодия при миоме матки недостаточно изучено, но имеется прямая связь между этими заболеваниями, а миомэктомия достоверно повышает

фертильность. После операций подобного плана на матке у бесплодных женщин беременность наступает в 60% случаев, в возрасте до 35 лет этот показатель достигает 75% [1].

Беременность, роды и послеродовой период у женщин с диагнозом миома тела матки сопровождается рядом осложнений. Наиболее частыми являются:

- Угроза прерывания беременности (30–50%);
- Самопроизвольные аборты (14–35%);
- Преждевременные роды (30–40%); У беременных с миомой матки, по сравнению с практически здоровыми

женщинами, угрожающие преждевременные роды встречаются достоверно чаще в тех случаях, когда плацентация совпадает с проекцией миоматозного узла;

- Нарушение питания миоматозного узла (в I триместре у 70–80%, во II – у 15–25%);
- Низкая плацентация и предлежание плаценты, отслойка.

Беременность с локализацией плаценты в проекции миоматозного узла обуславливает высокий (8,3%) риск развития частичной отслойки нормально расположенной плаценты.

Почти каждая третья беременность имеет признаки фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии и гипотрофии плода.

Консервативная миомэктомия во время беременности является операцией выбора, позволяющей сохранить беременность, только в тех случаях, когда течение беременности осложняется некрозом миоматозного узла [8]. При наличии миоматозных узлов небольших размеров интрамурального расположения, беременность протекает благоприятно. При отсутствии узлов больших и гигантских размеров метод родоразрешения выбирается индивидуально, однако при наличии таковых особенно, при атипичном их расположении (шеечном, перешеечном), при деформации полости матки узлами, некрозе узла возникает необходимость хирургического вмешательства при беременности [8, 3, 9–11].

По морфологическим типам миома матки делится на простую и пролиферирующую. Простая миома

матки представляет собой доброкачественную, неактивную, медленно растущую опухоль с преобладанием соединительнотканых компонентов, фенотипической трансформацией миоцитов, со снижением кровотока в миометрии и миоматозных узлах.

Пролиферирующая миома матки является активной, множественной, быстрорастущей доброкачественной опухолью с повышенным пролиферативным потенциалом, часто сопровождается пролиферативными процессами в эндометрии и опухолевидными образованиями яичников [12, 13].

Различные типы миом могут по-разному влиять на функцию репродуктивной системы. Так, субмукозные, интрамуральные и субсерозные миомы (перечислены в порядке уменьшения значимости) являются причиной бесплодия и прерывания беременности [14, 15].

Выбор пути родоразрешения в первую очередь зависит от размера, локализации и стадии дегенерации узлов миомы. Литературные данные свидетельствуют о нарушении обменных процессов при миоме матки, которые усложняют адаптацию организма к состоянию беременности [16]. Роды и послеродовой период у данной категории беременных нередко осложняются преждевременным и ранним отхождением околоплодных вод, слабостью и дискоординацией родовой деятельности, ранними послеродовыми кровотечениями и субинволюцией матки. Частота оперативных методов родоразрешения у этого контингента больных составляет 60–80% [1, 17]. Вышеперечисленные данные говорят о высоком риске ре-



Рисунок 1. Гигантская миома в сочетании с беременностью

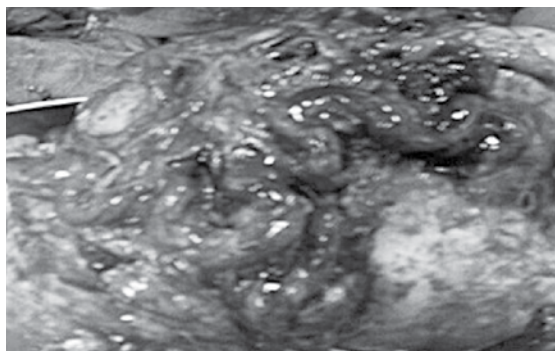


Рисунок 2. Некроз узла

продуктивных потерь у беременных с миомой матки.

Наиболее ранняя диагностика миомы матки, персонализированный подход к каждой беременной позволяет пролонгировать беременность нередко до доношенного срока, также при наличии узлов небольших размеров возможен вариант родов через естественные родовые пути. По данным литературы, миома больших или гигантских размеров не является показанием к прерыванию беременности и ее пролонгирование возможно. Однако при наличии узлов подобного размера метод выбора родоразрешения будет кесарево сечение в сочетании с последующей миомэктомией [8, 9, 5].

Цель исследования – изучить особенности течения беременности и тактики ведения пациенток с миомой матки.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 90 медицинских карт стационарных больных беременных женщин с значимой миомой тела матки, находив-

шихся на обследовании и лечении в гинекологическом отделении РКБ МЗ РТ за период 2014–2016 гг. Средний возраст пациенток составил $28,0 \pm 7,4$ лет. Первородящие составили 63%, повторнородящие – 37%. Первородящие составили 45%.

Результаты и обсуждение

При анализе гинекологического анамнеза оказалось, что у 56,6% пациенток миома диагностирована за 1–7 лет до наступления настоящей беременности, у остальных – во время беременности. У большинства (71,5%) беременных в 1 триместре наблюдался рост узлов. Преимущественная локализация узлов субсерозно-интерстициальная (49,5%) и субсерозная (44%). Различные методы терапии до гестации получали 18 пациенток. Из них 3,3% медикаментозное, 8,8% – органосохраняющую миомэктомию, 7 пациенток прошли лечение методом эмболизации маточных артерий за 1–3 года до наступления беременности. Показаниями к лечению миомы являлись размеры узлов, дегенеративные изменения в узлах, болевой и геморрагический синдром, бесплодие. В настоящее время пациенткам, планирующим беременность, метод ЭМА не рекомендуется. Предпочтительно проведение консервативной миомэктомии.

Во время беременности состояние, динамика роста узлов мониторировались по сопоставлению данных УЗИ с доплерометрией. У 66% не выявлено выраженной динамики роста узлов во время беременности, у 9,9% отмечен незначительный рост (на 3,5–4 см). У остальных зарегистрирован быстрый рост узлов за беременность (на 10–12 см).

Из перенесенных гинекологических заболеваний следует отметить, что ИППП были в 24,1%, неспецифические вульвовагиниты – в 25,2%. В 41 случае наблюдались самопроизвольные выкидыши в анамнезе. За время наблюдения у 3 пациенток диагностирована неразвивающаяся

беременность и анэмбриония на сроке 4–6 недель. После проведения анализа генетического материала абортуса установлено, что у всех выявлены грубые хромосомные нарушения (анэуплоидия, полиплоидия). Это подтверждает отсутствие роли миомы матки или метода лечения (1 пациентка была после ЭМА) в формировании замершей беременности, хромосомные повреждения имеют спорадический характер и не отличаются от среднепопуляционных показателей (до 60% потерь беременности до 7 недель гестации).

В гинекологическое отделение беременные госпитализировались для дополнительного углубленного обследования (состояния маточно-плацентарного кровотока, наличия или отсутствия дегенеративных изменений в узлах по данным клинико-лабораторного обследования и экспертного УЗИ, возможного инфекционного риска).

В 64 случаях беременность протекала с осложнениями. Самым частым осложнением была угроза прерывания беременности. У 4-х беременных на сроках 15–22 недели диагностирована истмико-цервикальная недостаточность, скорректированная разгружающим акушерским пессарием. Всем беременным с признаками угрозы прерывания беременности проводилась гестагенная поддержка до 16–22 недель с индивидуальным подбором микронизированного прогестерона от 20 до 40 мг. При необходимости в дальнейшем с токолитической целью назначали нифедипин 30 мг в сутки на фоне спазмолитиков. При появлении признаков дегенеративных изменений в узлах в 5 случаях проведенное консервативное лечение (антибактериальная, инфузионная терапия) позволило избежать оперативного лечения во время беременности. Однако две беременные (узлы 25 см и 16 см) были прооперированы на сроках 18 и 22 недели в связи с неэффективностью консервативной терапии, нарастанием клиники некроза узлов и появлением перитонеальных знаков. Исход благоприятный.

Удаленные узлы исследовались морфологическими и иммуногистохимическими методами. При гистологическом исследовании узел представлен простой лейомиомой с разнонаправленным ходом мышечных волокон, с различной клеточной плотностью и выраженностью дистрофических изменений. Иммуногистохимические исследования выявили экспрессию эстрогеновых рецепторов (ЭР-в) в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках узлов. Экспрессия антител к рецепторам прогестерона определена в ядрах гладкомышечных клеток. По литературным данным уровень экспрессии рецепторов прогестерона не отличается в узлах с ростом и без роста во время беременности. Что касается уровня экспрессии ЭР-в, то у беременных рост узла во время беременности достоверно выше, чем без роста узла. Эти данные требуют дальнейшего изучения.

Второй и третий триместр беременности протекал с осложнениями у 65 (72,1%) пациенток. Отеки беременных и преэклампсия наблюдались у 16 беременных, хроническая фетоплацентарная недостаточность – 12, хроническая внутриутробная гипоксия плода – 9, анемия – у 7 беременных, многоводие – в 4 случаях, СЗРП – у 2 беременных. Роды осложнились преждевременным излитием околоплодных вод в 30 (33%), первичной слабостью родовой деятельности – в 6 (6,6%), острой гипоксией плода – у 2 пациенток. Вагинальные роды были у 31 (34,1%) пациентки, кесарево сечение – 56 (61,6%). Сроки родоразрешения: до 28 недель – в 2,2%, более 37 недель – 63,5%. Кроме акушерских показаний наличие миомы тела матки являлось показанием к кесареву сечению в случае гигантских и больших узлов, размеры которых и локализация препятствовали родоразрешению через естественные родовые пути, а также выраженные дегенеративные изменения в узле, быстрый рост узла, сочетание рубца на матке с узлами больших размеров.

Заключение

Увеличивается количество беременных, имеющих доброкачественные опухоли матки. Это связано с тенденцией к омоложению заболевания и повышением возраста женщин, реализующих репродуктивную функцию. Однако у беременных с миомой тела матки фетоплацентарная недостаточность, задержка развития плода, преэклампсия наблюдается не чаще, чем у беременных без миомы матки.

Консервативная миомэктомия во время беременности является операцией непростого выбора, позволяющая сохранить беременность тогда, когда дегенеративные изменения в узле не поддаются консервативной терапии и угрожают жизни беременной. Селективная ЭМА до беременности не является противопоказанием к вынашиванию беременности и родам. ЭМА в анамнезе не является показанием к оперативному родоразрешению.

При беременности рост узлов отмечен в основном у пациенток с высоким содержанием рецепторов к прогестерону.

Беременные с миомой тела матки составляют группу высокого риска и требуют тщательной прегравидарной подготовки и возможно лечения (гормонального, оперативного, ЭМА), а также особого внимания врача женской консультации с персонифицированной гинекологической и акушерской тактикой.

Список литературы

1. Можейко Л.Ф., Лапотко М.Л., Карбанович В.О. Исходы беременности и родов у женщин с миомой матки // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – №5. – С. 389–391.
2. Можейко Л.Ф. Современные аспекты этиопатогенеза и классификации миомы матки // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – №1. – С. 56–61.
3. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению больных лейомиомой матки. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.
4. Меглей С. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки // Новые медицинские технологии. – 2005. – №2. – С. 88–96.
5. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / Под ред. И.С. Сидоровой. – М., 2003. – 256 с.
6. Брехман Г.И. Синдром психоэмоционального напряжения и миома матки // Акушерство и гинекология. – 1990. – №2. – С. 13–17.
7. Ильин В.И. Клинические особенности психических нарушений у гинекологических больных с гормональной дисфункцией и гормонально-зависимой патологией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1983. – Т. 83. – Вып. 11. – С. 1691–1695.
8. Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В., Петракова С.А. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8. – №6. – С. 45–50.
9. Гинекология: учебник / Под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 432 с.: ил.
10. Лапотко М.Л. Органосохраняющее лечение миомы матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2010. – 16 с.
11. Литвинова Н.А., Нуруллин Р.Ф., Титченко И.П., Доброхотова Ю.Э. Современный органосохраняющий метод лечения больных с миомой матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9. – №4. – С. 31–34.
12. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2003. – С. 236.
13. Савицкий Г.А. Роль локальной гиперэстрадиолемии в патогенезе возникновения и роста миомы матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – №4. – С. 79–93.
14. Luoto R., Kaprio J., Rutanen E.M., Taipale P., Perola M., Koskenvuo M. Heritability and risk factors of uterine fibroids – the Finnish Twin Cohort study. – Maturitas, 2000. – 37. – P. 15–26.
15. Manyonda I., Sinthamoney E., Belli A.-M. Controversies and challenges in the modern management of uterine fibroids // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2004. – Vol. 111. – P. 95–102.
16. Дивакова Т.С., Ивкова Н.С., Медведская С.Е. // Охрана материнства и детства. – 2005. – №1. – С. 40–49.
17. Самойлова Т.Е. Миома матки. Обоснование неоперативного лечения // Проблемы репродукции. – 2003. – Т. 9. – №4. – С. 32–36.
18. Вихляева Е.М., Василевская Л.Н. Миома матки. – М., 1981. – С. 156.
19. Самойлова Т.Е. Неоперативные методы лечения миомы матки // Лечащий врач. – 2010. – №3. – С. 53–60.
20. Baird D.D., Dunson D.B. Why is parity protective for uterine fibroids? // Epidemiology. – 2003. – Vol. 14. – P. 247–250.
21. Dixon D., Flake G.P., Moore A.B. et al. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria // Virchows Arch. – 2002. – Vol. 441. – №1. – P. 53–62.
22. Faerstein E., Szklo M., Rosenshein N.B. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation // American Journal of Epidemiology. – 2001. – 153. – P. 11–19.
23. Rein M.S. Advances in uterine leiomyoma research the progesterone hypothesis // Environ Health Perspect. – 2000. – Vol. 108 (Suppl 5). – P. 791–793.
24. Wu X. Molecular mechanisms involved in the growth of human uterine leiomyoma. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. – 2002. – P. 1–32. Поступила 25.03.2014 г.

Впервые опубликовано в журнале «Практическая медицина», №8 (109), сентябрь 2017 г., стр. 190–193.

Цеф III® (АО «Химфарм», Республика Казахстан) и оригинальный препарат Цефтриаксона: определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в отношении аэробных бактерий

E. Allegra, J.N. Carter

Исследование было проведено для определения Минимальных ингибирующих концентраций (МИК) Цеф III® в сравнении с Роцефином в отношении ряда следующих аэробных бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Значения МИК были определены посредством метода микроразведений в бульоне с использованием 96-луночных планшетов. Значения МИК для Цеф III® были идентичны значениям МИК для Роцефина в отношении большинства организмов, тестируемых в данном исследовании, измеренных как 0,04 мкг/мл для *Klebsiella pneumoniae* NCTC 7427, 0,08 мкг/мл для *Haemophilus influenzae* ATCC 49247, 0,16 мкг/мл для *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 и *Escherichia coli* ATCC 25922, 2,5 мкг/мл для *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и 10,0 мкг/мл для *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 41501. Было отмечено одно исключение, когда значение МИК Цеф III® 2,5 мкг/мл в отношении *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (ESBL) было ниже МИК Роцефина на 5 мкг/мл в отношении этого тест-организма. Был сделан вывод о том, что антибактериальная активность, продемонстрированная Цеф III®, выраженная через значения МИК в отношении ряда аэробных бактерий, была напрямую сопоставима с антибактериальной активностью, продемонстрированной Роцефином в отношении тех же штаммов аэробных бактерий в данном исследовании.

Ключевые слова: Цефтриаксон, Цеф III®, Роцефин, Минимальные ингибирующие концентрации, аэробные бактерии.

Введение

Цефтриаксон, впервые выпущенный под торговой маркой Роцефин, является цефалоспорином третьего поколения, изобретенным в начале 1980-х годов Хоффманом-Ла Рошем. Несмотря на то что он проявляет избирательное и необратимое ингибирование синтеза клеточной стенки бактерий, как и другие β-лактамы антибиотики [1, 2], было установлено, что Цефтриаксон является стабильным в присутствии широкого спектра бактериальных β-лактамаз [3]. Таким образом, среди других антибиотиков третьего поколения Цефтриаксон широко используется для лечения инфекций, вызванных антибиотикорезистентными организмами.

Цефтриаксон демонстрирует превосходную активность против многих аэробных организмов: грамположительные метициллин-чувствительные штаммы *Staphylococcus aureus* и коагулаза-отрицательные *Staphylococci*, *Streptococcus pyogenes* (Группа А),

Streptococcus agalactiae (Группа В), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*; и грамотрицательные *Borrelia burgdorferi*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp. [4].

Цефтриаксон также проявляет высокую активность против *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium perfringens*. Тем не менее, чувствительность штамма должна быть проверена до введения лекарственного средства из-за увеличения числа патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, продуцирующих β-лактамазу расширенного спектра (ESBL) [4, 5].

Список Цефтриаксон-резистентных патогенов включает *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Clostridium difficile*, *Chlamydia* spp., *Chlamydophila* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. и *Ureaplasma urealyticum* [4].

В качестве цефалоспорины расширенного спектра Цефтриаксон полезен для лечения ряда бактериальных инфекций, включая бактериальный менингит, внебольничную и больничную пневмонию, острый бактериальный средний отит, инфекции брюшной полости, инфекции мочевых путей, инфекции костей и суставов, кожные инфекции, гонорея и сифилис [4]. Начиная с первого выпуска Роцефина, на рынок были введены многие дженерики для того, чтобы сделать Цефтриаксон более доступным, снижая цены на продаваемые лекарственные средства и снижая расходы на общественное здравоохранение. Например, «Государственный реестр лекарственных

средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Республики Казахстан» включает 43 препарата Цефтриаксона по состоянию на октябрь 2017 года [6]. Дженерики, содержащие те же активные ингредиенты, что и оригинальный препарат, должны проявлять ту же активность *in vitro* и *in vivo*, чтобы подтвердить свою пригодность для терапевтического применения. Цеф III это недавно представленный на рынке дженерик Цефтриаксона, произведенный АО «Химфарм» (г. Шымкент, Республика Казахстан).

В текущем исследовании сравнивалась антибактериальная активность Роцефина (оригинальный цефтриаксон) и его дженерика Цеф III *in vitro* против ряда аэробных бактерий с точки зрения минимальных ингибирующих концентраций (МИК).

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики Великобритании (Законодательный акт 1999 года №3106 с поправками, внесенными Законодательным актом 2004 года №994), Принципами надлежащей лабораторной практики OECD (пересмотренные в 1997 году), ENV/МС/СНЕМ (98) 17 и Директивой Комиссии ЕС 2004/10/ЕС. Значения МИК были определены посредством метода микроразведений в бульоне с использованием 96-луночных планшетов, основанного на процедурах, описанных Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI) – Методы проведения тестов на определение чувствительности аэробных бактерий к антимикробным препаратам путем разведения; M07-A10 (2015) [7].

Тест-организмы

Были протестированы следующие аэробные бактерии, полученные из ATCC (Американская коллекция типовых культур, LGC Standards, Queens Road, Teddington, Мидлсекс, TW11 0LY, Англия) и NCTC (Национальная коллекция типовых культур, Общественное здравоохранение Англии, Porton Down, Солсбери, SP4 0JG, Соединенное Королевство): *Staphylococcus aureus*

(ATCC 25923), *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 49619), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 41501), *Haemophilus influenzae* (ATCC 49247), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603, ESBL – β-лактамаза расширенного спектра) и *Klebsiella pneumoniae* (NCTC 7427).

Культуры тест-организма хозяйина, хранящиеся в жидком азоте в Отделе клеточных и молекулярных наук (Envigo), оттаивались и использовались для приготовления исходных культур путем инкубации на трипном соевом агаре (TSA, Oxoid CM0131), Колумбийском агаре, содержащем 5% стерильную конскую кровь (Oxoid, SR0050C) для *Streptococcus pneumoniae* или Колумбийский шоколадный кровяной агар в 5% CO₂ атмосфере для *Haemophilus influenzae* при температуре 35±2°C в течение около 18–48 часов.

Инокуляты тест-бактерий были получены из свежих рабочих культур, выращенных как описано выше. Поверхностный рост собирался и суспендировался непосредственно в стерильном 0,9% физиологическом растворе, и стандартизовался для получения 30–50% световой передачи при 520 нм на спектрофотометре Jenway 6300 – приблизительный выход 5×10⁸ колониеобразующих единиц (КОЕ) на мл. Суспензии разбавлялись с помощью 0,9% физиологического раствора, чтобы получить примерно 106 КОЕ/мл, а затем сразу же использовались в качестве инокулята.

Тестируемые образцы

Цеф III (АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан) и Роцефин (Швейцария, F. Hoffmann – La Roche Ltd.) были поставлены компанией VORTEX Clinical Service (Республика Казахстан). Тестируемые образцы подготавливались в растворитель, который поставлялся в комплекте с тестируемыми образцами, требуемый для клинического применения (1% раствор лидокаина гидрохлорида) при концентрации 320 мг/мл. Химический анализ подготовленных тестируемых образцов для определения стабильности, однородности и концентрации не проводился в рамках данного исследования. Дальнейшее 1 из 100 раз-

деление каждого тестируемого образца подготавливалось с использованием стерильной дистиллированной воды для получения концентрации тестируемых образцов 3200 мкг/мл. Дальнейшие разведения подготавливались в двойных рядах на 96-луночных микротитрационных планшетах в последовательном порядке 1:1 об./об. с использованием катионного буфера Mueller Hinton Broth (САННВ) или НТМ для штамма *Haemophilus*. 100 мкл раствора тестируемого образца переносились в соседнюю лунку на микротитровальном планшете, содержащем 100 мкл питательной среды, и дублировались для получения (×10) концентраций тестируемого образца 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,1, 1,6, 0,8, 0,4, 0,2 и 0,1 мкг/мл.

Конечные концентрации тестируемого образца были получены путем переноса 20 мкл каждого соответствующего разведения тестируемого образца из соответствующих рядов/лунок на планшете для разведения в соответствующие ряды/луночки на тестовом планшете, каждая лунка содержала 180 мкл САННВ или НТМ. Эти добавки представляли собой 10-кратное разведение тестируемых образцов, обеспечивающих получение 12 концентраций (в колонках планшета 1–12) по 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,31, 0,16, 0,08, 0,04, 0,02 и 0,01 мкг/мл. Каждый тестируемый образец тестировался на отдельных планшетах. Контрольный растворитель готовился путем разведения 1% раствора лидокаина гидрохлорида в стерильной дистиллированной воде, как описано выше для тестируемых образцов, и тестировался в двойных рядах в отношении каждого тестируемого организма.

Оценка значений МИК

Все лунки на одном микротитровальном планшете инокулировались 10 мкл тест-организмом (один вид тест-организма на планшет), чтобы получить конечные жизнеспособные концентрации инокулята около 104 КОЕ/мл. Инокулированные 96-луночные планшеты инкубировались при температуре 35±2°C в течение 16–24 часов. После инкубации лунки каждого микротитровального планшета исследовались

на наличие микробного роста (мутность) и конечную точку (МИК) для каждого тестируемого вещества, зафиксированного как самая низкая концентрация, которая полностью ингибировала рост тест-организма. Статистический анализ результатов не проводился.

Результаты

Результаты, представленные в таблице 1, демонстрируют, что значения МИК для Цеф III были идентичны значениям МИК для Роцефина в отношении большинства организмов, тестируемых в данном исследовании, измеренных как 0,04 мкг/мл для *Klebsiella pneumoniae* NCTC 7427, 0,08 мкг/мл для *Haemophilus influenzae* ATCC 49247, 0,16 мкг/мл для *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 и *Escherichia coli* ATCC 25922, 2,5 мкг/мл для *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и 10,0 мкг/мл для *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 41501.

Было отмечено одно исключение, когда значение МИК Цеф III 2,5 мкг/мл в отношении *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (ESBL) было ниже МИК Роцефина на 5 мкг/мл в отношении этого тест-организма. Однако было отмечено, что роцефин вызывает снижение роста этого тест-организма на 2,5 мкг/мл.

Обсуждение

В соответствии с Центром по оценке и исследованию лекарственных средств FDA, дженериковый препарат является «лекарственным препаратом, который сопоставим с перечисленным брендовым/

Таблица 1. Значения МИК Цеф III и Роцефина в отношении аэробных бактерий

Тест-организм	Цеф III – МИК, мкг/мл	Роцефин – МИК, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	2,5	2,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,16	0,16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 41501	10,0	10,0
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,08	0,08
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,16	0,16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603 (ESBL)	2,5	5,0*
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 7427	0,04	0,04

Примечание: * Снижение роста наблюдалось при 2,5 мкг/мл

эталонным лекарственным препаратом по лекарственной форме, дозировке, способу применения, качеству и характеристикам и целевому использованию» [8]. Дженериковые препараты используются во многих странах для снижения стоимости лекарственных средств. Например, около 3,8 млрд. из 4,3 млрд. рецептов, выданных в США в 2014 году, были заполнены с использованием дженериковых препаратов, составлявших лишь 28% от общего объема расходов на лекарственные средства. Таким образом, дженериковые препараты отвечали за экономию системы здравоохранения в размере 254 млрд. долларов США в 2014 году [9].

Тем не менее, эффективность и роль дженериковых препаратов широко обсуждаются. Возможная разница в технологиях производства, используемых вспомогательных веществах и чистоте фармацевтического препарата приводит к сомнениям в эффективности дженериковых ан-

тибиотиков у медицинских работников, что приводит к предубеждениям о качестве и эффективности всех дженериковых препаратов [10–13].

Принимая во внимание противоречие и сообщения о низком качестве некоторых дженериковых антимикробных средств, сравнительное определение МИК служит основой для их первоначальной оценки [14]. МИК представляет собой микробиологический анализ *in vitro*, который ежедневно используется в лабораториях клинической микробиологии для определения чувствительности микроорганизмов к конкретным средствам. Та же самая платформа, используемая во всем мире для сравнения эффективности дженерикового и оригинального препарата [7, 12–15].

Используя метод разведений в бульоне, мы обнаружили, что Цеф III и Роцефин продемонстрировали ту же активность, выраженную через значения МИК против ряда аэробных бактерий. Было от-

Таблица 2. Значения МИК Цеф III или Роцефин, сопоставимые со значениями МИК Цефтриаксона (Ro 13-9904) в пробных исследованиях

Тест-организм	МИК (мкг/мл), выявленные:				
	Текущее исследование	Verbist с соавт. (1981) [16]	Shannon с соавт. (1980) [17]	Angehrt с соавт. (1980) [3]	Neu с соавт. (1981) [18]
<i>S. aureus</i>	2,5	1–4	2–4	1,6–6,3	1,6–50
<i>S. pneumoniae</i>	0,16	0,008–0,03	0,008–1	0,012–0,19	0,012–0,1
<i>P. aeruginosa</i>	10,0	1–32	1–64	1,6–200	0,8–100
<i>H. influenzae</i>	0,08	0,015	0,004–0,06	0,003–0,05	0,002–0,1
Кишечная палочка	0,16	0,03–0,06	0,03–0,5	0,006–3,1	0,0125–25
<i>K. pneumoniae</i>	0,04	0,03–0,12*	0,03–0,5*	0,012–0,8	0,0125–0,4
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	2,5–5,0	НД	НД	НД	НД

Примечание: ND – нет данных; * – данные, представленные для неизвестных видов *Klebsiella*.

мечено единственное исключение, когда образцы были протестированы на ESBL-продуцирующем штамме *Klebsiella pneumoniae*. Мы сравнили наши данные с результатами экспериментальных исследований Цефтриаксона (Ro 13-9904), выполненных на клинических изолятах *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* и видов *Klebsiella* (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, значения МИК Цеф III и Роцефина, выявленные в нашем исследовании, были весьма сопоставимыми [3, 16–18]. Verbist с соавт. (1981) определил МИК Цефтриаксона (Ro 13-9904) в диапазоне 0,015–4 мкг/мл в отношении Цефалотин-резистентных видов

Klebsiella, что также соответствует нашим результатам, полученным на ESBL-продуцирующем штамме *Klebsiella pneumoniae*. [16]. Несмотря на то что Роцефин уменьшал рост этого тест-организма на 2,5 мкг/мл, его МИК была в два раза выше, чем значение МИК Цеф III (2,5 мкг/мл против 5 мкг/мл соответственно). Таким образом, мы можем предложить равную *in vitro* эффективность Роцефина и его дженерика Цеф III.

Вывод

Антибактериальная активность, продемонстрированная Цеф III, выраженная через значения МИК в отношении ряда аэробных бактерий, была напрямую сопоставима с антибактериальной активностью, проде-

монстрированной Роцефином в отношении тех же штаммов аэробных бактерий в данном исследовании.

Вклады авторов

Allegra E., Carter J.N. – Отделение клеточной и молекулярной науки, ENVIGO CRS Ltd., Алконбери, Кембриджшир, Соединенное Королевство.

Заявление о конфликте интересов

Авторы удостоверяют, что у них нет никаких возможных конфликтов интересов, связанных с публикацией текущей работы.

Финансирование

Исследование финансировалось X7 Research Co. Ltd. (Санкт-Петербург, Российская Федерация). ■

Список литературы

1. Принципы Фойя в области медицинской химии. 7-е изд./изд. Foye W.O., Lemke T.L., Williams D.A. Филадельфия: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – 1500 с.
2. Fuda C. с соавт. Механистическая основа для действия новых антибиотиков цефалоспоринов, эффективных против метициллин- и ванкомицин-резистентного *Staphylococcus aureus* // J. Biol. Chem. – 2006. – Том 281, №15. – С. 10035–10041.
3. Angehrn P. с соавт. Ro 13-9904, цефалоспорин длительного действия и широкого спектра: исследования *in vitro* и *in vivo* // Antimicrob. Agents Chemother. – 1980. – Том 18, №6. – С. 913–921.
4. Регистрационное удостоверение на лекарственный препарат Зибан, Медокеми Лтд, Кипр; №РК-ЛС-5№022924 от 18.04.2017. Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан.
5. Базовая и клиническая фармакология. 12-е изд./изд. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Нью-Йорк: McGraw-Hill Medical, 2012. – 1229 с.
6. Государственный реестр ЛС, ИМН и МТ Республики Казахстан [Электронный ресурс]. URL: http://www.dari.kz/category/search_prep (accessed: 21.10.2017).
7. Тесты для определения чувствительности аэробных бактерий к антимикробным препаратам с помощью метода разведения, для бактерий, 10-е издание. Место публикации не определено: Clinical And Laboratory S, 2015.
8. Sherwood T. Дженериковые препараты. Центр оценки и исследований лекарственных средств, Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств.
9. Экономия благодаря дженериковым препаратам в Вашингтоне, округ Колумбия: Фармацевтическая ассоциация дженериков (GPhA). – 2015.
10. Gallelli L. с соавт. Безопасность и эффективность дженерических препаратов в отношении лекарственной формы бренда // J. Pharmacol. Pharmacother. – 2013. – Том 4, №5. – С. 110.
11. Schito G.C., Keenan M.H.J. Прогнозирование клинической эффективности дженериковых лекарственных форм цефтриаксона // J. Chemother. Флоренция, Италия. – 2005. – Том 17 Suppl 2. – С. 33–40.
12. Moet G.J. с соавт. Расширенные исследования лекарственных форм пиперациллина/тазобактама: изменения между партиями брендовых препаратов и оценка 46 партий дженериков // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2009. – Том 65, №3. – С. 319–322.
13. Silva E. с соавт. Сравнительное исследование *in vitro* антимикробной активности различных коммерческих антибиотиков для внутривенного введения // BMC Clin. Pharmacol. – 2010. – Том 10, №1.
14. Lowman W. с соавт. Сравнительная оценка МИК дженерикового цефтриаксона методом микроразведений в бульоне на клинически значимых изолятах из академического больничного комплекса в Южной Африке // South Afr. Med. J. Suid-Afr. Tydskr. Vir Geneesk. – 2012. – Том 102, №2. – С. 102–103.
15. Jones R.N., Fritsche T.R., Moet G.J. Оценка *in vitro* мощности различных препаратов пиперациллина/тазобактам по сравнению с современными брендовыми (Zosyn, Wyeth) препаратами // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2008. – Том 61, №1. – С. 76–79.
16. Verbist L., Verhaegen J. Активность *in vitro* Ro 13-9904, нового цефалоспорина стабильного к бета-лактамазе // Antimicrob. Agents Chemother. – 1981. – Том 19, №2. – С. 222–225.
17. Shannon K. с соавт. Антибактериальная активность *in vitro* и чувствительность цефалоспоринов Ro 13-9904 к бета-лактамазам // Antimicrob. Agents Chemother. – 1980. – Том 18, №2. – С. 292–298.
18. Neu H.C., Meropol N.J., Fu K.P. Антибактериальная активность цефтриаксона (Ro 13-9904), цефалоспоринов, стабильного к бета-лактамазе // Antimicrob. Agents Chemother. – 1981. – Том 19, №3. – С. 414–423.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства ЦЕФ III®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Цеф III®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Цефтриаксон

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- сепсис
- менингит
- инфекции нижних дыхательных путей (особенно пневмония)
- инфекции ЛОР-органов
- инфекции органов брюшной полости (перитонит, инфекции желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта)
- инфекции костей, суставов, мягких тканей, кожи, раневые инфекции
- инфекции почек и мочевыводящих путей
- инфекции половых органов, включая гонорею
- инфекции у больных с ослабленным иммунитетом
- предоперационная профилактика инфекционных осложнений

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводят внутримышечно.

Растворы препарата должны использоваться сразу же после приготовления.

Для внутримышечного введения 1 г препарата разводят в 3,5 мл 1% раствора лидокаина и вводят глубоко в ягодичную мышцу.

Лидокаин не применяется в качестве растворителя в детском и подростковом возрасте! Раствор, содержащий лидокаин, нельзя вводить внутривенно!

Растворы препарата Цеф III® нельзя смешивать или добавлять в растворы, содержащие другие противомикробные препараты или растворители, из-за возможной несовместимости.

Рекомендуемые дозы

Для взрослых и детей старше 12 лет стандартная терапевтическая доза составляет 1 г Цеф III® один раз в сутки.

При тяжелых инфекциях: 2–4 г один раз в сутки. Продолжительность лечения зависит от течения заболевания. Введение препарата следует продолжать больным еще в течение минимум 48–72 часов после нормализации температуры и подтверждения эрадикации возбудителя.

Для новорожденных (до двухнедельного возраста) доза составляет 20–50 мг/кг/сут.

Для детей с 15 дней жизни и до 12 лет суточная доза составляет 20–50 мг/кг один раз в день. При тяжелых инфекциях – до 80 мг/кг/сут.

У детей с массой тела 50 кг и больше назначают дозы для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы препарата при удовлетворительной функции почек и печени.

Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением почечной функции

не требуется коррекция дозы.

Только в случае тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.) суточная доза Цеф III® не должна превышать 2 г. У пациентов с нарушением функции печени не требуется коррекция дозы при условии отсутствия нарушений функции почек.

При выраженных нарушениях функции печени и почек, а также у больных, находящихся на гемодиализе необходимо следить за концентрацией цефтриаксона в плазме крови, так как может снижаться скорость его выведения у этих пациентов.

Гонорея

Разовая доза составляет 250 мг, однократно внутримышечно.

Профилактика послеоперационных инфекций

В зависимости от степени инфекционного риска, вводится 1–2 г цефтриаксона однократно за 30–90 мин. до начала операции.

В колоректальной хирургии рекомендуется одновременное введение Цеф III® в дозе 2 г внутримышечно в сочетании с противоанаэробными антибактериальными препаратами.

Менингит

При *бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста* лечение начинают с дозы 100 мг/кг (но не более 4 г) один раз в сутки. После идентификации возбудителя и определения его чувствительности дозу можно соответственно уменьшить.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто (≥1%, <10%)

– диарея, тошнота, рвота

Нечасто (≥0,1%, <1%)

– аллергические кожные реакции, такие как пятнисто-папулезная сыпь, экзантема, крапивница, дерматит, зуд, отек

Редко (≥0,01%, <0,1%)

– стоматит, глоссит (обычно слабо выражены и исчезают после прекращения лечения)

– увеличение креатинина в сыворотке крови, олигурия, глюкозурия, гематурия

– микозы половых путей

– суперинфекции, вызванные грибами и другими резистентными микроорганизмами

– головная боль, головокружение

– нейтропения, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, анемия (в т.ч. гемолитическая анемия), незначительное удлинение протромбинового времени

– нарушение свертывания крови, агранулоцитоз (<500т³), в основном после 10 дней лечения при общей дозе 20 г и более

– анафилактические реакции (бронхоспазм), анафилактический шок

– увеличение «печеночных» ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза) в сыворотке крови

– болезненность в месте введения, озноб, повышение температуры

Очень редко (<0,01%)

– положительная проба Кумбса, агранулоцитоз

- псевдомембранозный колит, панкреатит
- мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз
- преципитация кальциевой соли цефтриаксона в желчном пузыре
- образование конкрементов в почках, главным образом, у детей старше 3 лет, получавших либо большие суточные дозы препарата (более 80 мг/кг в сутки), либо кумулятивные дозы более 10 г, а также имевших дополнительные факторы риска (ограничение потребления жидкости, постельный режим и т.д.). Образование конкрементов в почках может приводить к анурии и почечной недостаточности. Данное нежелательное явление носит обратимый характер и исчезает после прекращения терапии препаратом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к цефтриаксону, бета-лактамам, антибиотикам, пенициллину или другим компонентам препарата
- повышенная чувствительность к растворителю лидокаину
- гипербилирубинемия у новорожденных и недоношенных новорожденных
- недоношенные новорожденные до 41 недели (недели беременности + недели жизни), доношенные новорожденные до 28-дневного возраста:
- с желтухой, гипоальбуминемией и ацидозом, поскольку это заболевания, при которых вероятно недостаточность связывания билирубина,
- которым назначено или предполагается внутривенное лечение кальцийсодержащими растворами из-за риска образования преципитатов кальциевых солей цефтриаксона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Химфарм», Казахстан

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

АО «Химфарм», Казахстан,

г. Шымкент, ул. Рашидова, б/н, т./ф.: 56-08-82

Номер телефона: 8 (7252) 56-13-42

Номер факса: 8 (7252) 56-13-42

Адрес электронной почты: standart@santo.kz

УДК: 618.2–059:618.146

Алгоритм акушерских действий при истмико–цервикальной недостаточности



И.А. Жабченко, В.Ф. Олешко
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В статье представлены современные взгляды на проблему формирования истмико–цервикальной недостаточности (ИЦН) у беременных, ее роль в перинатальных потерях, а также освещены сопутствующие проблемы (дисбиоз влагалища, прогестероновая недостаточность). Предложен алгоритм диагностических и лечебно–профилактических действий врача при ИЦН, включающий патогенетически обоснованную двухэтапную санацию половых путей с использованием пробиотика, поддержку кислой pH во влагалище, нормализацию уровня прогестерона с помощью препарата Лютеина, введение акушерского разгружающего pessaria или серкляж.

Ключевые слова: истмико–цервикальная недостаточность, беременность, дисбиоз влагалища, алгоритм действий, санация, пробиотик, микронизированный прогестерон.

I.A. Zhabchenko, V.F. Oleshko

Obstetric tactics at isthmocervical insufficiency

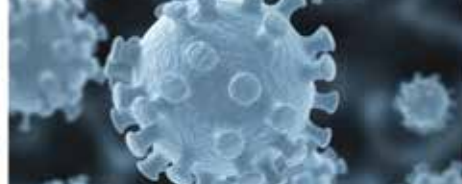
In the article modern looks are presented to the problem of forming of isthmocervical insufficiency (ICI) for expectant mothers, her role in perinatal losses, and also concomitant problems (vaginal disbioses, progesterone insufficiency) are lighted up. The algorithm of diagnostic and medical and preventive actions of doctor offers at ICI including nosotropic reasonable twostage sanation of genital tracts with the use of probiotic, support of sour pH in a vagina, normalization of level of progesterone by means of preparation of Luteina, introduction of obstetric off-loading pessary or serclage.

Keywords: *isthmocervical insufficiency, pregnancy, vaginal disbioses, algorithm of actions, sanation, probiotic, progesterone.*

Шейка матки (ШМ) во время беременности является уникальной структурой, созданной прежде всего для удержания плода в полости матки до его полной зрелости. Эту функцию ШМ может выполнять только при полной ее состоятельности, которая обеспечивается нормальной клеточной структурой, отсутствием активации микрофлоры влагалища и канала шейки матки (КШМ), генетически детерминированной способностью соединительной ткани, адекватными обменными и пролиферативными процессами в организме во время беременности.

ШМ является фиброзным органом, в котором содержание соединительной ткани (СТ), по данным различных авторов, составляет 75–80% [1–3]. Основными структурными компонентами СТ являются клеточные элементы (разновидности фибробластов, гистиоциты, лаброциты) и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), состоящий из коллагеновых и эластиновых волокон, а также из внеклеточных веществ (фибрилин, эластин, тенаксин, гликопротеины, протеогликаны). При ИЦН содержание СТ в ткани ШМ снижается до 40%, что приводит к раннему укорочению и размягчению ШМ, развитию ее функци-

ональной несостоятельности [2]. Таким образом, есть все основания считать развитие истмико–цервикальной недостаточности (ИЦН) проявлением недифференцированной дисплазии СТ, в основе которой лежат нарушение синтеза коллагена, чрезмерная его деградация, образование патологических форм коллагена, нарушения структуры коллагеновых волокон и морфогенеза компонентов ЭЦМ, возникающие у пациентов с определенной генетической склонностью под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды [1, 2]. В строме ШМ во время беременности наблюдается деструкция коллагено-



вых волокон, образуются новые кровеносные сосуды, появляются новые клетки, похожие по морфологическим характеристикам на децидуальные; строма инфильтрируется лимфоцитами, лейкоцитами, моноцитами [4, 5].

Среди этиологических факторов невынашивания беременности большое значение имеет ИЦН как одна из главных причин прерывания беременности в сроке 16–28 нед. Следует отметить, что частота данной патологии в популяции беременных составляет, по данным разных авторов, 15–20%, а среди женщин с привычным невынашиванием – 18–37% [6–11]. Кроме случаев с явно выраженными клиническими признаками ИЦН и данных анамнеза с указанием на наличие привычного невынашивания, особенно в поздние сроки беременности, в настоящее время возросло количество беременных, которых можно отнести к группе риска по развитию данной патологии. Среди них – женщины с многоводием (на фоне хронического инфицирования), многоплодием (увеличение частоты успешного экстракорпорального оплодотворения с развитием многоплодной беременности), макросомией плода, врожденной недифференцированной дисплазией СТ (нарушение органической структуры шейки матки за счет патологии коллагена и, как следствие, снижение запирающей функции внутреннего зева) [1, 2, 4, 6, 7, 9].

С целью диагностики состояния ШМ во время беременности в контексте выявления ИЦН наиболее значимыми методами являются пальпаторная оценка состояния ШМ при вагинальном исследовании беременной (расположение ШМ, ее длина, консистенция, состояние наружного зева – наличие старых разрывов, степень его раскрытия) и ультразвуковая диагностика трансвагинальным доступом [8–10, 12]. В дополнение к указанной методике с целью ранней диагностики пациенток с высоким риском развития ИЦН правомочно применение ультразвукового

цервикального стрессового теста: при трансвагинальном УЗИ рукой осуществляется умеренное надавливание на дно матки по ее оси в направлении влагалища в течение 15–30 с. Положительным считается тест при: уменьшении длины ШМ на 2 мм и более; расширении внутреннего зева ШМ до 5 мм и более (E.R. Guzman и соавторы).

Основными принципами профилактики ИЦН являются: восстановление целостности ШМ при ее травматизации сразу после родов, абортов, диагностических выскабливаний; коррекция выявленной ИЦН на этапе прегравидарной подготовки (иссечение и ушивание старых разрывов, использование дермальных филлеров на основе гиалуроновой кислоты, которая эффективно восполняет утраченный объем и повышает гидрофильность тканей); профилактика сексуально трансмиссивных инфекций; поддержка оптимального pH половых путей; своевременное выявление факторов риска развития ИЦН и минимизация их влияния; прогестероновая поддержка беременности на фоне ИЦН [11, 14–18].

Начинать любые действия у беременных с патологией ШМ следует с определения особенностей микробиоценоза влагалища и КШМ, чувствительности найденных микробных агентов к антибиотикам и проведения адекватной санации согласно Приказа МЗ Украины №906 от 27.12.2006 об утверждении клинического протокола по акушерской помощи «Перинатальные инфекции» [19]. Заболевания шейки матки инфекционного генеза у беременных этиопатогенетически связаны с микробиоценозом влагалища, pH его содержимого. Кислая среда вагинального секрета (pH=4,0–4,4) и колонизация влагалища и влагалищной части ШМ лактобактериями на 85–90% – это стержневые механизмы обеспечения нормального биоценоза и благоприятного течения беременности. Именно поэтому лучшим и очень доступным методом контроля состояния функциональной защитной системы влагалища счи-

тается pH-метрия с помощью специальных индикаторных полосок [15].

Беременность резко ограничивает количество разрешенных к использованию препаратов, особенно на ранних ее сроках. Однако хорошо известно, что моноинфекция встречается в современных условиях очень редко (8–27,5%, по данным разных авторов), поэтому возникает потребность в антимикробных препаратах, соответствующих таким требованиям: безвредность во время беременности; бактерицидное воздействие на широкий спектр возбудителей, одновременно уменьшающее количество лекарств, назначаемых беременной; минимальное всасывание с поверхности влагалища, что дает снижение алергизации организма беременной и обеспечение безопасности для плода; высокая эффективность; удобство применения; доступность для пользователей. В целях дальнейшего восстановления биоценоза влагалища после санации половых путей беременным следует проводить заселение нормальной микрофлорой путем назначения специфических биологических препаратов. К таким препаратам относятся пробиотики – вещества, содержащие живые высушенные клетки молочнокислых бактерий. Наиболее эффективны культуры с высокой антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов. Однако многие существующие пробиотики местного применения содержат лакто- и бифидобактерии кишечного происхождения, которые не способны эффективно приживаться во влагалище из-за низких адгезивных свойств по отношению к вагинальным эпителиоцитам. В результате этого лечение может привести к недолговременному клиническому эффекту. Поэтому патогенетически обоснованным является дифференцированное назначение на втором этапе санации пробиотиков специфического действия (отдельно для микрофлоры влагалища, кишечника, мочевых путей).

В случае применения пробиотиков у беременных с ИЦН удобно и патогенетически обосновано использование препарата, имеющего в своем составе пробиотические штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14™ в суммарном количестве не менее 10^9 живых бактерий (в пероральной форме); вагинальная форма содержит те же микроорганизмы, но уже в большей концентрации (в суммарном количестве не менее 2×10^9 живых бактерий), фруктоолигосахариды (ФОС) и молочную кислоту. Активную жизнедеятельность лактобактерий поддерживают именно ФОС, выступая питательным субстратом для них. Молочная кислота снижает уровень pH влагалищного содержимого, тем самым угнетая рост и адгезию патогенных бактерий и способствуя восстановлению нормоценоза. Препарат способствует быстрому увеличению количества лактобактерий во влагалище, так как пробиотические штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14™ восстанавливают естественную кислую среду во влагалище (pH 3,8–4,5), продуцируют бактериоцины, перекись водорода, обладают антиграммотрицательной и антиграмположительной активностью, способны разрушать биопленки патогенных микроорганизмов.

Учитывая наличие определенной этапности в коррекции ИЦН (санация половых путей перед лечением – серкляж/введение пессария – санация и регенерация после серкляжа/введения пессария) на фоне обязательного применения различных форм препарата (сублингвальная, интравагинальная) микронизированного прогестерона Лютеина (Адамед, Польша), существенно упрощает задачу восстановления и поддержки нормального состава вагинального биотопа наличие двух форм препарата (пероральной и вагинальной). Это позволяет не прерывать курс терапии и чередовать их в зависимости от необходимости, аналогично фор-

мам микронизированного прогестерона.

Применение микронизированного прогестерона при ИЦН имеет принципиальное значение и обусловлено двумя основными причинами: необходимостью снижения тонуса матки при короткой ШМ и созданием благоприятных условий для формирования адекватного эпителиального слоя во влагалище за счет его утолщения и увеличения эластичности клеток промежуточного слоя, что создает необходимую среду для существования и размножения лактобактерий. Как уже было отмечено, возможность чередования по необходимости различных форм препарата позволяет не прерывать курс гормонотерапии на период санации и тем самым способствовать пролонгированию беременности. В нашей практике ведения беременных с ИЦН хорошо зарекомендовал себя препарат Лютеина (Адамед, Польша), выпускаемый в сублингвальной и вагинальной формах.

В дальнейшем с целью поддержания кислой среды во влагалище показано ежедневное использование увлажняющего средства для интимной гигиены на основе молочной кислоты, экстрактов календулы и ромашки аптечной. Средство обеспечивает противовоспалительное, антимикробное, успокаивающее действие, увлажняет и защищает слизистую оболочку, поддерживает кислую среду во влагалище.

Существующие методы лечения ИЦН направлены, как правило, на механическое усиление запирающей функции внутреннего зева ШМ, и применяются уже на фоне выраженной клинической картины (раскрытие наружного и внутреннего зева, укорочение ШМ, клинические проявления угрозы прерывания беременности и т.д.). Известные инвазивные методы лечения ИЦН (наложение циркулярного шва на ШМ в различных модификациях) [20] требуют тщательной подготовки, госпитализации женщины в акушерско-гинекологический стационар, применения

наркоза, являются психологически травмирующим фактором для беременной, что может, в свою очередь, усугубить течение угрожающего аборта на фоне ИЦН.

Получивший в последние годы широкое признание метод введения акушерского разгружающего пессария (АРП) является неинвазивным, не требует специальной подготовки и участия смежных специалистов (анестезиолога), наносит меньшую психологическую травму беременной. Одним из основных преимуществ данного метода является возможность его успешного применения на этапе доклинических проявлений ИЦН (по данным УЗИ, анамнеза, наличие приведенных выше факторов риска) и его профилактический эффект [21–23], а также возможность его применения в амбулаторных условиях. Механизм действия АРП сводится к следующему: уменьшение нагрузки на несостоятельную шейку вследствие смещения давления плодного яйца; частичное перераспределение внутриматочного давления на переднюю стенку матки вследствие вентрально-косоного расположения пессария; физиологическая сакрализация ШМ благодаря фиксации в смещенном кзади центральном отверстии акушерского пессария; замыкание ШМ стенками центрального отверстия пессария; сохранение слизистой пробки, снижение половой активности позволяет уменьшить вероятность инфицирования; улучшение психоэмоционального состояния пациентки. Суммарное воздействие АРП приводит к замыканию ШМ, перераспределению давления плодного яйца, сакрализации шейки, лучшему формированию укороченной и частично открытой ШМ [22]. Введение АРП облегчается при использовании увлажняющего геля на основе молочной кислоты, что позволяет также поддерживать нормальную pH влагалища у беременных с ИЦН.

Подытоживая изложенную информацию, при выявлении ИЦН можно предложить следующий алгоритм. ■



АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ АКУШЕРА–ГИНЕКОЛОГА

- Диагностические действия (осмотр, пальпация ШМ, УЗИ + цервикальный стрессовый тест, определение уровня pH влагалища, концентрации прогестерона в крови, бактериологическое обследование).
- Двухэтапная санация половых путей с использованием патогенетически обоснованного местного антимикробного препарата (7–10 дней) и селективного пробиотика (вагинальные капсулы на основе штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14™ 7 дней).
- Прогестероновая поддержка (микронизированный прогестерон Лютеина сублингвально 50–100 мг дважды в сутки).
- Введение акушерского pessaria (с использованием увлажняющего геля на основе молочной кислоты) или серкляж.
- Длительная поддержка pH влагалища (пероральные капсулы пробиотика до 1 мес.; средство для ежедневной интимной гигиены на основе ромашки, календулы и молочной кислоты).
- Прогестероновая поддержка (микронизированный прогестерон Лютеина в вагинальной форме дважды в сутки по 50–150 мг).
- Периодический контроль эффективности (pH влагалища, при необходимости – бактериоскопическое/бактериологическое обследование; УЗИ).
- Удаление pessaria в 37–38 нед. с последующей санацией перед родами по тем же принципам.

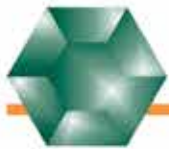
Список литературы

1. Влияние неспецифического кольпита и цервицита на интеграцию вируса папилломы человека 16-го типа в геном у больных с фоновыми заболеваниями и предраком шейки матки / Якимова Т.П., Карташов С.М., Белодед О.А., Удербаяева Г.Ж. // Здоровье женщины. – 2005. – №2 (22). – С. 97–99. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Куковенко Е.М., Саркисов С.Э. Возможности трансвагинального ультразвукового исследования и цервикогистероскопии в диагностике полипов цервикального канала // Ежеквартальный научно-практический журнал. – 2003. – №1. – С. 41–46.
3. Патогенез, профілактика, діагностика і лікування фонових і передракових процесів шийки матки у вагітних / Суханова А.А.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – К., 2010. – 35 с.
4. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / М. Энкин, М. Кейрс, Д. Нейлсон и др. / Пер. с англ. под ред. А.В. Михайлова. – СПб.: Петрополис, 2003. – 480 с.
5. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. – СПб.: Элби-СПб, 2003. – 287 с.
6. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
7. Акушерство та гінекологія: У 4 т.: національний підручник / Кол. авт. за ред. акад. НАМИ України, проф. В.М. Запорожана. – Т. 1: Акушерство / В.М. Запорожан, В.К. Чайка, Л.Б. Маркін та ін.; за ред. акад. НАМИ України, проф. В.М. Запорожана. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 1032 с.
8. Васеленко В.А., Гордиенко И.Ю. Истмико-цервикальная недостаточность: все еще клинико-диагностическая проблема? // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2005. – №18. – С. 21–30.
9. Профілактика та лікування найближчих та віддалених наслідків пологових травм м'яких тканин родового каналу / Жабченко І.А., Бондаренко О.М., Коваленко Т.М., Букшицька Т.Д. // Здоровье женщины. – 2006. – №2. – С. 95–98.
10. Романенко Т.Г., Мельничук І.П. Багатоплідна вагітність та істміко-цервікальна недостатність // Здоровье женщины. – 2014. – №6 (92). – С. 33–40.
11. Цвігун М.В. Невиношування вагітності – один із наслідків перенесених оперативних втручань на шийці матки у жінок репродуктивного віку // Здоровье женщины. – 2014. – №8 (94). – С. 44–46.
12. Коханевич Є.В., Суханова А.А. Алгоритм лікування вагітних з патологією шийки матки // Жіночий лікар. – 2010. – №6 (32). – С. 16–18.
13. Мониторинг патологии шейки матки у беременных / Волошина Н.Н., Петрова О.Ю., Кузнецова Т.П. и др. // Здоровье женщины. – 2007. – №2 (30). – С. 63–67.
14. Инструкция по применению акушерского разгружающего pessaria для профилактики невынашивания беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью / Занько С.Н., Доррдейко В.Г., Журавлев А.Ю. – Витебск, 1999. – 15 с.
15. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы Образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины». Информационный бюллетень / под ред. проф. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 24 с.

16. Применение неинвазивного метода профилактики и лечения истмико-цервикальной недостаточности / Жабченко І.А., Коломийцева А.Г., Скрипченко Н.Я., Букшицька Т.Д. // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2007. – Т. 143, ч. III. – С. 76–79.
17. Туманова Л.Е., Коломиец О.В. Микрoэкология влагалища и цервикального канала у беременных с патологией шейки матки // Здоровье женщины. – 2005. – №2 (22). – С. 46–48.
18. Щербина М.О., Му'Авія Салем Насер Альмарадат. Нові шляхи оптимізації ведення жінок з істміко-цервікальною недостатністю // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф плюс, 2014. – С. 315–317.
19. Наказ МОЗ України №906 27.12.2006 Про затвердження протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції». – К., 2006.
20. Ониськів Б.О., Бегош Б.М., Шадріна В.С. Лікування істміко-цервікальної недостатності у жінок з невиношуванням вагітності // Невиношування вагітності (збірник наукових праць). – К., 1997. – С. 323–324.
21. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А., Нагорнюк В.Т. Дискуссионные вопросы патологического течения беременности и родов при дисплазии соединительной ткани (обзорная статья) // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф плюс, 2014. – С. 125–129.
22. Журавлев А.Ю., Занько С.Н. Исходы беременности при консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2006. – Т. 11, №2. – С. 44–46.
23. Маркін Л.Б., Прокіп У.Є. Функціональна істміко-цервікальна недостатність як прояв недиференційованої дисплазії сполучної тканини // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Полкраф плюс, 2014. – С. 2315–232.



ПРОГЕСТЕРОН
ДЛЯ
ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ
100 И 200МГ



Лутеина

Прогестерон

- Угроза выкидыша
- Профилактика выкидыша
- Привычное невынашивание
- Бесплодие
- При программе ЭКО

Показания к применению:

поддержка лютеиновой фазы при искусственном оплодотворении привычные и угрожающие выкидыши на фоне дефицита прогестерона

Способ применения и дозы:

Позднее отсутствие прогестерона у женщины с нефункционирующими (отсутствующими) яичниками (донорство яйцеклеток): на фоне эстрогенной терапии по 100 мг в сутки на 13 - 14-й день цикла, затем по 200 мг в сутки с 15 по 25-й день цикла, с 26-го дня, в случае определения беременности дозу увеличивают на 100 мг в неделю до максимальной 600 мг в сутки, разделенной на 3 введения. Такая дозировка может применяться до 60 дня, при необходимости до 12 недель беременности.

Поддержка лютеиновой фазы во время проведения цикла при искусственном оплодотворении: рекомендуется доза 400 - 600 мг в сутки (и 2-3 введения), начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина в течение I триместра беременности.

Поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле, при бесплодии, связанном с нарушением функции желтого тела: рекомендуется 200-300 мг в сутки, начиная с 17-го дня цикла на протяжении 10 дней, в случае задержки менструации и диагностики беременности лечение должно быть продолжено до 12 недели беременности. *В случаях угрозы аборта или в целях профилактики привычных абортов, возникающих на фоне недостаточности прогестерона:* 200 - 400 мг в сутки ежедневно в 2 введения до 12 недели беременности. Необходимость и возможность дальнейшего применения препарата определяет лечащий врач на основании клинических данных, функции плаценты и уровня прогестерона в крови беременной женщины.

Более подробную информацию о способе применения аннотатора смотрите в инструкции по медицинскому применению.

Побочные действия:

сонливость, нарушения концентрации и внимания, чувство страха, депрессивные состояния, головные боли и головокружение; аллергические реакции (сыпь, зуд), желтушность кожи и склер.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к компонентам препарата; склонность к тромбозам, острый флебит или тромбозомболия; кровоизлияние в мозг.

Лекарственные взаимодействия:

При совместном применении препарата усиливает действие диуретиков, гипотензивных лекарственных средств, иммунодепрессантов, антикоагулянтов. Уменьшает лактогенный эффект окситоцина. Может изменить действие бромкриптина, повысить концентрацию в плазме циклоспорина.

Применение в детском возрасте:

назначение детям и подросткам до 18 лет противопоказано.

Применение в период беременности и лактации:

Прогестерон может безопасно применяться в I триместре беременности. Не оказывает маскулинизирующих, вирилизующих, кортикондных и анаболических эффектов. Отсутствуют клинические данные о безопасности применения прогестерона во II и III триместре беременности. Грудное вскармливание является ограничением к применению препарата.

Условия отпуска из аптек:

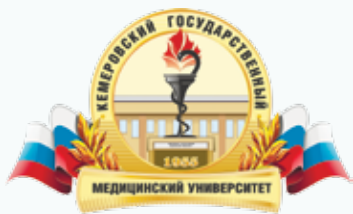
По рецепту

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство АО «Пабыяницкий фармацевтический завод Польша» в РК, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 150, БЦ «Кадам Инвест», 9 этаж
Тел/факс: +7 (727) 277 69 77.

PK-ЛС-5 № 021469, 021468 от 25.06.2015г. до 25.06.2020г.

Клинический случай эндометриоза у женщины в постменопаузальном периоде



И.С. Захаров¹ – к.м.н., доцент, Л.Н. Петрич² – врач, Ю.В. Васютинская² – зам. главного врача, Т.Н. Демьянова² – зав. отделением, Л.Е. Фетищева² – врач
¹ ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово
² ГАУЗ КО Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово

Несмотря на существующий стереотип ассоциации эндометриоза с периодом деторождения, данная патология может диагностироваться и у женщин постменопаузального периода. При этом распространённость эндометриозных гетеротопий у лиц после наступления менопаузы может варьировать от 2 до 5%. Вероятность малигнизации эндометриозных очагов составляет не более 0,9%, однако считается, что у женщин пострепродуктивного возраста необходимо проявлять повышенную онкологическую настороженность. В представленной статье приводится описание клинического случая эндометриоза, который впервые выявлен в постменопаузальном периоде. Важно отметить отсутствие специфических клинических проявлений эндометриозной болезни и характер забрюшинного расположения образования. Учитывая приведённые особенности, эндометриоза была удалена. Последующее патолого-гистологическое исследование подтвердило наличие эндометриозной ткани в макропрепарате.

Ключевые слова: эндометриоз, постменопаузальный период.

I.S. Zakharov¹ – MD, PhD, Associate Professor, L.N. Petrich² – MD, Gynecologist, Yu.V. Vasyutinskaya² – MD, Deputy Chief Physician, T.N. Demyanova² – MD, Head of the Gynecology, L.E. Fetischeva² – MD, Gynecologist

¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

² Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Endometriosis in a postmenopausal woman

There is a widespread opinion that endometriosis is a disease specific for the childbearing period; however, there is extensive evidence on its occurrence also in postmenopausal women, with a prevalence reaching 5%. Since the malignant transformation of endometriosis is a rare but hazardous event, here we describe a case report of asymptomatic retroperitoneal endometriosis in a postmenopausal woman. Upon the excision of neoplasm, a histological examination confirmed endometriosis.

Keywords: endometriosis, postmenopausal period.

Эндометриоз является генетически и иммунологически обусловленным, гормонзависимым заболеванием, которое характеризуется гетеротопическим доброкачественным разрастанием ткани, по своим морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [1, 2, 3]. Распространённость данной патологии колеблется в пределах 3–59% от общего числа женщин детородного возраста [4–7]. Существуют различные классификации эндометриозной болезни, основанные на описании локализации и распространённости.

В формировании эндометриозных гетеротопий важную роль могут играть ретроградная миграция ткани эндометрия во время менструации, метаплазия, гематогенное и лимфогенное метастазирование, также нельзя исключать ятрогенную диссеминацию. В то же время, одну из ключевых ролей в патогенезе данной патологии играют эстрогены и, прежде всего, эстрадиол [8]. По этой причине манифестация заболевания и наибольшая агрессия приходится на отрезок от менархе до менопаузы. В свою очередь экстраовариальная

продукция эстрогенов (в частности эстрона в жировой ткани), хотя и в меньшей степени, может поддерживать течение эндометриоза [9], при этом уровень эстрогенов в плазме крови нередко находится в пределах нормы [10]. В постменопаузальном периоде влияние эстрогенов оказывает ведущую роль в патогенезе эндометриоза. Существуют публикации, демонстрирующие влияние полиморфизма генов, кодирующих различные изоформы цитохрома P450 [11, 12]. Ряд изоформ указанного фермента участвуют в биотрансформации эстрогенов.

Так, под действием СУР3А4 эстрон метаболизируется в 16-гидроксистерон, который в 8 раз активнее эстрадиола, в связи с чем возникает состояние относительной гиперэстрогении [13].

Наряду с этим в литературе представлена информация о возможном влиянии других полиморфных вариантов генов на формирование эндометриоза [14].

Комплексное воздействие указанных механизмов является причиной сохранения эндометриoidных очагов у женщин после угасания функции яичников.

Публикации, описывающие течение эндометриоза у женщин после наступления менопаузы, немногочисленны [15–17]. Однако следует отметить, что эндометриoidные очаги могут выявляться у 2–5% женщин, находящихся в постменопаузе. Несмотря на то что частота малигнизации эндометриoidных образований находится в пределах 0,9%, необходимо проявлять онкологическую настороженность [18].

Учитывая вышеперечисленное, заслуживает внимания клинический случай эндометриоза, впервые выявленного в постменопаузе.

6 июня 2017 года в плановом порядке после предварительной консультации онкогинеколога в гинекологическое отделение областной клинической больницы скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского города Кемерово в связи с подозрением на опухоль правого яичника поступила женщина Т., 58 лет.

Из анамнеза выяснено, что пациентка страдает гипертонической болезнью 2 ст., риск 3, компенсация. В течение жизни было 4 беременности, из них 2 завершились срочными родами и 2 – медицинскими абортми. На момент поступления – постменопауза длительностью 5 лет.

В апреле 2017 г. по результатам ультразвукового исследования выявлено объёмное образование правого яичника. При оценке в амбулаторных условиях онкомаркёров уровень СА-125 не превышал допустимой верхней референсной

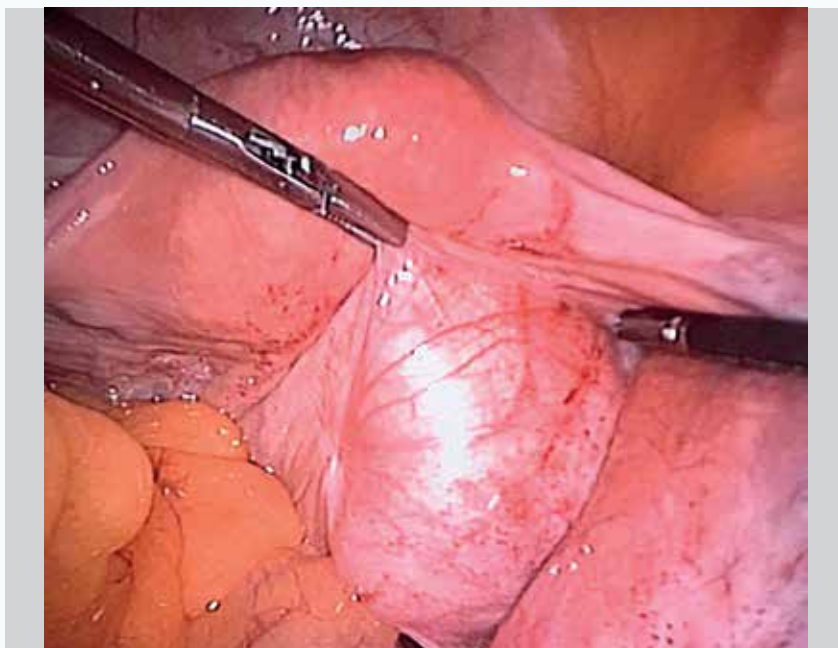


Рисунок 1. Внешний вид объёмного образования при выполнении лапароскопии

границы. Учитывая подозрение на опухолевый процесс у женщины в постменопаузальном периоде, принято решение об оперативном лечении.

7 июня 2017 года при лапароскопическом доступе обнаружено следующее: в брюшной полости выпота нет; матка нормальных размеров, мышечной консистенции; яичники нормальных размеров с обеих сторон, визуально не изменены; обе маточные трубы нормальных размеров, несколько извиты, ампулярные отделы свободные, фимбрии розовые, отделяемого из маточных труб нет; справа от матки, забрюшинно располагалось объёмное образование размерами 8×8 см, мягко-эластической консистенции, с плотной соединительнотканной капсулой; на брюшине, покрывающей образование – эндометриoidные очаги (рис. 1). Органы брюшной полости визуально не изменены. Брюшина над образованием вскрыта, опухоль тупо вылущена из подлежащих тканей; плотная фиброзная ножка, соединяющая опухоль с ребром матки справа, пересечена после биполярной коагуляции. Опухоль извлечена в контейнере из брюшной полости, отправлена на патолого-гистологическое исследование. Брюшная полость промы-



Рисунок 2. Макропрепарат

та 0,9% раствором хлорида натрия. Введён контрольный трубчатый поливинилхлоридный дренаж через левое троакарное отверстие. Наложены швы на кожу. Асептическая повязка. Моча по катетеру оставалась светлая, 100 мл.

Макропрепарат представлял опухоль из плотной фиброзной ткани и содержал три полости размером до 2–3 см, заполненных густым содержимым шоколадного цвета (рис. 2). Учитывая характерную макрокартину, от проведения интраоперационной верификации гистоло-

гической принадлежности опухоли было решено воздержаться.

После выполнения операции был сформулирован следующий диагноз: забрюшинная эндометриома малого таза.

При выполнении патолого-гистологического исследования диагноз эндометриоза был подтверждён.

Послеоперационный период каких-либо особенностей не имел, и

женщина в удовлетворительном состоянии 15 июня была выписана из стационара для амбулаторного наблюдения.

Заключение

Несмотря на существующий стереотип ассоциации эндометриоза с периодом деторождения, данная патология может диагностироваться и у женщин постменопаузального периода. Причиной тому, вероятно,

является несвоевременность диагностики эндометриозных очагов ещё до наступления менопаузы, а также влияние экстраовариально продуцируемых эстрогенов. Учитывая онконастороженность в отношении опухолевых процессов у женщин пострепродуктивного возраста, в данных ситуациях необходимо хирургическое удаление выявленных образований с последующей гистологической верификацией. ■

Список литературы

1. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva Ye.N. Endometriosis. A guide for doctors. – Moscow: Medicine, 2006. – 411 p. Russian. (Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.)
2. Strizhakov A.N., Davydov A.I. Endometriosis. Clinical and theoretical aspects. – Moscow: Medicine, 1996. – 330 p. Russian. (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. – М.: Медицина, 1996. – 330 с.)
3. Gynecology. Radzinskiy V.Ye., Fuks A.M. [Ed.]. – Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2014. – 1000 p. Russian. (Гинекология / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. – 1000 с.)
4. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B., et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. – 2014; 29 (3): 400–412.
5. Hudelist G., Fritzer N., Thomas A. Diagnostic delay for endometrisis in Austria and Germany: causes and possible consequences. Hum Reprod. – 2012; 27 (12): 3412–3416.
6. Lapina I.A., Dobrokhotova Yu.E., Gavrilov M.V., Sdvigov A.S., Ermolenko N.S. Modern possibilities of ovarian endometrioid cyst treatment. Gynecology. – 2017; 19 (1): 42–45. Russian. (Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Гаврилов М.В., Сдвигов А.С., Ермоленко Н.С. Современные возможности лечения эндометриозных кист яичников // Гинекология. – 2017. – №1 (19). – С. 42–45.)
7. Al-Jefout M., Artyumuk N.V. Should we consider asymptomatic and microscopic endometriosis as a disease? Fundamental and Clinical Medicine. – 2016; 1 (2): 83–87. Russian. (Эл-Джефут М., Артымук Н.В. Соответствует ли скрытый (бессимптомный, или микроскопический) эндометриоз определению болезни? // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – №2 (1). – С. 83–87.)
8. Zotova O.A., Artyumuk N.V. Adenomyosis: clinic, risk factors and problems of diagnosis and treatment. Gynecology. – 2013; (6): 31–34. Russian. (Зотова О.А., Артымук Н.В. Аденомиоз: клиника, факторы риска, проблемы диагностики и лечения // Гинекология. – 2013. – №6. – С. 31–34.)
9. Streuli I., Gaitzsch H., Wenger J.M., Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. Climacteric. – 2017; 20 (2): 138–143.
10. Matsushima T., Asakura H. Huge ovarian endometrioma that grew after menopause: Case report. J. Obstet Gynecol Res. – 2016; 42 (3): 350–352.
11. Hadfield R.M., Manek S., Weeks D.E., Mardon H.J., Barlow D.H., Kennedy S.H. Linkage and association studies of the relationship between endometriosis and genes encoding the detoxification enzymes GSTM1, GSTT1 and CYP1A1. Mol Hum Reprod. – 2001; 7 (11): 1073–1078.
12. Daly A.K. Polymorphic Variants of Cytochrome P450: Relevance to Cancer and Other Diseases. Adv Pharmacol. – 2015; 74: 85–111.
13. Chernyak Yu.I., Kolesnikov S.I., Chernyak Ye.V. Cytochrome P450: basic concepts, research methods, value for practical medicine. – Irkutsk, 2014. – 47 p. Russian. (Черняк Ю.И., Колесников С.И., Черняк Е.В. Цитохром P450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины. – Иркутск, 2014. – 47 с.)
14. Kublinskiy K.S., Evtushenko I.D., Novitskiy V.V., Urazova O.I., Kolobovnikova Y.V., Kovaleva A.S. Allelic Polymorphism of Genes of Factors of Angiogenesis in case of Genital Endometriosis. In the World of Scientific Discoveries. – 2016; 73 (1): 24–35. Russian. (Кублинский К.С., Евтушенко И.Д., Новицкий В.В., Уразова О.И., Колобовникова Ю.В., Ковалева А.С. Аллельный полиморфизм генов факторов ангиогенеза при генитальном эндометриозе // В мире научных открытий. – 2016. – №1 (73). – С. 24–35.)
15. Klenov V.E., Potretzke T.A., Sehn J.K., Thaker P.H. Postmenopausal Invasive Endometriosis Requiring Supralelevator Pelvic Exenteration. Obstet Gynecol. – 2015; 126 (6): 1215–1218.
16. Inceboz U. Endometriosis after menopause. Womens Health (Lond). – 2015; 11 (5): 711–715.
17. Izuishi K., Sano T., Shiota A., Mori H., Ebara K. Small bowel obstruction caused by endometriosis in a postmenopausal woman. Asian J. Endosc Surg. – 2015; 8 (2): 205–208.
18. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for managing patients. – Moscow, 2013. – 65 p. Russian. (Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. – Москва, 2013. – 65 с.)

Впервые опубликовано в журнале «Фундаментальная и клиническая медицина», Том 2, №3, 2017 г., стр. 88–92.

Особенности диагностики и лечения дефицита фактора XII у беременной (случай из практики)



Д.О. Иванов¹, Ю.С. Александрович¹, В.А. Резник¹, К.А. Папаян¹, И.А. Лисица¹, Н.Н. Силина², С.И. Капустин², Л.П. Папаян² – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории свертывания крови
¹ ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Санкт-Петербург
² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии МБА России», г. Санкт-Петербург

В статье представлено клиническое наблюдение беременной с поздно диагностированной коагулопатией, обусловленной врожденным дефицитом фактора XII и характерной для данного нарушения склонностью к тромбоемболическим осложнениям. Патогенез тромбообразования при дефиците фактора XII объясняют существенной ролью данного прокоагулянта в функционировании фибринолиза. Возможно, что назначение исключительно антикоагулянтных препаратов без трансфузии плазмы – источника фактора XII не позволило добиться своевременного антитромботического эффекта.

Ключевые слова: удлинненное АПТВ, дефицит фактора XII, беременность, тромбоз, свежесзамороженная плазма.

D.O. Ivanov, Y.S. Aleksandrovich, V.A. Reznik, K.A. Papayan, I.A. Lisitsa, N.N. Silina, S.I. Kapustin, L.P. Papayan

Features of diagnosis and treatment of factor XII deficiency in pregnant women

The article presents clinical observation of a pregnant woman with late diagnosed coagulopathy due to a congenital deficiency of factor XII and thromboembolic complications. Treatment with anticoagulant drugs without transfusion of plasma – source factor XII did not allow to achieve antithrombotic effect.

Keywords: increased APTT, factor XII deficiency, pregnancy, thrombosis.

Изолированное удлинение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) – характерный признак гетерогенной группы нарушений гемостаза, которые могут быть обусловлены несколькими причинами: проведением антикоагулянтной терапии, дефицитом одного из факторов, участвующих во внутреннем пути свертывания крови (VIII, IX, XI, XII), наличием приобретенных ингибиторов этих факторов, присутствием в плазме антифосфолипидных антител волчаночного типа (рис. 1) [1, 2].

Спектр клинических проявлений таких нарушений крайне разнообразен – от минимальных по интенсивности кровотечениях до угрожающих здоровью и жизни состояний, с одной стороны, и тромбозами, с другой [3, 4]. В связи с этим исключи-



Рисунок 1. Причины изолированного удлинения АПТВ

тельно важна настороженность врачей всех клинических специальностей при оценке результатов рутинных тестов коагулограммы, в число которых входит и определение АПТВ.

В настоящей работе представлено клиническое наблюдение беременной с поздно диагностированным дефицитом фактора XII (фактора Хагемана) и неадекватной трансфузионной терапией, что яви-

лось причиной развития тромбоэмболических осложнений во 2-м триместре беременности.

Беременная Т., 35 лет, поступила в Перинатальный центр (ПЦ) ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России 1.09.2016 г. переводом из НИИ СП им. И.И. Джанелидзе с диагнозом: угрожающий аборт на сроке беременности 18 недель, истмико-цервикальная недостаточность, хориоамнионит, миома матки, гестационный сахарный диабет, ожирение I ст., хронический трахеобронхит. При обследовании в НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в клиническом анализе крови: лейкоциты – $13,2 \times 10^9$, гемоглобин 111 г/л, эритроциты – $4,25 \times 10^{12}$ /л, СОЭ д – 55 мм/ч. Выявлены маркеры системного воспалительного ответа – прокальцитонин – 4 нг/мл. Концентрация фибриногена на момент обследования составила 6,62 г/л, что было расценено как гиперфибриногемия без учета показателей нормы для соответствующего срока беременности. Помимо курса утрожестана и Магне В₆, больная получила 3 курса антибактериальной терапии (ампициллин, меронем, амоксиклав). Для продолжения лечения переведена в ПЦ СПбГПМУ.

При поступлении в ПЦ СПбГПМУ беременность 22 недели. Состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное. Из анамнеза известно, что в детстве она перенесла ветряную оспу,

краснуху, в 2000 году – вирусный гепатит А. Другие инфекционные заболевания, в том числе ВИЧ, гепатиты В и С, туберкулез, венерические заболевания отрицает. Жалоб на геморрагические проявления не предъявляет. Аденомия в детском возрасте повышенной кровоточивостью не сопровождалась. Из семейного анамнеза известно, что отец пациентки перенес ОНМК по ишемическому типу в возрасте 55 лет.

При сборе гинекологического анамнеза установлено, что настоящая беременность – третья по счету. Первая беременность в 2000 году закончилась искусственным абортom на ранних сроках, вторая в 2015 г. – неразвившаяся беременность на сроке 5–6 недель. При планировании настоящей беременности впервые выявлено изолированное удлинение АПТВ до 85 с. (при норме не более 35 с.), что было расценено, как проявление антифосфолипидного синдрома (АФС). Однако проведенное в ноябре 2015 г. исследование не выявило характерных лабораторных признаков АФС – волчаночный антикоагулянт (ВА) не определялся, уровень антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеину не превышал норму, число тромбоцитов составило 332×10^9 /л. Не было жалоб и на тромбоэмболические осложнения.

При лабораторном исследовании в ПЦ на 23–24 неделе беременности ранее обнаруженное удлинение АПТВ подтвердилось и

составило 175 с. на фоне нормального показателя протромбинового теста по Квику – 103% – и умеренного повышения концентрации фибриногена – 7,52 г/л, уровень D-димера – 0,5 нг/мл, активность антитромбина – 117% с учетом срока беременности. ВА по-прежнему не определялся (подтверждающий тест составил 1,17 при норме менее 1,2).

Согласно анамнестическим и клиническим данным признаки геморрагического заболевания у пациентки отсутствовали. Ее скорее следовало отнести к беременным группы риска по развитию тромбоза, о чем свидетельствовали: возраст 35 лет, ожирение I ст., гестационный сахарный диабет, длительная иммобилизация, отягощенная наследственность (тромбоз у родственника первого поколения). В связи со сказанным пациентке была назначена антикоагулянтная терапия – подкожное введение клексана по 0,4 мл 1 раз в день. На фоне проводимой антикоагулянтной терапии показатель АПТВ увеличился до 200 с. Родоразрешение путем операции кесарева сечения проведено 24.10.16 г. Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, во время подготовки к оперативному вмешательству у беременной впервые появились признаки тромбоза (тромбирование катетеров при установке в периферические вены). Тромбоэмболическое осложнение

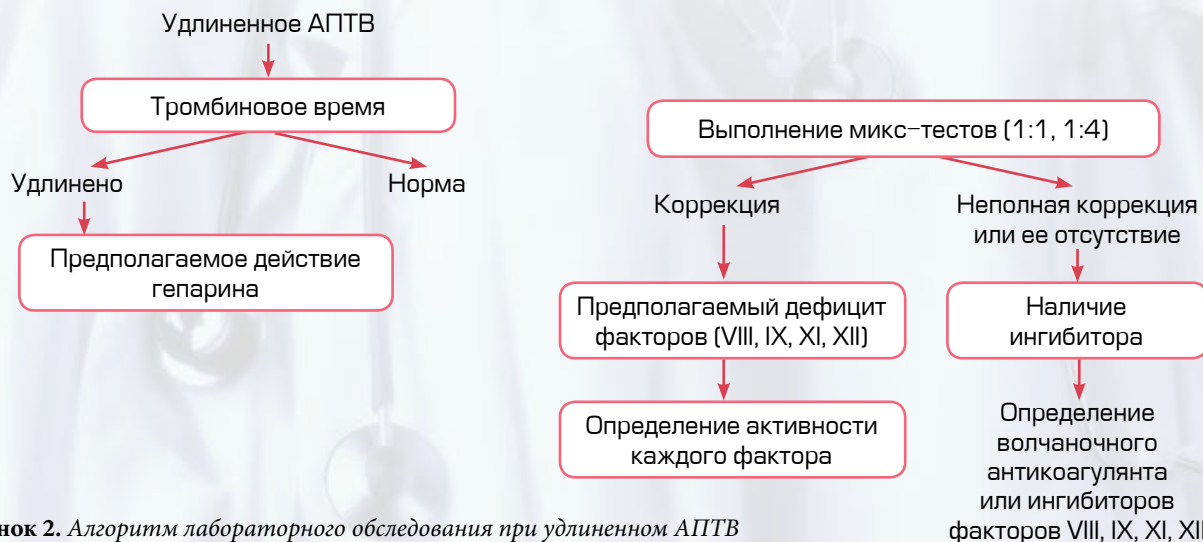


Рисунок 2. Алгоритм лабораторного обследования при удлиненном АПТВ

повторилось в раннем послеоперационном периоде флеботромбозом вен правого предплечья во время катетеризации. На фоне проведенной в этот период трансфузионной терапии гепаринизированной свежемороженой плазмой (2 дозы по 250,0 мл) у больной впервые была отмечена коррекция показателя АПТВ с 200 с. до 40,4 с. Но через двое суток после трансфузии плазмы вновь прогрессивное увеличение АПТВ с 40,4 с. до 200 с. Геморрагических проявлений при этом не наблюдалось. С целью определения причины удлиненного АПТВ исследование проводилось согласно алгоритму, представленному на рисунке 2.

Исключены были такие причины, как наличие волчаночного антикоагулянта и/или ингибиторов факторов свертывания крови. В то же время отмеченная коррекция АПТВ после переливания свежемороженой плазмы впервые позволила предположить, что причиной имеющегося у беременной коагуляционного нарушения может быть дефицит одного из факторов внутреннего пути свертывания крови, которые в достаточном количестве присутствуют

в свежемороженой плазме. Исходя из известного факта, что для дефицита факторов внутреннего пути VIII, IX и XI характерны геморрагические проявления, чего не было у наблюдаемой пациентки, указанные нарушения были исключены [5]. К факторам внутреннего пути свертывания крови относится и фактор XII, так называемый фактор Хагемана, дефицит которого характеризуется изолированным увеличением АПТВ, но клинически реализуется склонностью к тромбоэмболическим осложнениям.

Исследование в ФГБУ РосНИИ ГТ ФМБА России от 31.10.2016 г. выявило у пациентки изолированное снижение активности фактора XII до 11,5%, что ниже нижней границы нормы в 7,5 раз. Молекулярно-генетическое исследование подтвердило врожденный характер данного дефекта – состояние гомозиготного носительства полиморфизма гена фактора XII (46 C→T).

Заключение

Дефицит фактора XII, впервые описанный O.D. Ratnoff и J.E. Colory в 1955 г. как причина тромбоэмболических осложнений [6], был диагностирован у

беременной достаточно поздно. Соответственно не было и осторожности врачей относительно опасности развития тромботических осложнений во время беременности. Как известно, патогенез тромбообразования при дефиците фактора XII определяется существенной ролью фактора XII (фактора Хагемана) в функционировании фибринолиза [7]. Возможно, что назначение исключительно антикоагулянтных препаратов без трансфузии плазмы – источника фактора XII не позволило добиться своевременного антитромботического эффекта.

Рассмотренный клинический случай поздней диагностики дефицита фактора XII определяет следующее: для грамотной и своевременной диагностики и трансфузионной терапии необходима широкая информированность врачей клинических специальностей о характере лабораторных проявлений различных нарушений системы гемостаза. В подобных случаях особенно важным является междисциплинарный методологический подход и согласованное действие врачей различных специальностей. ■

Список литературы

1. Папаян Л.П., Кобиланская В.А., Смирнова О.А. и др. Приобретенные ингибиторы факторов свертывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2015. – №4. – С. 82–87.
2. Chang H. The diagnosis and classification of autoimmune coagulopathy: an updated review / H. Chang, B. Chiang // Autoimmunity Reviews. – 2014. – Vol. 13. – P. 587–590.
3. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 528 с., ил.
4. Мамаев А.Н. Коагулопатии: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 264 с., ил.
5. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб: Формат Т, 2006. – 208 с.
6. Ratnoff O.D. A quarter century with Mr. Hageman // Thromb. Haemost. – 1980. – Vol. 43. – P. 95–98.
7. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: Фэн, 2000. – 364 с.

Чем опасна высокая температура тела в I триместр беременности?

Несколько десятилетий назад ученые заметили, что повышение температуры тела в I триместр беременности может приводить к формированию у будущего ребенка пороков сердца или деформаций лица, таких как расщелина мягкого и твердого неба. Механизм патологического влияния лихорадки долгое время оставался неизвестным и являлся предметом споров. В ходе новой работы специалисты Медицинского центра Университета Дьюка (Duke University Medical Center), США, определили, что повышенная температура тела сама по себе не является основным этиологическим фактором, приводящим к возникновению пороков развития на сроке 3–8 нед гестации. Выводы, опубликованные в журнале «Science Signaling», были получены при изучении эмбрионов лабораторных животных и птиц.

Для определения влияния повышенной температуры тела на развитие плода ученые исследовали рыбок данио и куриные эмбрионы. Они выявили, что клетки нервного гребня, из которых развиваются сердце, лицо и челюсти, отличаются повышенной температурной чувствительностью. В частности они имеют чувствительные к температуре ионные каналы, которые часто отмечаются в сенсорных нейронах. В ходе исследования ученые разработали неинвазивную магнитную технологию, позволяющую создать условия, сходные с повышением температуры тела, в двух чувствительных каналах нервного гребня – TRPV1 и TRPV4. Такое воздействие приводило к формированию у эмбрионов черепно-лицевых деформаций и пороков сердца, таких как удвоение легочной артерии, тетрада Фалло и др. Тип порока зависел от того, когда повышалась температура тела, – в период формирования сердца, лица или головы. При этом не удалось определить, влияет ли степень и продолжительность лихорадки на выраженность нарушений развития.

Автор работы доктор Эрик Беннер (Eric Benner) отметил, что полученные результаты свидетельствуют о том, что часть врожденных пороков развития можно предотвратить при своевременном применении парацетамола при повышенной температуре тела в I триместр беременности. Он надеется, что специалисты начнут сообщать женщинам, планирующим беременность, не только о необходимости применения витаминов, в том числе фолиевой кислоты, но и о важности безотлагательного обращения к врачу при повышении температуры тела и приеме препаратов для ее нормализации. Э. Беннер подчеркнул: «Несмотря на то что большинство специалистов советуют беременным избегать приема лекарственных препаратов, применение парацетамола при лихорадке – безопасный и эффективный метод профилактики нарушений развития плода». Другие типы нестероидных противовоспалительных препаратов, например ибупрофен или ацетилсалициловая кислота, также снижают повышенную температуру тела, однако их применение часто ограничено в период беременности.

Duke University Medical Center (2017) How fever in early pregnancy causes heart, facial birth defects: Research in animals suggests some defects could be prevented with a fever reducer. ScienceDaily, Oct. 10 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2017/10/171010144407.htm>).

Hutson M.R., Keyte A.L., Hernández-Morales M. et al. (2017) Temperature-activated ion channels in neural crest cells confer maternal fever-associated birth defects. Science Signaling, Oct. 10 [Epub. ahead of print].

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Прием витаминов в период беременности снижает риск рождения ребенка с аутизмом

Ученые Дрексельского университета (Drexel University), Филадельфия, США, в ходе новой работы определили, что применение беременной мультивитаминных препаратов является эффективным методом снижения риска развития аутизма у ее будущего ребенка. Полученные результаты исследователи представили в журнале «The BMJ».

Аутизмом, или расстройствами аутистического спектра (РАС), специалисты называют состояния, влияющие на развитие ребенка, что проявляется нарушениями поведения, общения и социальных навыков. Кроме того, у пациентов с аутизмом возможны нарушения интеллекта, проблемы с мышлением и обучением. По оценкам специалистов Центров по контролю и профилактике заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention – CDC), в настоящее время РАС отмечают чаще, чем раньше. Признаки патологии сегодня выявляют у 1 из 68 детей, а в 2002 г. – у 1 из 150.

Не вызывает сомнений у специалистов тот факт, что развитие патологии начинается в антенатальный период, причем вклад генетических факторов составляет, по данным различных исследований, от 50 до 80%. В ходе предыдущих работ ученые пришли к выводу, что диета будущей матери в период беременности может влиять на риск развития аутизма у ребенка. Так, в ходе работы, проведенной в 2013 г., стало известно, что наименьший риск возникновения РАС у детей, чьи матери в период беременности регулярно употребляли продукты питания с высоким содержанием омега-3- и омега-6-жирных кислот.

Мультивитамины и риск развития аутизма

В указанной работе ученые проанализировали данные 273 107 пар «мать – ребенок», в которых дети родились в 1996–2007 гг. За состоянием здоровья последних ученые наблюдали до 2011 г. (до достижения ими 4–15 лет). Оцени-

вая составы витаминно-минеральных препаратов, применяемых их матерями в период беременности, ученые распределили участниц на 6 групп: применявших только препараты железа, только фолиевую кислоту, железо и фолиевую кислоту, только мультивитамины, мультивитамины с железом и мультивитамины с фолиевой кислотой.

Исследователи определили, что наименее склонны к развитию РАС с нарушениями умственного развития были дети, чьи матери применяли в период беременности мультивитамины с добавлением железа и фолиевой кислоты или без них. Взаимосвязей между приемом железа и фолиевой кислоты и снижением риска возникновения аутизма ученые не выявили.

Необходимость проведения дополнительных исследований

Автор работы доктор Брайан К. Ли (Brian K. Lee) отметил обсервационный характер данного исследования, что не дает возможность определить наличие причинно-следственных связей. Однако он полагает, что полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дополнительного изучения взаимосвязи между пренатальным воздействием витаминов на плод и возникновением аутизма в будущем. В то же время доктор подчеркнул, что изучение влияния пищевых продуктов на развитие отдельных патологий обычно ограничено материнскими характеристиками, а именно на диетическую модель могут оказывать влияние социально-экономические факторы состояния здоровья и особенности поведения.

Ученые указали на некоторые ограничения данной работы. Так, информацией о витаминах, которые применяли беременные, специалисты интересовались на первом приеме. Возможно, в дальнейшем будущие матери дополняли прием еще какими-либо препаратами, но не отмечали этого при общении с врачами.

DeVilbiss E.A., Magnusson C., Gardner R.M. et al. (2017) Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: population based cohort study. *BMJ*, Oct. 04 [Epub. ahead of print].

Lyall K., Munger K.L., O'Reilly E.J. et al. (2013) Maternal dietary fat intake in association with autism spectrum disorders. *Am. J. Epidemiol.*, 178(2): 209–220.

Whiteman H. (2017) Could multivitamin use in pregnancy protect children from autism? *Medical news today*, Oct. 5 (<http://www.medicalnewstoday.com/articles/319660.php>).

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Местные гормональные препараты безопасны для женщин в период менопаузы

Заместительная гормональная терапия препаратами эстрогена не повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и рака у женщин в период менопаузы – к такому выводу в ходе новой работы пришли американские ученые. Они оценивали вероятность развития инсульта, ишемической болезни сердца, переломов, рака молочной железы, эндометрия, прямой кишки, тромбоза легочной артерии и глубоких вен при интравагинальном применении эстрогена.

В ходе предыдущих работ ученые определили, что пероральный прием препаратов эстрогена повышает риск образования тромбов и развития инсульта, а при одновременном применении их с прогестероном – инвазивного рака молочной железы. Вульвовагинальная атрофия (ВВА) в период постменопаузы является частым результатом снижения уровня эстрогена. Она характеризуется диспареунией, ощущением сухости во влагалище, болезненностью и дизурией. Специалисты из Североамериканского общества по проблемам менопаузы (North American Menopause Society) для лечения пациентов с данным состоянием рекомендуют применять негормональные увлажняющие средства, а в тяжелых случаях – интравагинальные препараты эстрогена с низкими дозами гормона. Такой метод введения позволяет избежать системного воздействия препарата и способствует быстрому устранению симптомов. Однако с какими побочными эффектами ассоциирован такой тип терапии, ранее известно не было.

Участницами исследования стали 764 женщины с симптомами ВВА в период постменопаузы. Они были поделены на 4 группы. Участницы первой группы интравагинально применяли препарат эстрогена с 4 мкг действующего вещества, 2-й группы – с 10 мкг, а 3-й – с 25 мкг. Представительницы 4-й группы получали плацебо. Проанализировав состояние участниц через 12 нед исследования, ученые пришли к выводу, что те из них, которые применяли препараты эстрогена, значительно чаще, чем женщины, принимавшие плацебо, отмечали улучшение состояния и были удовлетворены действием препаратов ($p < 0,05$). Большинство из них заявили о своем желании продолжить местную гормональную терапию после завершения работы.

Такие результаты позволили ученым говорить о высокой степени приемлемости интравагинальных форм препаратов эстрогена и их эффективности при купировании симптомов ВВА. Кроме того, авторы исследования подчеркнули, что в ходе данной работы они впервые изучали потенциальные неблагоприятные последствия использования указанных лекарственных форм и пришли к выводу, что вагинальные препараты являются безопасными средствами для устранения мочеполювых симптомов, связанных с менопаузой.

Kingsberg S.A., Kröll R., Goldstein I. et al. (2017) Patient acceptability and satisfaction with a low-dose solubilized vaginal estradiol softgel capsule, TX-004HR. *Menopause*, 24(8): 894–899.

University of California — Los Angeles Health Sciences (2017) For post-menopausal women, vaginal estrogens do not raise risk of cancer, other diseases. *Medical News Today*, Aug. 18 (<http://www.medicalnewstoday.com/releases/319045.php>).

Юлия Котикович
www.umj.com.ua

Нарушение сна может приводить к преждевременным родам

У беременных с нарушениями сна, такими как апноэ во сне или бессонница, повышен риск наступления преждевременных родов – к такому выводу в ходе новой работы пришли ученые Калифорнийского университета в Сан-Франциско (UC San Francisco), США. Результаты данного исследования, в котором впервые была изучена взаимосвязь между особенностями сна и исходами родов, опубликованы онлайн в журнале «Obstetrics & Gynecology».

Объектом данного исследования были не изменения сна, которые часто отмечают в период беременности, а патологические нарушения. Их распространенность неизвестна, поскольку специалисты редко диагностируют их у беременных. В ходе исследования ученые сравнили исходы беременности у 2265 женщин с расстройствами сна, которые были диагностированы в период беременности и у такого же количества женщин без проблем со сном, но с сопоставимым анамнезом, способствующим преждевременным родам, например курение в период беременности или диагностированная гипертоническая болезнь.

Учитывая большой размер выборки, исследователям удалось оценить наличие взаимосвязи между различными типами расстройств сна и вариантами преждевременных родов (ранними, самопроизвольными и искусственно инициированными вследствие состояния матери или ребенка). Оказалось, что распространенность преждевременных родов, произошедших до 37-й недели гестации, среди женщин с нарушениями сна составляла 14,6%, а среди беременных без данных патологий – 10,9%. Более того, ранние преждевре-

менные роды – до 34-й недели гестации – в 2 раза чаще происходили у женщин с апноэ во сне и бессонницей, чем у здоровых.

Автор работы доктор Дженнифер Фелдер (Jennifer Felder) отметила, что полученные результаты подтвердили их предположение о том, что преждевременные роды могут быть обусловлены именно нарушениями сна, а не другими причинами. Она подчеркнула, что женщины, у которых были диагностированы расстройства сна, наверняка имели очень выраженные симптомы патологии. Вполне вероятно, что распространенность изучаемых заболеваний была бы намного выше, если бы больше женщин были обследованы специалистами для выявления данных расстройств. В ходе предыдущих работ ученые получили доказательства, что в общей популяции при нарушениях сна эффективны методы когнитивной поведенческой терапии. Их преимущества для беременных заключаются в отсутствии фармакологических воздействий, однако эффективность подобного лечения у данной группы пациенток ранее не изучалась.

Ученые подчеркнули, что преждевременные роды, особенно ранние, часто сопровождаются развитием тяжелых осложнений у ребенка и матери, и советуют специалистам внимательно изучить полученные результаты. Своевременное лечение при расстройствах сна, по мнению исследователей, может быть одним из способов снижения риска преждевременных родов.

Felder J.N., Baer R.J., Rand L. et al. (2017) Sleep disorder diagnosis during pregnancy and risk of preterm birth. Obstetr. Gynecol., August 08 [Epub. ahead of print].

University of California — San Francisco (2017) Sleep disorders linked to preterm birth in large California study: Insomnia, sleep apnea nearly double the risk of a preterm delivery before 34 weeks. ScienceDaily, August 08 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2017/08/170808182345.htm>).

Юлия Котикович
www.umj.com.ua



Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



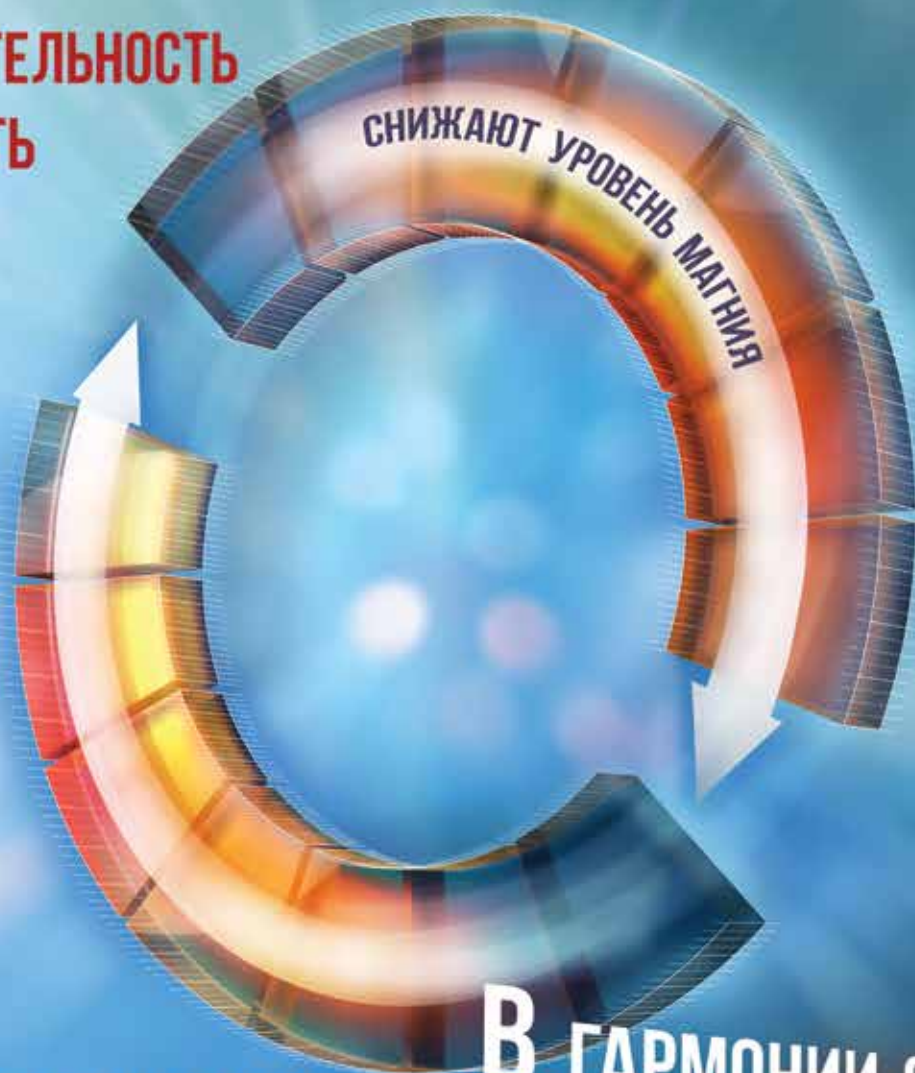
*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: +7 727 327 72 45

**РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ
НЕРВОЗНОСТЬ
УСТАЛОСТЬ**



МАГНЕ В₆® ПРЕМИУМ

В ГАРМОНИИ С СОБОЙ!

ВОСПОЛНЯЕТ ДЕФИЦИТ МАГНИЯ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ:

- УМЕНЬШИТЬ ЧУВСТВО УСТАЛОСТИ,
- СНИЗИТЬ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ,
- УМЕНЬШИТЬ НЕРВОЗНОСТЬ,
- УСТРАНИТЬ СПАЗМЫ МЫШЦ,
- СНЯТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СПАЗМЫ,
- СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА СНА.

Показания к применению:

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Возникновение следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожность, периодическое ощущение усталости, умеренная сонливость;
- признаки соматизированной тревоги в виде желудочно-кишечных спазмов или сердцебиения (без нарушений сердечной деятельности);
- мышечные судороги (например, спазм икрожных мышц), онемение

Способ применения и дозы:

Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая, запивая большим количеством воды. Взрослые и подростки старше 14 лет (с массой тела свыше 50 кг): 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

Дети:

Препарат в таблетках не следует назначать детям младше 6 лет. Дети в возрасте старше 6 лет (с массой тела > 20 кг): 5-10 мг/кг/сутки, что составляет 1-2

таблетки в сутки. Лечение проводится до купирования симптомов дефицита магния. Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется. Если симптоматика не исчезла в течение 1 месяца, продолжение приема препарата не рекомендуется.

Беременность и период лактации:

Во время беременности и лактации суточные дозы не должны превышать 250 мг/сут для магния и 25 мг/сут для витамина В6. Рекомендуемая суточная доза - не более 2 таблеток.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м²)
- одновременный прием с леводопой
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

Особые указания:

ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.

Побочные явления:

- диарея
- абдоминальная боль
- кожные реакции
- аллергические реакции

Условия отпуска:

Без рецепта

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

