

Ответы на вопросы, которые были заданы докладчикам во время дискуссии на семинарах «Актуальные вопросы улучшения акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Украине»

в период с марта по апрель 2012 г.

ВОПРОС:

– Как долго можно назначать *Lifemin*?
Применяете ли Вы *Lifemin* после хирургического лечения лейомиом?

Отвечает доктор мед. наук, профессор, член-корр. НАМН Украины, заместитель директора по научной работе Института ПАГ НАМН Украины, зав. отделением эндокринной гинекологии Института ПАГ НАМН Украины Татьяна Феофановна ТАТАРЧУК:

– При тотальной гистерэктомии по поводу миомы матки пациентка лишается не только матки, но и яичников. При этом происходит резкое выключение женской гормональной функции, т.е. формируется эстрогенная недостаточность, что негативно сказывается на состоянии здоровья и качестве жизни женщины. Такие пациентки требуют тщательного наблюдения и назначения препаратов, которые устраняют патологические симптомы гормонального дефицита, т.е. обладают эстрогенпо-

добным действием. В частности, можно использовать препарат Лайфемин, в состав которого входят растительные эстрогены. Его можно назначать пациентам с эстрогеновой недостаточностью, в том числе и после операций гистерэктомии. Благодаря уникальному комплексу селективных фитомолекул Лайфемин эффективно устраняет симптомы хирургической менопаузы. В частности, благодаря спазмолитическому и сосудорасширяющему действию уменьшаются вегетососудистые симптомы (особенно приливы), эффективно купируются психоэмоциональные нарушения. Входящий в состав Лайфемина жемчужный порошок (кальций с высокой биодоступностью) препятствует прогрессированию постменопаузального остеопороза, позитивно влияя на минеральную плотность костной ткани.

И что особенно важно для каждой женщины – синергическое действие фитоэстрогенов и жемчужного кальция улучшает состояние кожи, ногтей и волос. Дозу и длительность применения Лайфемина устанавливают индивидуально для каждой пациентки в каждом конкретном случае.

ВОПРОС:

– Имеются ли данные доказательной медицины о необходимости диагностики уреаплазм и терапии при выявлении этой микрофлоры?

Отвечает доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО Львовского Национального медицинского университета им. Данила Галицкого Вера Ивановна ПИРОГОВА:

– Уреаплазмы (*Ureaplasma*) – представители класса Mollicutes, семейства *Mycoplasmataceae*. Семейство включает в себя несколько родов, в том числе род *Ureaplasma* и род *Mycoplasma*. Выделяют несколько видов генитальных микоплазм: *U. Urealyticum*, *U. Parvum*, *M. hominis* и *M. Genitalium*.

Уреаплазмы и микоплазмы являются самыми мелкими известными бактериями, в процессе эволюции сократившими свой геном и лишившимися клеточной стенки. Отсутствие ригидной клеточной стенки позволяет им проходить через мельчайшие отверстия, быть устойчивыми к антибиотикам, действующим на клеточную стенку. Геном микоплазм – пример крайней биологической экономичности. Отсутствие многих важных генов приводит к тому, что микоплазмы ведут паразитический образ жизни, они зависимы от поставок таких ве-

ществ, как аминокислоты, нуклеотиды, жирные кислоты и т. д. Их жизнь зависит от клеток организма, в котором они обитают.

В 1986 г. Комитет экспертов Всемирной организации здравоохранения внес *U. urealyticum* в классификацию возбудителей болезней, передаваемых половым путем. Однако уреаплазмоз не был внесен в Международную классификацию болезней 9-го пересмотра и не был внесен в последующую Международную классификацию болезней 10-го пересмотра 1998 года. С современных позиций, уреаплазмоз не считается заболеванием, передающимся половым путем.

В научной литературе среди гинекологов, урологов и микробиологов долгое время велась дискуссия о значимости обнаружения уреаплазм во влагалище. Сегодня эта дискуссия во многом завершена. Позицию современной медицинской науки в отношении уреаплазм и микоплазм можно выразить следующим образом:

уреаплазмы и микоплазмы, обнаруживаемые во влагалище, относятся к группе условно-патогенных микробов. Это значит, что у большинства людей они не вызывают заболевания, и «лечить уреаплазму» не надо. Некоторые ученые предполагают, что при сниженном иммунитете они могут утяжелять течение болезней, вызванных другими – патогенными микробами, но точных доказательств этому пока нет. Обнаружение микоплазм и уреаплазм во влагалище редко сопряжено с риском развития бесплодия, невынашивания беременности и других осложнений.

уреаплазмы обнаруживают во влагалище более чем у 30% здоровых женщин. Поэтому многие ученые рассматривают их как представителей нормальной микрофлоры влагалища (сапрофиты или комменсалы) – пользы от них, может быть, и немного, но и вреда тоже никакого.

уреаплазмы и микоплазмы практически всегда встречаются вместе с другими возбудителями, чаще всего в ассоциации с хламидиями. Большинство уреоплазм и микоплазм поддаются лечению теми же антибиотиками, что и хламидии, однако уреоплазмы чувствительны к одним видам антибиотиков, а микоплазмы – к другим. Около 10% уреоплазм устойчивы к препаратам тетрациклинового ряда (доксидоцилину).

Обнаружение *U. urealyticum* не означает наличия заболевания. Значимость колонизации уреоплазмами нижних отделов половых путей взрослых людей по нынешний день остается спорной. По данным американских исследователей (2007) [21], разновидности уреоплазмы были выявлены в цервикально-вагинальных образцах 40–80% сексуально активных женщин, не имевших симптомов заболевания. Немного ниже уровень колонизации отмечается и у мужчин. Помимо этого, уреоплазмы часто выявляются при наличии других заболеваний мочеполовой системы: хламидиозе, трихомониозе, гонорее, бактериальном вагинозе у женщин и простатите у мужчин.

В настоящее время под уреоплазмозом (то есть болезнью, вызванной исключительно уреоплазмой) понимают воспалительный процесс в мочеполовых органах, когда при лабораторном исследовании обнаружена *U. urealyticum* и не выявлен другой патогенный микроорганизм, способный вызвать данное воспаление. Если у пациентки нет никаких жалоб, искать уреоплазмоз не стоит. Если есть признаки урогенитального воспаления, то уреоплазмы и микоплазмы считаются виновниками в последнюю очередь, если не найдены другие возбудители – *N.gonorrhoea*, *C.trachomatis*.

Несмотря на внедрение высокочувствительных генодиагностических технологий, остается открытым вопрос о патогенности микоплазм, поскольку отсутствует четкая корреляция между их титром и выраженностью патологии урогенитального тракта. При диагностике микoureоплазмоза

не следует опираться исключительно на результаты ПЦР-исследования. В данном случае предпочтительным сочетанием методов являются ПЦР и микробиологический (посев в селективную среду и в среду с антибиотиками). Выявить уреоплазмы или микоплазмы с помощью ДНК-диагностики (ПЦР) очень легко, а поставить точный диагноз уреоплазмоза или микоплазмоза – нет. ПЦР без дополнительных исследований не может подтвердить диагноз уреоплазмоза или микоплазмоза. Если задуматься о том, сколько стоит одна ПЦР и назначаемое на основании одного ее положительного результата «лечение», нетрудно догадаться, что если кому-то это и выгодно, то уж точно не пациенту.

Классическим методом диагностики уреоплазмоза и микоплазмоза (золотой стандарт) является посев материала из мочеполовых путей на специальную среду с выделением возбудителя с последующим количественным определением микробов. Титр уреоплазм, имеющий диагностическое значение, составляет 10⁴ КОЕ/мл. Даже при обнаружении диагностически значимого количества уреоплазм, для постановки точного диагноза опытный врач обязательно обследует пациента на инфекции, передающиеся половым путем, поскольку часто уреоплазмоз выступает как вторичная инфекция при хламидиозе, трихомонозе, гонорее, герпесе. В этом случае в первую очередь назначается лечение первичной инфекции.

По данным различных авторов, показатель колонизации *U. urealyticum* зависит от возраста (у молодых людей процент поражения больше), принадлежности к черной расе, более низкого социально-экономического статуса, культурно-гигиенических традиций, количества половых партнеров, частоты и характера половых контактов, наличия родов в анамнезе, использования различных видов контрацепции (процент колонизации выше у женщин, использующих оральные контрацептивы), наличия в мочеполовом тракте соответствующей микробной «окружающей среды». Кроме того, имеет значение гормональный фон. Предполагается, что более высокая частота выделения уреоплазм во время беременности может быть связана со стимуляцией их размножения эстрогенами.

ВОПРОС:

Уважаемая Вера Ивановна!

В аннотации для препарата Достинекс написаны противопоказания – беременность. Как назначать Достинекс во время беременности. Как убедить продолжить его принимать?

ВОПРОС:

Клинический случай: женщина 25 лет. Гиперпролактинемия (микроаденома гипофиза), лечение Достинексом в течение 6 месяцев. Далее беременность, роды, всё хорошо. Нужно ли прекращать лактацию?

Каберголин является одним из нескольких агонистов дофамина, которые в настоящее время имеются в наличии для лечения гиперпролактинемии. Нерешенным вопросом относительно использования каберголина у женщин с микропролактиномой гипофиза, планирующих беременность, остается безопасность со стороны плода и матери после экспозиции к нему во время беременности. Имеются ограниченные доказательства в пользу того, что каберголин не вызывает тератогенные эффекты и безопасен для женщин, желающих зачать ребенка. Однако поскольку наблюдение велось за ограниченным числом беременностей, все еще сохраняются опасения относительно

того, может ли лечение каберголином, если этот препарат принимается в ранние сроки беременности, приводить к более высокому, чем в норме, риску возникновения врожденных мальформаций.

На сегодняшний день наиболее полным наблюдением в этом аспекте является исследование, данные которого изложены в статье Annamaria Colao, Roger Abst, David Gonzales Barcena et al., опубликованной в *Clinical Endocrinology* (2008). –V. 68. – P. 66–71.

В этом исследовании 78% всех беременностей у женщин, которые получали лечение каберголином на момент зачатия и/или на протяжении беременности, завершились родами, и в 97% случаев родились живые дети. 77% родов, завершившихся рождением живых детей, были своевременными, 62% новорожденных имели нормальную массу тела при рождении. Аномалии были зарегистрированы у 9% новорожденных и не было выявлено какого-то определенного паттерна аномалий или их тяжести. Частота спонтанных аборт в этой популяции составила 9%. Частота спонтанных абортов, о которой сообщено в этом исследовании, является более низкой, чем частота 11–15% для общей популяции США, или приблизительно 11%, о которой сообщалось для общей европейской популяции. Не было выявлено повышения риска рождения ребенка с низкой массой тела (<2500 г) у женщин, получавших лечение каберголином до или на протяжении беременности. Частота рож-

деня детей с низкой массой тела составила 6,6%. В США сообщается о частоте рождения детей с низкой массой тела 7%, и этот показатель колеблется от 4 до 8% в Северной Америке и Европе. Аномалии у новорожденных, включая как серьезные, так и незначительные дефекты, были зарегистрированы в представленном исследовании в 9% случаев без какого-либо явного паттерна по типу или тяжести. Эта частота не отличается существенно от той частоты, о которой сообщается для популяции по всему миру (6% для серьезных врожденных дефектов, не включая незначительные дефекты). Таким образом, результаты этого исследования подтверждают выводы других наблюдений о том, что лечение каберголином не приводит к повышению риска возникновения серьезных врожденных мальформаций. Однако, учитывая тот факт, что доступные данные все еще ограничены, это повышение частоты врожденных дефектов от 6 до 9% (серьезные и незначительные дефекты вместе) должно рассматриваться с осторожностью.

Результаты цитируемого исследования свидетельствуют, что лечение каберголином на момент зачатия и/или на протяжении беременности не индуцирует какого-либо повышения риска невынашивания беременности либо риска развития мальформаций у плода. Во всем мире терапия каберголином рассматривается как лечение первой линии при гиперпролактинемических расстройствах, поскольку обладает высокой эффективностью и великолепной переносимостью. Тем не менее, в большинстве эндокринологических и гинекологических центров каберголин заменяется бромокриптином у женщин, которые пытаются забеременеть. Если основываться на имеющихся в настоящее время опубликованных результатах исследований, нет данных, которые бы указывали на то, что каберголин небезопасен у беременных или что он не должен использоваться у пациенток с гиперпролактинемией, которые желают забеременеть.

Женщины, забеременевшие на фоне лечения пролактиномы агонистами дофамина, требуют особого внимания. Во время беременности размеры пролактинома могут увеличиваться: отчасти из-за возрастающего кровоснабжения гипофиза, но главным образом – вследствие непосредственного влияния высокого уровня эстрогенов. Размеры микроаденом практически не увеличиваются, поэтому в подобных случаях агонисты дофамина следует отменять сразу же после зачатия. Контроль уровня пролактина во время беременности не проводится. Что касается макроаденом, особенно распространяющихся за пределы турецкого седла, то они нередко требуют продолжения медикаментозной терапии на протяжении всей беременности. МРТ во время беременности проводится при нарушении полей зрения, появлении неврологической симптоматики, головной боли. Возобновление медикаментозной терапии необходимо при наличии признаков роста опухоли, подтвержденных МРТ. У отдельных пациенток с макроадемомами, особенно если опухоль инвазивная или сдавливает хиазму, при наступлении беременности на фоне приема агонистов дофамина целесообразно продолжать медикаментозную терапию (An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2011).

При отсутствии лечения агонистом дофамина большинство матерей могут нормально кормить грудью. Хотя стимуляция грудной железы и процесс кормления увеличивают высвобождение пролактина, не имеется доказательств того, что кормление грудью оказывает нежелательный эффект на рецидив гиперпролактинемии или рост опухоли. Нормальное возобновление менструаций наблюдается у 75% женщин, тогда как повторное возникновение или персистенция гиперпролактинемии наблюдаются лишь в 25% случаев. У некоторых пациенток беременность оказывает благоприятный эффект на естественное протекание ранее существовавшей гиперпролактинемии и полная ремиссия после беременности наблюдается у 17–37% женщин.

ВОПРОС:

– Влияют ли гестагены (Утрожестан, Дуфастон) на формирование плода?

Отвечает доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика, заслуженный врач Украины Светлана Ивановна ЖУК:

– Спасибо за Ваш вопрос. В Украине невынашивание беременности является одной из наиболее важных проблем. В ситуации, когда прерывается 12–23% всех гестационных процессов, особое значение приобретают вопросы применения гестагенов для лечения невынашивания, их эффективности в сохранении беременности и влияния на плод.

Ведущими специалистами Украины были проанализированы данные мировой литературы, на основании которых был создан клинический протокол по акушерской помощи № 624 «Невынашивание беременности». Согласно этому протоколу, для лечения невынашивания могут применяться следующие гестагены: масляный раствор прогестерона, микронизированный прогестерон и дидрогестерон.

Как известно, влияние прогестагенов реализуется через взаимодействие с прогестероновыми рецепторами. Это взаимодействие активирует процессы транскрипции сотен ге-

нов (более 1700), приводящие в конечном счете к поддержке беременности и росту тканей плода.

Однако, гестагены различаются по способности и степени связывания со стероидными рецепторами, среди которых могут быть не только прогестероновые, но и глюкокортикоидные, эстрогенные, андрогенные рецепторы. Как следствие, эффекты гестагенов на плод могут различаться.

В 2010 г. группой российских ученых, под руководством академика РАНН Г.Т. Сухих и профессора О.А. Громовой, были опубликованы данные исследования молекулярных механизмов влияния различных гестагенов на плод. Полученные результаты свидетельствуют о том, что для правильного формирования плода принципиальное значение имеет взаимодействие с андрогенными и эстрогеновыми рецепторами соответствующих эндогенных гормонов.

Результаты исследования подчеркивают, что использование разновидностей прогестина, побочно активирующих эстрогеновые или андрогеновые рецепторы, нежелательно при беременности и вмешивается в гормональные процессы развития плода.

Таким образом, только появление аналогов натурального прогестерона, каким является, например дидрогестерон, позволило избежать появления побочных эффектов у плода, благодаря отсутствию антигонадотропной, глюкокортикоидной и антиминералокортикоидной активности, а также большому, по сравнению с натуральным гестагеном, средству к прогестероновым рецепторам.