

# Здоровье женщины

ISSN 1992-5921



№2 (108) '2016

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ  
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ПОТОКОЗАВИСИМАЯ  
ВАЗОДИЛАТАЦИЯ У ЖЕНЩИН  
С НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ  
ИШЕМИИ МОЗГА** 56

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКО-  
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ  
ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ  
ОПУХОЛЯХ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ** 75

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ  
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА  
У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ  
И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ  
СИНДРОМОМ** 90

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ  
У ПЕРВОРОДЯЩИХ РАЗЛИЧНЫХ  
ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП** 95

**КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ  
ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО  
И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА  
У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ** 127

**СУБМУКОЗНАЯ МИОМА МАТКИ:  
ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ  
И ВОССТАНОВЛЕНИЯ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ** 148

**УТРОЖЕСТАН**

сохранение беременности  
на ранних и поздних сроках<sup>1</sup>



- бесплодие<sup>1</sup>
- угрожающий аборт<sup>1</sup>
- преждевременные роды<sup>1</sup>



☞ уникальная форма капсул: каждая капсула имеет два пути введения (вагинальный и пероральный)<sup>1</sup>

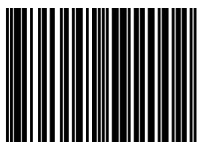
☞ все эффекты прогестерона, необходимые для физиологического сохранения беременности<sup>1,3</sup>

УТРОЖЕСТАН. Форма выпуска та же, что и у препарата. Капсулы по 100 мг, № 30 або по 200 мг, № 14.  
1. Капсула имеет прогестерон натурального микронизованого. Показание: снижение адгезии до заплывания при первичной або вторичной бесплодности, при частой или постоянной недостаточности циркулирующего, податрима потривана форма та же, что и у препарата. Показания: угрожающий аборт, профилактика выкидыша, профилактика выкидыша або угрозы спонтанного выкидыша при лютеиновой недостаточности, Перименструальный синдром, нарушения менструального цикла (дисменорея, аменорея), Биологическая активность: профилактика выкидыша; замедление гормонального у менструации (у показании з угрожающей теритрой); бесплодность при лютеиновой недостаточности; угроза переносимости, половит. Профилактика переносимости половит у женщин з коротким циклом менструации або у женщин з частотой переносимости половит в анамнезе. Профилактика выкидыша, сохранение функции плаценты, защита на беременности компонент препарата. Побочные действия: мена менструального цикла, аменорея, кровянистые в середине цикла, головная боль.

1. Инструкция по применению препарата. 2. Август 2015, №87-20. 3. Бюллетень «Гинекологический журнал» 2006.  
Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата.  
«Информация для профессиональной деятельности специалистов здравоохранения»

FC UA2013/01/01 № 18/09.2013.UA/2013/01/02 № 23.09.2013

**BESINS**  
HEALTHCARE  
Innovating for Well-being





ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



# VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

# V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

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

19–21 квітня 2016 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

**За підтримки:**

• Президента України

**Під патронатом:**

• Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

**Офіційна підтримка:**

- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів
- Київської міської державної адміністрації

**Організатори:**

Национальна академія медичних наук України НМАПО імені П. Л. Шупика LMT Компанія LMT

Генеральний партнер: **TOSHIBA** Leading Innovation >>

КРАЇН

20

50

НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

350

[WWW.MEDFORUM.IN.UA](http://WWW.MEDFORUM.IN.UA)

700

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

10 000

100

ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

**MEDICAEXPO**

Міжнародна виставка охорони здоров'я

**PHARMAEXPO**

Міжнародна фармацевтична виставка

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ

Тематичні напрямки Конгресу:

>>> ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи

- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY

- Терапія
- Сімейна медицина
- Акушерство і гінекологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією та інші

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ  
[WWW.MEDFORUM.IN.UA](http://WWW.MEDFORUM.IN.UA)

Генеральний стратегічний партнер:



Генеральний інформаційний партнер:



Генеральний інформаційний партнер виставки PHARMAEXPO:



Міжнародні інформаційні партнери:



Генеральний інтернет-партнер:



Офіційні інформаційні партнери:



3 питань участі у Форумі:  
3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-16  
+380 (44) 206-10-99

@ med@lmt.kiev.ua  
@ congress@medforum.in.ua

# ВИДАНОЛ®

(транексамова кислота 500 мг)

## Ефективне лікування маткової кровотечі



 **Виробник:**  
«Кусум Хелтхкер ПБТ. ЛТД»  
тел.: 0(44) 495-82-88  
[www.kusumhealthcare.com](http://www.kusumhealthcare.com)

 **Офіційний дистриб'ютор:**  
ТОВ «Гледфарм ЛТД»  
тел.: 0(44) 495-82-88  
[www.gladpharm.com](http://www.gladpharm.com)

### Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

**ВИДАНОЛ®** Р.П. МОЗ України № UA/14215/01/01 від 03.03.2015 р. Склад. 1 таблетка містить транексамової кислоти 500 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Назва і місце знаходження виробника.** КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ. ЛТД. СП 289 (А), РІШКО Індл. Ареа, Чопанкі, Бхіваді (Радж.), Індія. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори фібринолізу. Код АТХ В02А А02. **Показання для застосування.** Кровотеча або ризик кровотечі при посиленні фібринолізу як генералізованого (кровотеча під час операції на передміхуровій залозі і в післяопераційний період, геморагічні ускладнення фібринолітичної терапії), так і місцевого (маткова, шлунково-кишкова, носова кровотеча, посттравматична гіфема, кровотеча після простатектомії або втручання на сечовому міхурі, тонзилектомії, конізації шийки матки, екстракції зуба у хворих на гемофілію). Спадковий ангіоневротичний набряк. **Протипоказання.** Гіперчутливість до транексамової кислоти або до інших компонентів препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (через ризик кумуляції). Макроскопічна гематурія. Гострі тромбоемболічні захворювання. Гострий венозний або артеріальний тромбоз. Тромбофлебіт. Артеріальні чи венозні тромбози в анамнезі. Високий ризик тромбоутворення. Інфаркт міокарда. Субарахноїдальний крововилив. Судоми в анамнезі. Фібринолітичні стани внаслідок коагулопатії виснаження, за винятком надмірної активації фібринолітичної системи при гострій тяжкій кровотечі. **Порушення сприйняття кольорів.** **Побічні ефекти.** **З боку імунної системи:** реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію. **З боку травної системи:** нудота, блювання, печія, діарея, біль у животі, зниження апетиту. **З боку шкіри та підшкірної клітковини:** висип, свербіж, алергічні шкірні реакції. **З боку нервової системи:** сонливість, запаморочення, судоми. **З боку органів зору:** порушення зору, порушення кольоросприйняття, оклюзія артерії сітківки, застійна ретинопатія. **З боку судин:** тромбоемболічні ускладнення, артеріальний або венозний тромбоз будь-якої локалізації, артеріальна гіпотензія. **З боку нирок:** гострий некроз коркового шару нирок. **Фармакологічні властивості.** Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмін). Чинить місцеве та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібринолізу (патологія тромбоцитів, менорагії). **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.**





# Лютеїна

Мікронізований прогестерон

## Сучасні форми мікронізованого натурального прогестерону



### Сублінгвальна форма швидкий ефект<sup>1</sup>

- ♥ Максимальна концентрація через 30 хвилин
- ♥ Швидкий ефект в екстрених ситуаціях
- ♥ Альтернатива вагінального застосування

### Вагінальна форма тривалий ефект<sup>1</sup>

- ♥ Дія протягом 12–13 годин після прийому
- ♥ Ефект «першого проходження» через матку
- ♥ Тривалість ефекту для зручності прийому

### Ви обираєте спосіб введення та дозу в залежності від клінічної ситуації



СУБЛІНГВАЛЬНА ФОРМА 50 МГ



ВАГІНАЛЬНА ФОРМА 50, 100, 200 МГ

**ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ № 30.** Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг, 100 мг та 200 мг з аплікатором. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, звичні і загрозові викидні, недостатність лютеїнової фази передменопаузального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Побічні реакції: під час застосування Лютеїни, вагінальних таблеток, що містить прогестерон, ідентичний ендogenous гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, злоякісні пухлини молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01, UA/5244/01/02, UA/5244/01/03.

**ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ № 30.** Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування ендogenous дефіциту прогестерону у формі порушень менструального циклу, вторинної аменореї, ановуляторних циклів, передменструального синдрому, функціональних маткових кровотеч, при штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеїновою недостатністю, звичному невиношуванні та загрози мимовільного аборт при дефіциті прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинній аменореї, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад, при гормональній замісній терапії). Побічні реакції: у поодиноких випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період годування груддю, підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів, невизначені кровотечі зі статевих шляхів. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01.



Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.  
Пабяницький фармацевтичний завод  
Польфа А.Т., Польща. Заявник: ТОВ «АДАМЕД»,  
Польща. Представництво в Україні:  
01015, м. Київ, вул. Редутна, 10  
Тел./факс: (044) 280-57-16, 280-57-84

1. Хомяк Н.В. Мамчур, В.И. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности // Здоровья женщины. - 2014. - № 4(90).  
2. Инструкция для медичного застосування препарату Лютеїна.

\*Коротка інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.



## ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 2 (108)/2016

### УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
УКРАИНЫ

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика (НМАПО)

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36  
Тел.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 230-27-19,  
+38(067) 233-75-91  
E-mail: office@zdr.kiev.ua

### НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

По вопросам подписки или приобретения  
обращаться в почтовые отделения связи, в редакцию  
или на сайт: [www.medexpert.org.ua](http://www.medexpert.org.ua)

Тираж – 5500 экз.

Периодичность издания – 10 номеров в год.

Журнал зарегистрирован в Государственном  
комитете информационной политики, телевидения и  
радиовещания Украины. Свидетельство о  
регистрации КВ №20930-10730ПР от 29.08.2014 г.

*Постановлением Президиума Высшей Аттестационной  
Комиссии (ВАК) Украины № 1-05/2 от 27.05.2009 журнал  
«Здоровье женщины» включен в перечень  
специализированных научных изданий Украины в области  
медицинских наук. В издании могут быть опубликованы  
основные результаты диссертационных работ.*

*Журнал «Здоровье женщины» реферировается  
Институтом проблем регистрации информации  
НАН Украины*

*Журнал «Здоровье женщины» включен  
в международные наукометрические базы:  
eLIBRARY.RU (РИИЦ, Science index) и Google Scholar,  
а также в реферативную базу данных «Україніка наукова»*

### РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской  
академии последипломного образования  
им. П.Л. Шупика. Протокол № 4 от 21.03.2016 г.

Подписано к печати 31.03.2016 г.

Статьи, публикуемые в журнале  
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ», – рецензированы.  
Ответственность за достоверность фактов  
и прочих сведений в публикациях несут авторы.  
Ответственность за содержание рекламы, а также за  
соответствие приводимых в рекламе сведений требованиям  
законодательства несут рекламодатели.  
Редакция и издатели не несут ответственности  
за достоверность информации, опубликованной  
в рекламных материалах.  
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов  
публикации.  
Перепечатка материалов только с письменного разрешения  
редакции. При перепечатке ссылка на журнал  
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» обязательна.

### Фотовывод и печать

Типография «Аврора-принт»,  
г. Киев, ул. Причальная, 5, тел. (044) 550-52-44

- © Министерство здравоохранения Украины, 2016
- © Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2016
- © ГУ «Институт педиатрии, акушерства и  
гинекологии НАМН Украины», 2016
- © Щербинская Е.С.
- © Бахтиярова Д.О.

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»  
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика  
МЗ УКРАИНЫ  
ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ»

## ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

### Всеукраинский научно-практический журнал

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ,  
АССОЦИАЦИИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УКРАИНЫ,  
АССОЦИАЦИИ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ,  
УКРАИНСКОГО ИНСТИТУТА СЕКСОЛОГИИ И АНДРОЛОГИИ

### ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

**Ю. Г. Антипкин**,  
академик НАМН Украины, д-р мед. наук,  
профессор, директор ГУ «Институт ПАГ  
НАМН Украины»

### ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Ю. П. Вдовиченко**,  
член-корр. НАМН Украины,  
д-р мед. наук, профессор,  
Первый проректор НМАПО  
им. П.Л. Шупика,  
зав. кафедрой акушерства, гинекологии и  
перинатологии №1 НМАПО, Президент  
Ассоциации перинатологов Украины

**Р. А. Моисеенко**,  
д-р мед. наук, профессор, проректор  
по научно-педагогической и лечебной работе  
НМАПО им. Шупика

### ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Д. О. Бахтиярова**  
**Е. С. Щербинская**,  
канд. мед. наук

### ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

**Н. Г. Гойда**, д-р мед. наук, профессор  
**О. В. Грищенко**, д-р мед. наук, профессор  
**С. И. Жук**, д-р мед. наук, профессор  
**А. Г. Корнацкая**, д-р мед. наук, профессор  
**В. И. Медведь**, член-корр. НАМН Украины,  
д-р мед. наук, профессор  
**В. И. Пирогова**, д-р мед. наук, профессор

### НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

**Б. М. Венцовский**, член-корр. НАМН  
Украины, д-р мед. наук, профессор  
**И. И. Горпинченко**, д-р мед. наук,  
профессор – консультант рубрики  
«Женская сексология»  
**В. В. Подольский**, д-р мед. наук, профессор

### Научный редактор

**А. Е. Дубчак**, д-р мед. наук, профессор

### ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И.Н. Лукавенко

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А.А. Попильнюк

### РЕКЛАМА

И.В. Арестович

Е.О. Панова

### ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Н.К. Багдасарян

### КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

### ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С.О. Обедникова

### Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

### Редакционная коллегия

Т.В. Авраменко

В.А. Бениук

В.В. Бережной

О. А. Берестовой

В.И. Бойко

Р. Г. Ботчоришвили (Франция)

Г.И. Брехман (Израиль)

Б.М. Венцовский

И.Б. Венцовская

И.Б. Вовк

Ю.В. Вороненко

В.А. Владимиров

Н.И. Генык

И.З. Гладчук

Е.П. Гнатко

О.В. Горбунова

З.М. Дубоссарская

Т.Д. Задорожная

В.Н. Запорожан

С.О. Иванюта

Т.В. Лещева

И.С. Лукьянова

Л.Г. Назаренко

Л.И. Омельченко

С. П. Писарева

В.А. Потапов

А. Г. Резников

Т. Г. Романенко

О.В. Ромашенко

Н. Н. Рожковская

А. Я. Сенчук

А. И. Соловьев

А.А. Суханова

Т. Ф. Татарчук

Р.А. Ткаченко

В. А. Товстановская

Л. Е. Туманова

А. Г. Цыпкун

Л. И. Чернышова

И. И. Хаща

З. А. Шкиряк-Нижник

Е. Е. Шунько

А. М. Юзько

С. Н. Янюта

Н.Е. Яроцкий

**HEALTH OF WOMAN 2 (108)/2016**

**FOUNDERS**

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

NATIONAL MEDICAL ACADEMY  
OF POSTGRADUATE EDUCATION NAMED  
AFTER PL SHUPYK (NMAPE)

SI «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS  
AND GYNECOLOGY NAMS OF UKRAINE»

SI «INSTITUTE OF STRATEGIC RESEARCH MOH  
UKRAINE»

SHCHERBINSKAYA E.S.

BAKHTIYAROVA D.O.

**EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND  
TELEPHONE OF PUBLISHERS**

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 36

Tel.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 230-27-19,

+38(067) 233-75-91

E-mail: [office@zdr.kiev.ua](mailto:office@zdr.kiev.ua)

**OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598**

To subscribe or purchase contact the post offices,  
editori or site: [www.medexpert.org.ua](http://www.medexpert.org.ua)

Circulation – 5500 copies.

Periodicity – 10 issues per year. The journal is registered  
by the State Committee of Information Policy, Television  
and Radio Broadcasting. Certificate of registration of  
KB №20930-10730IIP or 29.08.2014 r.

*By decree of the Presidium of Higher Attestation  
Commission (HAC) of Ukraine from 27.05.2009  
No 1-05/2, Journal «Health of Woman» is included in  
the list of specialized scientific publications in Ukraine  
in the field of medical sciences. In the publication can be  
published key results of dissertations.*

*Journal «Health of Woman» is reviewed by the Institute  
of Information Recording of NAS of Ukraine*

*Journal «Health of Woman» included  
in the international scientometric bases:  
eLIBRARY.RU (PIHIL, Science index), Google Scholar,  
and in the abstracts database «Ukrainika naukova»*

**RECOMMENDED BY**

Academic Council National Medical Academy of  
Postgraduate Education Named after PL Shupyk  
Protocol № 4 from 21.03.2016.

Passed for printing 31.03.2016

Articles published in the journal  
«Health of Woman» – reviewed. Authors are responsi-  
ble for accuracy of the facts and other information in the  
publication. Advertisers are responsible for the content  
of advertising, as well as those appearing in the adver-  
tisement information requirements of the law. The edi-  
tors and publishers are not responsible for the accuracy  
of the information published in promotional materials.  
Editorial opinion may not coincide with the opinion of  
the authors of the publication.  
Reprinting material only with the written permission of  
the publisher.

When reprinting reference to the journal  
«Health of Woman» is obligatory.

**Imagesetter and Printing**

«Aurora-print»,

Kyiv, Prichalna str, 5, tel. (044) 550-52-44

© Ministry of Health of Ukraine, 2016

© National Medical Academy of Postgraduate  
Education Named after PL Shupyk, 2016

© SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics  
and Gynecology NAMS of Ukraine», 2016

© Institute of Strategic Research MoH Ukraine, 2016

© E.S.Shcherbinskaya, 2016

© D.O.Bakhtiyarova, 2016

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE  
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
SI «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND  
GYNECOLOGY NAMS OF UKRAINE»  
NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION  
NAMED AFTER PL SHUPYK MOH UKRAINE  
INSTITUTE OF STRATEGIC RESEARCH MOH UKRAINE  
ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE

**HEALTH OF WOMAN  
ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ  
ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ  
Ukrainian scientific-practical journal**

*PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCI-  
ENCES, ASSOCIATION OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS OF UKRAINE,  
UKRAINIAN INSTITUTE OF SEXOLOGY AND ANDROLOGY*

Chief Scientific Adviser **Yu. G. Antipkin**,  
academician of NAMS of Ukraine,  
Dr. med., sciences, professor,  
director of the «Institute of PAG NAMS of  
Ukraine»

**CHIEF EDITORS**

**Yu. P. Vdovychenko**, corresponding member of  
NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences, professor,  
First Vice rector of NMAPE named after PL  
Shupyk, Head of the Department of Obstetrics,  
Gynecology and Perinatology No1 NMAPE,  
President of the Ukraine Perinatology  
Association

**R. A. Moiseenko**, Dr. med., Sciences, professor,  
Vice-Rector for Clinical Work of NMAPE named  
after PL Shupyk

**DEPUTY of CHIEF EDITOR**

**D. O. Bakhtiyarova**

**E. S. Shcherbinskaya**, PhD.

**EXPERT GROUP of REVIEWERS**

**N. G. Goyda**, Dr. med., Sciences, professor

**O. V. Grishchenko**, Dr. med., Sciences, professor

**S. I. Zhuk**, Dr. med., Sciences, professor

**A. G. Kornatskay**, Dr. med., Sciences, professor

**V. I. Medved**, a corresponding member of  
NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences, professor

**V. I. Pyrogo**, Dr. med., Sciences, professor

**SCIENTIFIC CONSULTANTS**

**B. M. Ventskovskiy**, corresponding member of  
NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences, professor

**I. I. Gorpynchenko**, Dr. med., Science, Professor  
– Consultant of «Women's sexology» rubric

**V. V. Podolskiy**, Dr. med., Sciences, professor

**A. E. Dubchak**, Dr. med., Sciences, professor

**ADVERTISING DIRECTOR**

I. Lukavenko

**RESPONSIBLE SECRETARY**

A. Popilnyuk

**ADVERTISEMENT**

I. Arestovich

E. Panova

**LITERARY EDITOR**

N. Bagdasarian

**CORRECTION**

L. Suhiih

**DESIGN AND IMPOSITION**

S. Obednikova

**Chairman of Editorial Board**

V. V. Kaminskiy

**Editorial board**

T. V. Avramenko

V. A. Beniuk

V. V. Berezhnoy

O. A. Berestovoy

V. I. Boiko

R. G. Botchorishvili (France)

G. I. Brekhman (Israel)

B. M. Ventskovskiy

I. B. Ventskovskaya

I. B. Vovk

Yu. V. Voronenko

V. A. Vladimirov

N. I. Genyk

I. Z. Gladchuk

E. P. Gnatko

O. V. Gorbunova

Z. M. Dubossary

T. D. Zadorozhnaya

V. N. Zaporozhan

S. O. Ivanyuta

T. V. Leshcheva

I. S. Lukyanova

L. G. Nazarenko

L. I. Omelchenko

C. P. Pisareva

V. A. Potapov

A. G. Reznikov

T. G. Romanenko

O. V. Romashchenko

N. N. Rozhkovskaya

A. Y. Senchuk

A. I. Soloviev

A. A. Suhanova

T. F. Tatarchuk

R. A. Tkachenko

V. A. Tovstanovskaya

L. E. Tumanova

A. G. Tsyppuk

L. I. Chernyshova

I. I. Hascha

Z. A. Shkiryak-Nizhnik

E. E. Shunko

A. M. Yuzko

S. N. Yanyuta

N. E. Yarotskiy



# TABLE OF CONTENTS №2 (108)/2016

## DISTANCE LEARNING

- Anti-D-immunoprophylaxis in the outlook of the obstetrician-gynecologist  
L.G. Nazarenko .....10

## TOPICAL ISSUES

- The course of pregnancy and childbirth in women – forced migrants Shupik  
S.I. Zhuk, O.D. Shchurevska .....16
- Optimization of tactics of conducting pregnancy for prevention of preterm birth  
Y.A. Dubossarskaya, V.V. Lebediuk .....20
- Algorithm for diagnosis of diseases associated with cervical human papillomavirus infection from PAP test, systems of Bethesda and capsid test  
M.V. Makarenko, D.A. Govseev, S.V. Dombrowskaya, T.E. Didukh.....28

## REVIEWS

- Evaluation of treatment of urinary incontinence in patients with prolapse of pelvic organs (Literature review)  
Y.P. Vdovichenko, N.S. Lucenko, A.A. Lyulko .....30

## FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Differentiated approach to the use of progesterone in obstetric and gynecologic practice  
E.N. Gopchuk .....36
- Breast disease in practice obstetricians and gynecologists  
M.L. Travina, A.G. Popov.....42
- Bioregulatory opportunities of Viburkol and Limphomiozot medicines in obstetrics and gynecology  
O. Ostapenko .....49
- Bioregulatory opportunities of Viburkol and Limphomiozot medicines in obstetrics and gynecology  
A.O. Islamova.....53
- Flow-mediated dilation in women with initial manifestations of cerebral ischemia  
M. Trishchynska .....56

## FOREIGN STUDIES

- Susceptibility testing of *Atopobium vaginae* for dequalinium chloride  
Guido Lopes dos Santos Santiago, Philipp Grob, Hans Verstraelen, Florian Waser, Mario Vaneechoutte .....60

## OBSTETRICS

- Dynamics of cervical concentrations of proinflammatory interleukin - 8 by obstetric pessarium  
N.N. Kolesnik .....65
- Features progressive surgical treatment of varicose veins of the lower extremity in pregnancy  
V.N. Antonuk-Kissel, V.N. Yenikeyeva, S.I. Lichner, V.M. Lipniy, V.V. Drozd .....68
- Preventive and therapeutic interventions in benign tumors of the uterus during pregnancy  
L.B. Markin, A.B. Zimenkovsky, K.L. Shatilovich, G.Y. Kininets.....75
- Heartburn during pregnancy: reasons and opportunities to improve the quality of life of women during this period  
M.B. Shcherbinina, T.V. Lugovskaya, N.A. Ivanchenko .....80
- Placental dysfunction at women with hem on uterus after Cesarean section and conservative myomectomy  
V.I. Guz .....87
- Diagnostic determinants of placenta conditions for pregnant with obesity and metabolic syndrome  
E.A. Dyndar, T.R. Nykoniuk .....90
- Features of a current of pregnancy and labours at firstlabours woman of various age groups  
V.V. Markevich .....95

## LABORATORY TESTS

- Insufficient luteal phase: laboratory diagnostic aspects. Opinion of Practice committee of the American society for reproductive medicine  
O.V. Rykova.....98

## GYNECOLOGY

- Features of aerobic and anaerobic microflora in women with hyperproliferative diseases of the uterus and endometrium  
I.B. Vovk, A.G. Kornatskaya, T.O. Lysyana, N.E. Gorban, I.G. Ponomarova .....102
- Vaginal microbiota: how to restore balance of the dysbiosis  
L.M. Malanchuk, S.L. Malanchuk, T.A. Nebeso .....107
- Comparative analysis x-ray densitometry of spine and ultrasound densitometry of the calcaneus  
B.A. Bakhshiyev, Sh.R. Mammadova .....112
- Using of biosporin-forte in complex treatment with antibiotics  
O.M. Gopchuk.....115
- The changes of the autonomic function at women with congenital anomalies of the central nervous system of the fetus  
V.V. Podolsky, T.V. Avramenko, A.A. Shevchenko .....121
- Correlational relationship of psychological and hormonal status in women with chronic pelvic pain  
O.A. Nochvina.....127
- Advantages of personalized therapies in the treatment of bacterial vaginosis in women reproductive age  
V.O. Tovstanovskyy, A.E. Alatorskih, Faranak Parsal.....131
- Emotional state of fertile aged women with disorders of autonomic homeostasis and uterine leiomyoma as reproductive health changes  
V.I.V. Podolsky .....137
- Postoperative recurrence in patients with deep infiltrating endometriosis  
P.N. Veropotvelyan, Y.S. Tsehmystrenko, N.P. Veropotvelyan, A.A. Bondarenko .....141
- Submucosal myoma of a uterus: tactics of treatment and restoration of reproductive function  
S.V. Gridchin .....148

## FAMILY PLANNING

- Optimisation of hormonal contraception at patients with chronic pyelonephritis  
D.S. Ledin .....150

## ONCOGYNECOLOGY

- Frequency and characteristics of family cancer syndrome in ovarian cancer patients  
O.V. Palyichuk.....155

## TORCH-INFECTIIONS AND STD

- The role of the combination of systemic and local treatment of trichomoniasis  
V.V. Pankratov .....160
- Therapeutic efficacy of Proteflazid, suppository among the patients with genitourinary viral-bacterial infection  
V.O. Benyuk, O.I. Grinevich, I.A. Usevich, I.S. Sikachova, M.V. Shepetko .....162
- Basic principles and structure forecasting technique miscarriage in women carriers of HSV and CMV  
R.M. Mitsoda, V.V. Krasnov, Y.M. Sadygov .....168
- The modern method in the diagnosis of human papillomavirus in cases of the cervix' diseases  
P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, N.P. Veropotvelyan .....173
- Dynamics of frequency of HBV-and HCV-infections in parturient women with infectious pathology in Baku  
Ellada Sariyeva .....179

# СОДЕРЖАНИЕ 2 (108)/2016

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Анти-D-імунопрофілактика у світогляді лікаря акушера-гінеколога (Клінічна лекція) Л.Г. Назаренко .....	10
---	----

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок – вимушених переселенок С.І. Жук, О.Д. Щуревська .....	16
Оптимизация тактики ведения беременности с целью профилактики преждевременных родов Ю.А. Дубоссарская, В.В. Лебедюк .....	20
Алгоритм діагностики захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією, на основі PAP-тесту, системи Бетезда та капсидного тесту М.В. Макаренко, Д.О. Говсеєв, С.В. Домбровська, Т.Е. Дідух .....	28

## ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Оценка методов лечения недержания мочи у больных с пролапсом органов малого таза (Обзор литературы) Ю.П. Вдовиченко, Н.С. Луценко, А.А. Люлько .....	30
---	----

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці О.М. Гопчук .....	36
Заболевания молочной железы в практике врачей акушеров-гинекологов М.Л. Травина, А.Г. Попов .....	42
Биорегуляционные возможности препаратов Вибуркол и Лимфомиозот в акушерстве и гинекологии О.И. Остапенко .....	49
Хроническая тазовая боль у женщин с тазовым варикозом в практике врача-гинеколога А.О. Исламова .....	53
Потокозалежна вазодилатація у жінок з початковими проявами хронічної ішемії мозку М.А. Тріщинська .....	56

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение чувствительности Atorobium vaginae к деквалинию хлориду Guido Lopes dos Santos Santiago, Philipp Grob, Hans Verstraelen, Florian Waser, Mario Vaneechoutte .....	60
--	----

## АКУШЕРСТВО

Динаміка цервікальних концентрацій прозапального інтерлейкіну-8 на тлі застосування акушерського песарію Н.М. Колесник .....	65
---	----

Особливості хірургічного лікування прогресуючої варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітних В.М. Антонюк-Кисіль, В.М. Єнікеєва, С.І. Лічнер, В.М. Липний, В.В. Дрозд .....	68
---	----

Профілактично-терапевтичні заходи при доброякісних пухлинах матки у вагітних Л.Б. Маркін, А.Б. Зіменковський, К.Л. Шатилович, Г.Я. Кунинець .....	75
--	----

Изжога беременных: причины и возможности улучшения качества жизни женщин в этот период М.Б. Щербинина, Т.В. Луговская, Н.А. Иванченко .....	80
--	----

Плацентарна дисфункція у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину та консервативної міомектомії В.І. Гузь .....	87
--	----

Діагностичні детермінанти функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із ожирінням і метаболічним синдромом О.А. Диндар, Т.Р. Никонюк .....	90
---	----

Особливості перебігу вагітності і пологів у першороділей різних вікових груп В.В. Маркевич .....	95
---	----

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Недостаточность лютеиновой фазы: лабораторные аспекты диагностики Мнение Практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproduction Medicine) О.В. Рыкова .....	98
---	----

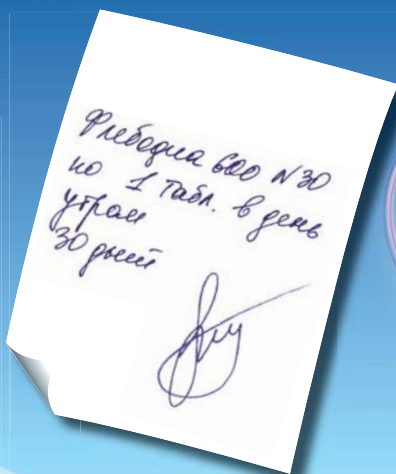
## ГИНЕКОЛОГИЯ

Особливості аеробної та анаеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька, Т.О. Лисяна, Н.Є. Горбань, І.Г. Пономарьова .....	102
Вагінальна мікробіота: як відновити баланс при дисбіозі Л.М. Маланчук, С.Л. Маланчук, Т.А. Небесьо .....	107



**ХРОНІЧНА  
ВЕНОЗНА  
НЕДОСТАТНІСТЬ**

**флєбодіа®**  
600МГ Чистий діосмін



**ЕФЕКТ ВДЕНЬ ТА ВНОЧІ,  
ВЗИМКУ ТА ВЛІТКУ<sup>1</sup>**

1- Cazaubon M et al. Acceptability, efficacy and safety of two pharmaceutical forms of diosmin 600 mg in patients with chronic venous disease: a randomised comparative multicenter study. Angiology, 2011, vol.63, n°2

**ФЛЄБОДІА 600 МГ. Склад лікарського засобу:** 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміна безводного чистого 600 мг. **Показання для застосування.** Для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття тяжкості у нижніх кінцівках, біль, трофічні розлади; у комплексному лікуванні загострення геморою, як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червоного А (Е 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. **Побічні ефекти.** Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. **Спосіб застосування та дози.** При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки).

## ПОЛІЖИНАКС ПОЛІЖИНАКС ВІРГО НЕОМІЦИН + ПОЛІМІКСИН В + НІСТАТИН

- Надійно та бережливо діє при бактеріальному вагініті та кандидозі<sup>1, 2, 4, 5, 9</sup>
- Діє на збудників найбільш поширених інфекцій<sup>3, 4, 5, 7, 8</sup>
- Виявляє протизапальну дію без гормонів<sup>3, 8</sup>
- Для лікування та профілактики післяопераційних та післяпологових ускладнень<sup>1, 2, 6</sup>



**БАЛАНС між ЕФЕКТИВНІСТЮ  
та ДБАЙЛИВИМ СТАВЛЕННЯМ  
до екосистеми піхви**

*Дві лікарські форми для жінок різного віку*

1. Bruhat M A Place association mycosiques vaginites mixtes Rev fr Gynecol Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Paris, 10 décembre 2009.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Полижинакс и Полижинакс Вирго.
3. HAS 2009. Commission de la transparence. Avis du 1er avril 2009. Polygynax® capsule vaginale et Polygynax® Virgo capsule vaginale.
4. Serov V.N. Using Polygynax® to treat non-specific bacterial and fungal vaginitis. Russian Gynecol-Obstetrical Journal Association. 2001;1:64-67.
5. Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic et thérapeutique. Antibiotiques 2007;9:139-144.
6. Summary of product characteristics (SPC) Polygynax® revised in July 2008.
7. Nosoco.tech. Mesures in-vitro de l'activité de 2 antibiotiques et d'un antifongique vis-à-vis de 17 souches bactériennes. Evaluation de leur association au sein de plusieurs spécialités pharmaceutiques à usage gynécologique. Lyon 25 février 2009.
8. Kira E.F. Multicentre, controlled, randomised comparative trial to evaluate efficacy and safety of the preparation Polygynax®, vaginal capsules and preparation Tergynan®, vaginal tablets in non-specific vaginitis treatment. Internal report Innotech International. 2008. Russian Gynecol Obstetrical Journal Association
9. Vagoras A. Sestakauskas K. Occurrence of "mixed vaginitis" - evidence in literature. 6th ESIDOG Conference Leuven 28-31 August 2008. Abstract.

**LABORATOIRE  
innotech  
INTERNATIONAL**

**Представництво в Україні: Київ, 01001, вул. Мала Житомирська, 6. Тел.: (044) 278 06 38, [innotech@innotech.com.ua](mailto:innotech@innotech.com.ua)**

Матеріал є спеціалізованим і адресований фахівцям охорони здоров'я. Призначений для використання в професійній діяльності медичних або фармацевтичних працівників. Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або при поширенні матеріалу на спеціалізованих заходах, в першу чергу визначається Законом України «Про науково-технічну інформацію» № 33224XII від 25.06.1993г. Характеристики препарату дивиться на стор. 55

Р.С.№ UA/10193/01/01 Наказ МОЗ № 1019 ст 29.12.2014.  
№ UA/7254/01/01 Наказ МОЗ №545 від 07.08.2014

# СОДЕРЖАНИЕ №2 (108)/2016

<b>Оценка метода денситометрии тазобедренного сустава и пяточной кости</b> Бахшиев Бахадур Алекпер оглы, Мамедова Шахира Рауф кызы .....	112
<b>Застосування Біоспорин-форте у комплексі лікування на тлі антибіотикотерапії</b> О.М. Гопчук .....	115
<b>Зміни вегетативної функції у жінок з вродженими вадами розвитку центральної нервової системи плода</b> В.В. Подольський, Т.В. Авраменко, О.А. Шевченко .....	121
<b>Кореляційні взаємовідносини психологічного та гормонального стану у жінок з синдромом хронічного тазового болю</b> О.А. Ночвіна .....	127
<b>Преимущества применения персонализированной терапии в лечении бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста</b> В.А. Товстановская, А.Е. Алаторских, Фаранак Парсай .....	131
<b>Психоемоційний стан жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я у вигляді лейоміоми матки</b> Вл.В. Подольський .....	137
<b>Послеоперационные рецидивы у пациенток, страдающих глубоким инфильтративным эндометриозом</b> Н.П. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко .....	141
<b>Субмукозна міома матки: тактика лікування та відновлення репродуктивної функції</b> С.В. Грідчін .....	148

## ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

<b>Оптимізація гормональної контрацепції у пацієнток з хронічним пієлонефритом</b> Д.С. Леєдін .....	150
---	-----

## ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

<b>Frequency and characteristics of family cancer syndrome in ovarian cancer patients</b> O.V. Palyichuk .....	155
---	-----

## ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

<b>Роль комбинации системного и местного лечения при трихомониазе</b> В.В. Панкратов .....	160
<b>Терапевтическая эффективность суппозитория Протезлазид® при смешанной урогенитальной вирусно-бактериальной инфекции</b> В.А. Бенюк, А.И. Гриневиц, И.А. Усевич, И.С. Сикачова, М.В. Шепетько .....	162
<b>Основні принципи і структура методики прогнозування завмирання вагітності у жінок, носіїв HSV та CMV</b> Р.М. Міцода, В.В. Краснов, Ю.М. Садигов .....	168
<b>Современный метод в диагностике вируса папилломы человека при заболеваниях шейки матки</b> П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, Н.П. Веропотвелян .....	173
<b>Динамика частоты HBV- и HCV-инфекций у родильниц с инфекционной патологией в городе Баку</b> Э.Г. Сарыева .....	179





# Bionorica®

## Біль у грудях?

# Мастодинон®

- знямає біль у молочній залозі<sup>1</sup>
- усуває напругу і набряк молочної залози<sup>2</sup>
- зменшує скарги, пов'язані з ПМС<sup>3</sup>



**Мастодинон®. Показання для застосування.** У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагубання і болючість молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Wuttke W. et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574; Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The breast 1999, 8, 175-181.
2. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175-181.
3. Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЭЖ №4, 2004.

**Мастодинон®. Краплі оральні.** Р.п. № UA/6239/01/01 від 28.04.12. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.п. № UA/6239/02/01 від 26.07.13.

## Розкриваючи силу рослин

## Запалення нирок? Цистит?

# Канефрон® Н

- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів<sup>1-3</sup>
- потенціювання протизапальної терапії<sup>4</sup>



**Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою:** 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. **Краплі оральні:** 100 крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

**Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні нефекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функцій нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту. Р.п. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

**Джерело:** 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф., 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1(35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Современ. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я чоловіки, 3(30): 85-90.

**Виробник:** Біонорика (Німеччина)

ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9. Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.ua

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

# Анти-D-імунопрофілактика у світогляді лікаря акушера-гінеколога (Клінічна лекція)

**Л.Г. Назаренко**

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, КЗОЗ «Харківський міський клінічний пологовий будинок № 6»

Проблема анти-D-імунопрофілактики актуальна для української медичної галузі, адже незважаючи на розуміння теоретичних аспектів попередження гемолітичної хвороби плода і новонародженого, наявність адекватної нормативної бази (акушерські протоколи, накази МОЗ України №, № 417, 626) захворюваність новонароджених і перинатальні втрати від цієї патології не зменшуються протягом багатьох років, на відміну від розвинутих країн, де справа попередження сенсibilізації D-негативних жінок практично вирішена шляхом запровадження відповідних програм та їхнього ресурсного забезпечення. У статті представлено сучасні відомості щодо теоретичного обґрунтування і практичного застосування технологій анти-D-імунопрофілактики, доведених світовою медициною, обговорюються формат і ресурси, необхідні для широкого впровадження даного заходу в практику вітчизняних лікувальних закладів.

**Ключові слова:** вагітність, новонароджений, резус-конфлікт, імуноглобулін, профілактика, сенсibilізація.

Актуальність питань анти-D-імунопрофілактики для медичної галузі України зумовлена, по-перше, беззаперечним, гарантованим позитивним впливом цього заходу, доведеним світовою практикою, на перинатальну смертність (ПС), захворюваність новонароджених, асоційовану з наслідками ізоімунізації (так званого імунного конфлікту), по-друге, відсутністю на сьогодні підстав вважати проблему попередження гемолітичної хвороби плода і новонародженого (ГХПН) при резус-несумісній вагітності вирішеною в українських реаліях.

Патогенез і клініка ГХПН були досконало вивчені майже півстоліття тому, докладно викладені в підручниках і керівництвах і на сьогодні майже не містять дискусійних і недостатньо визначених питань. Сучасні наукові й практичні здобутки з цієї проблематики стосуються, головним чином, розвитку діагностики стану фетоплацентарного комплексу у резус-сенсibilізованих жінок, впровадження і удосконалення технологій внутрішньоутробних замінних переливань крові плоду. Слід зазначити, що питання патогенетичного, клінічного, діагностичного, терапевтичного напрямку не входять до змісту даного повідомлення, яке присвячене *первинній профілактиці ГХПН*.

Специфічна анти-D-імунопрофілактика для несенсibilізованих резус-негативних жінок, які народили резус-позитивних дітей, стала рубежем у практичній імplementації наукових знань з питань імунологічних взаємовідносин матері й плода. Її запровадження, починаючи з 60-х років ХХ століття, в Австралії, Германії, Великій Британії, а пізніше і в інших розвинутих країнах, сьогодні набуло значення не тільки доступного рутинного заходу, а й обов'язкової опції, сенсом якої є *первинна профілактика резус-сенсibilізації*, яка виконується частіше за все у межах державних програм. У вітчизняному акушерстві широке застосування анти-D-імуноглобуліну прийшлося на 80-і роки ХХ століття, коли була організована продукція вітчизняних препаратів на

станціях переливання крові, і доступність цих засобів для широких верств населення не підлягала сумніву. Імовірно, з цієї причини наприкінці ХХ – початку ХХІ століття відсоток сенсibilізованих D-негативних жінок в країні помітно зменшився, і гострота проблеми ГХПН, здавалося б, суттєво знизилася. Проте слід констатувати, що протягом останнього десятиріччя кількість резус-конфліктних вагітностей в Україні не має тенденції до зниження і складає 1,2–1,5%. У 2013 р. було зареєстровано 3674 випадки ГХПН, що становить 7,39 на 1000 народжених живими, а в регіонах країни стабільно щорічно реєструються випадки перинатальних втрат у зв'язку з ГХПН [1].

Національна статистика динаміки числа резус-негативних жінок репродуктивного віку з ознаками сенсibilізації не веде. Разом з тим, привертає увагу, що відсоток резус-сенсibilізованих жінок в Україні є на порядок вищим у порівнянні з країнами Європи, де рівень 0,1–0,2% було досягнуто в результаті повсюдного введення анти-D-імуноглобуліну (Ig) усім несенсibilізованим резус-негативним вагітним жінкам, які перебувають у резус-несумісному шлюбі, а також після подій, які створюють ризики сенсibilізації.

Подібна практика в Україні в останні десятиріччя здійснюється вкрай недостатньо, незважаючи на задекларовані в акушерських протоколах (затверджених Наказами МОЗ України №№ 417, 676) заходи профілактики Rh-імунізації шляхом уведення анти-D-Ig. Причиною тривалий час була відсутність препаратів у мережі аптек і станцій переливання крові. Але перешкоди залишаються також і на сьогодні, вже за наявності потрібних препаратів, а саме: обмежена доступність, зокрема через необхідність їхнього придбання жінками виключно за власні кошти, за умов високої вартості на фоні скромної платоспроможності більшості населення не дозволяє вважати реально виконуваною зазначену опцію, наведену в протоколах, в адекватному масштабі.

На жаль, слід визнати, що на сьогодні послаблено пильність і наполегливість лікарів жіночих консультацій і акушерських стаціонарів щодо інформування і заохочення пацієнток з потенційним ризиком сенсibilізації.

Отже, є підстави констатувати, що проблема діагностики і лікування ГХПН в Україні залишатиметься актуальною в доступному для огляду майбутньому. Тому доцільним і своєчасним є оновлення знань сучасного лікаря акушера-гінеколога з питань анти-D-імунопрофілактики.

Система резус – сукупність алогенних еритроцитарних антигенів (АГ) людини – включає шість основних: *Dd, Cc, Ee*. Кожний генний комплекс складається із 3 антигенних детермінант: *D* або відсутність *D*, *C* або *c*, *E* або *e* у різних комбінаціях. Існування АГ *d* дотепер не підтверджене, адже не ідентифіковано гена, відповідального за його синтез, і символ *d* застосовується в імуногематології для означення факту відсутності АГ *D* на еритроцитах. Диференціація АГ системи резус починається в ранньому онтогенезі – з 6–8 тиж. Найбільш активним імуногеном є фактор *D* (Rh0) – резус-фактор.



Частота резус-негативної приналежності крові є неоднорідною в різних етносах – від 30–32% у іспанських басків до 7% у деяких африканських етнічних групах і майже її відсутність в індійців і деяких інших народів Азії. У більшості представників білої раси резус-негативними є 15–16% населення.

«Резус-імунізація плода і новонародженого» означена як самостійна нозологічна одиниця (Р.55.0), розміщена в блоці Р.55 («Гемолітична хвороба плода і новонародженого»), у класі XVI («Окремі стани, що виникають в перинатальний період») МКХ-10. «Резус-імунізація, при якій мати має потребу надання медичної допомоги», як окрема нозологія (О36.0) означена у блоці О («Медична допомога матері у зв'язку зі станами плода, амніотичної порожнини і можливими утрудненнями розродження») у класі XV («Вагітність, пологи і післяпологовий період») МКХ-10.

Кількість дітей з гемолітичною хворобою, за сучасними даними, по європейському регіону Росії складає 0,45% від загальної кількості народжених. Із них на резус-конфлікт припадає щонайменше 86%. Несумісність матері і плода за D-АГ діагностують приблизно у 10–13% усіх вагітних, а ізоімунізація розвивається у 5–8% жінок. Тяжкий перебіг ГХПН у 95% зумовлено утворенням антитіл (АТ) в крові матері саме до D-АГ еритроцитів плода, що підтверджує його найбільш імуногенні властивості серед інших АГ системи резус [2].

Дефініції, які використовуються в спеціальній літературі при розгляді проблеми ГХПН, доволі численні й іноді вважаються синонімами. Так, ГХПН, яка є різновидом *алоїмунної еритропенії*, часто називають *еритробластозом плода*, віддаючи цьому терміну перевагу як такому, що найбільше відповідає патогенетичній сутності, оскільки це захворювання характеризується *гемолізом* еритроцитів та/або *пригніченням гемопоезу* під впливом АТ, що утворюються у матері до АГ еритроцитів плода, які взаємно проникають через плацентарний бар'єр, і цей процес ініціює у плода/новонародженого *анемію*, збільшення в крові *бластних форм еритроцитів* і (нерідко) білірубину [2, 3]. Серед синонімів слід зазначити гемолітичну жовтяницю новонароджених. Для жінок, переважно у вітчизняних джерелах інформації і літературі пострадянських країн, використовують такі дефініції, як резус-сенсibiлізація, резус-конфлікт, алоімунізація, ізоімунізація за резус-фактором, ізоімуний конфлікт.

Можливості специфічної профілактики утворення анти-D-АТ у D-негативних жінок були визначені за результатами досліджень, проведених на початку 60-х років XX століття у США і Великій Британії, в яких встановлено, що пасивне введення анти-D-АТ може попереджувати імунізацію матері. Це дозволило запропонувати введення після пологів D-негативним жінкам анти-D-АТ у разі сумісності матері та плода за системою АВ0. Останній момент впливав із емпіричного досвіду, згідно з яким при виникненні між D-негативною матір'ю і D-позитивним плодом несумісності за АВ0-системою, це явище дещо перешкоджало виникненню резус-ізоімунізації.

В подальшому було встановлено, що введення D-негативним породіллям анти-D-Ig класу М не тільки не пригнічувало імунізацію, а навіть посилювало її, тоді як від введення анти-D-Ig класу G було досягнуто протилежний – позитивний ефект зменшення вмісту в крові матері D-позитивних клітин плода. Поясненням цього стали дані про те, що первинною відповіддю матері на попадання в кровообіг D-АГ є продукція IgM («повні» АТ) з великою молекулярною масою, які *спричинюють сенсibiлізацію*, але не проникають через плацентарний бар'єр. Повторне попадання D-АГ у сенсibiлізований організм ініціює швидку і масивну продукцію IgG-АТ («неповні» АТ) низької молекулярної маси, які легко проникають через плаценту і є безпосередніми «учасниками» розвитку ГХПН.

Широке впровадження анти-D-імунопрофілактики у не-сенсibiлізованих D-негативних жінок у разі народження ними D-позитивних немовлят довело в тих країнах, де масштаби цієї діяльності вийшли на рівень національних програм, високу медичну, економічну ефективність, соціально-демографічну користь.

Як приклад, заслуговує уваги динаміка подій у Великій Британії, де в 70-і роки минулого століття було впроваджено програму анти-D-імунопрофілактики, що за 15 років привело до більш ніж 10-кратного зниження смертності від ГХПН (від 18,4 до 1,3 на 100 тис. народжених живими). При цьому, як можна було очікувати на етапі становлення програми імунопрофілактики, мали місце випадки порушення алгоритму, що не дозволило остаточно подолати проблему і звести до мінімуму кількість імунізованих жінок.

У порядку зіставлення слід навести дані, що опубліковані канадськими лікарями (1988), якими засвідчено, що в 40-і роки XX сторіччя у Канаді 10% ПС було пов'язано з ГХПН, а летальність серед дітей з проявами ГХПН сягала 40%. Шляхом запровадження комплексу нових на той час технологій перинатальної допомоги – внутрішньоутробних трансфузій, дострокового розродження, замінного переливання крові новонародженим – за 20 років ПС також було знижено у 10 разів, передусім за рахунок виживаності новонароджених. Проте «ціна питання» – віддалені наслідки ГХПН щодо соматичного і неврологічного здоров'я і, насамперед, незмінна кількість жінок з резус-імунізацією за цей період не залишає сумніву щодо беззаперечних переваг саме первинного запобігання шляхом анти-D-імунопрофілактики.

Тоді ж вітчизняна перинатальна статистика засвідчувала до 40% перинатальних втрат у зв'язку з резус-конфліктом, в тому числі 8–13% антенатальної смерті, що було цілком порівняним із наведеними закордонними даними. Наступна позитивна динаміка була досягнута проходженням тривалого періоду накопичення досвіду так званої неспецифічної профілактики сенсibiлізації і прагнення до її зниження (за рахунок вітамінотерапії, препаратів метаболічної, судинної дії, плазмаферезу, гемосорбції), а також застосування наведених вище перинатальних технологій.

Ключовим моментом при вирішенні питання обґрунтування анти-D-імунопрофілактики є те, що для ініціації імунної відповіді D-негативної жінки достатньо лише 0,1 мл D-позитивних еритроцитів. Отже, існує висока ймовірність появи анти-D-АТ перед пологами навіть при першій неускладненій вагітності як результат так званих *плодово-материнських трансфузій*, вірогідність і обсяг яких збільшується у міру підвищення проникності «зрілої» плаценти. Найбільш значущі плодово-материнські трансфузії відбуваються *під час пологів*, що підвищує активність сенсibiлізації, а отже, зумовлює необхідність реалізації імунопрофілактики якомога раніше після пологів. При розродженні шляхом кесарева розтину або при проведенні ручного відокремлення плаценти плодово-материнські трансфузії виникають в 4–5 разів частіше, а їхній обсяг є суттєво більший, ніж при фізіологічних пологах через природні шляхи [4].

Припускається існування подвійного механізму дії уведеного ззовні анти-D-імуноглобуліну щодо пригнічення специфічної імунної відповіді: шляхом блокування антигенних ділянок еритроцитів та інгібіції антитіло-продукувальних В-клітин за рахунок зв'язування гетерологічних рецепторів. Проте це питання остаточно не вирішене і залишається відкритим для подальших наукових досліджень.

На сьогодні існує доказова база того, що для ефективного попередження ГХПН на майбутнє недостатньо післяпологової анти-D-імунопрофілактики. Тому цей період охоплює *другий етап* анти-D-імунопрофілактики – *постнатальний*. Режими проведення післяпологової імуно-

профілактики передбачає введення 1500 IU (міжнародних одиниць) анти-D-Ig у разі народження у несенсибілізованій резус-негативній матері резус-позитивної дитини.

Щодо *першого етапу анти-D-імунопрофілактики – антенатального*, то було запропоновано різні схеми його проведення: по 250, 500, 1500 IU одноразово або двократно у 28 і 34 тиж вагітності. Співставлення ефективності засвідчило відсутність переваг двократної антенатальної профілактики перед однократною, проведеною тільки у 28 тиж [5]. Адекватна доза анти-D-імуноглобуліну при введенні у 28 тиж дозволяє запобігти 90% сенсибілізації, що розвивається в результаті плодово-материнських трансфузій у більш пізні терміни. Оскільки період напіввиведення препаратів імуноглобуліну знаходиться в межах 3–5 тиж, то до строкових пологів залишатиметься 20 мкг циркулюючого Ig, якого буде достатньо для зв'язування 1 мл еритроцитів плода (мінімальний обсяг трансфузії під час неускладнених пологів при доношеній вагітності). Проте чи буде достатньо цього теоретично розрахованого обсягу для ефективного захисту, передбачити неможливо, тому другий етап імунізації вважається обов'язковим.

Доцільність і необхідність двох етапів анти-D-імунопрофілактики доводить наступна показова динаміка клініко-статистичних даних (Велика Британія). Післяпологове введення анти-D-Ig привело до зниження частоти сенсибілізації від 16% до 2% [6]. Подальша редукція цього показника – до 0,17–0,28% – була досягнута після впровадження антенатальної профілактики в III триместрі вагітності. Як паралельний процес, відбулося зниження ПС, зумовленої ГХПН, – від 46/100 000 до 1–6/100 000 [7, 8].

Загально визнані керівництва з методології програми анти-D-імунопрофілактики [the Royal College of Obstetrics & Gynaecologists, 2011; British Committee for Standards in Haematology, 2014; Guidelines for the use of Rh (D) Immunoglobulin (anti-D) in obstetrics in Australia, 2015] дозволяють визначити декілька ключових положень, навести які, а деякі й повторити, є доцільним і корисним [9–11].

*По-перше*, забезпечити введення імуноглобуліну слід якомога скоріше, не пізніше 72 год від події з потенційним ризиком сенсибілізації. У виняткових випадках кінцевим можливим терміном є 10-й день.

*По-друге*, принциповим моментом є залежність дози імуноглобуліну, яка потрібна конкретній жінці, від терміну вагітності, в якому мала місце подія з потенційним ризиком. При вагітності <12 тиж анти-D-імунопрофілактика, як правило, проводиться однократно, у мінімальній дозі (250 IU). У діапазоні 12–20 тиж також застосовується 250 IU протягом 72 год, без потреби визначення обсягу плодово-материнської трансфузії. У разі розвитку клінічних подій з потенційним ризиком сенсибілізації мінімально достатньою є доза 500 IU, а тест на обсяг плодово-материнської трансфузії є необхідним. За результатами цього тесту визначається потреба у повторному введенні анти-D-Ig.

*По-третє*, рутинна антенатальна профілактика проводиться усім D-негативним жінкам без сенсибілізації, при цьому можливе використання як режиму однократного введення близько 28 тиж, так і двох доз, які вводять у 28 і 34 тиж.

*По-четверте*, необхідною умовою є тестування крові на АТ безпосередньо у 28 тиж для підтвердження відсутності сенсибілізації перед першою обов'язковою імунізацією.

*П'ятим* моментом є необхідність типування крові із пуповини після народження дитини, а також дослідження крові матері на АВ0 і Rh D, і при підтвердженні D-позитивного типу у дитини і відсутності сенсибілізації жінки потрібним є щонайменше 500 IU анти-D-Ig протягом 72 год. Тестування зразка крові матері на обсяг плодово-материнської трансфузії дозволяє визначитися з потребою додаткової дози.

*По-шосте*, у випадках антенатальної загибелі плода, одразу після встановлення діагнозу, незалежно від часу до настання пологів має бути застосовано анти-D-Ig.

Наступний, *сьомий* пункт ключових рекомендацій стосується випадків, в яких під час операції кесарева розтину D-негативним жінкам проводиться збір крові для наступного введення (реінфузія). У таких випадках у разі визначення D-позитивного типу крові із пуповини, мінімальною дозою анти-D-Ig слід вважати 1500 IU одразу після реінфузії. Питання обсягу плодово-материнської трансфузії має бути вирішено шляхом дослідження зразка материнської крові, узятій протягом 30–45 хв, для визначення доцільності введення додаткової дози анти-D-Ig.

*Подіями з потенційним ризиком сенсибілізації*, які на сьогодні вважаються показаннями для анти-D-імунопрофілактики у резус-негативній жінки, що перебуває в шлюбі з резус-позитивним чоловіком, визначено наступні:

- інвазивні методи пренатальної діагностики (біопсія хоріона, амніоцентез, кордоцентез);
- допологова кровотеча / маткова кровотеча при вагітності;
- зовнішній поворот плода на голівку;
- травма живота (відкрита/закрита, гостра/тупа);
- ектопічна вагітність;
- евакуація міхурового заносу;
- внутрішньоутробна загибель плода, завмерла вагітність;
- внутрішньоматкові терапевтичні втручання (лазер, хірургія, трансфузії, амніодренаж, введення шунта, ембріоредукція);
- спонтанний аборт, загрозований аборт;
- медичний (штучний) аборт, в тому числі медикаментозний.

Обґрунтуванням використовуваних доз анти-D-Ig у різні терміни вагітності є дані про типові обсяги плодово-материнських трансфузій. При фізіологічній вагітності еритроцити плода проникають через плаценту у 3% жінок в I, у 15% – у II, у 45% – у III триместрі. Обсяг фетальної крові в кровообігу матері зростає зі збільшенням терміну вагітності, може сягати 34–40 мл в пологах. При загрозі переривання вагітності до 12 тиж, як правило, обсяг плодово-материнських трансфузій не перевищує 0,1 мл, тому вважається, що для ефективною анти-D-імунопрофілактики у разі розвитку клінічних подій (больовий синдром) достатньою є доза 500 IU, а мінімально необхідною – 250 IU. Особливої уваги заслуговує контингент вагітних жінок з кров'янистими виділеннями із піхви. Для них в подальшому пропонують додаткову профілактику у разі збереження клінічної симптоматики з використанням стандартної або половинної дози, обираючи інтервал для повторного введення препарату із розрахунку, що середній період напіввиведення становить 6 тиж.

Вірогідність появи АТ у матері залежить від генотипу плода, імуногенності АГ, особливостей імунної системи матері, що визначає характер імунної відповіді, яка знаходиться під генетичним контролем. Шанси розвитку ГХПН і ступінь її тяжкості збільшуються у 3,65 разу у D-негативних жінок з наявністю алоімунізації іншими АГ еритроцитів [12].

Що стосується режиму проведення анти-D-імунопрофілактики у разі виконання інвазивних діагностичних і терапевтичних внутрішньоматкових і фетальних операцій, то оскільки ці втручання виконуються, як правило, в першій половині вагітності, для ефективною імунопрофілактики вважається достатньою доза 500 IU. Слід підкреслити беззаперечну обґрунтованість профілактичних заходів при цих втручаннях, які в 3% супроводжуються обсягом плодово-материнської трансфузії не менше 0,1 мл, а в 1,6% – більше 1 мл. Додатковим аргументом «за» проведення імуно-



рофілактики, зокрема у жінок після амніоцентезу і біопсії хоріона, є відомості про зростання в крові матері рівня  $\alpha$ -фетопротейну після цих втручань [2].

Після проведення антенатальної профілактики дослідження крові на наявність АТ відтермінують, як правило, до 36–38-тижневого строку. Існує також думка, що такі дослідження взагалі не доцільні. Передбачити бажаний результат відсутності АТ не є можливим. До того ж інтерпретація результатів у разі виявлення анти-D-АТ у вагітної, що одержала анти-D-Ig, потребує відповіді на майже не вирішуване питання: чи є АТ, які присутні в крові матері, результатом активної імунної відповіді її організму, чи вони отримані пасивно при проведенні імунопрофілактики?

Практично важливим аспектом анти-D-імунопрофілактики є ідентифікація і визначення обсягу плодово-материнської трансфузії/кровотечі у конкретної жінки. Ця опція входить до закордонних формулярів [10, 11]. Для цієї мети у світі використовуються серологічні методи і проточна цитометрія. Найбільш історично раннім і доступним є тест Kleinhauer–Betke, який дозволяє визначити фетальні еритроцити в кровообігу матері шляхом дослідження мазка крові, обробленого кислотним буфером і пофарбованого з підрахунком пропорції еритроцитів плода, які чітко відрізняються від материнських за виглядом. Слід зазначити, що на результати тесту, який має певну вірогідність похибок, впливає наявність у матері анемії, інших захворювань.

Одним із найбільш значущих і перспективних для подальших впроваджень аспектів є ідентифікація фенотипу крові плода, адже не викликає сумніву, що у разі його D-негативної приналежності імунопрофілактика матері не має сенсу. Якщо батько дитини D-негативної матері є гетерозиготним за D-АГ, то вірогідність D-позитивної крові в його дітей складає 50%. Отже, визначення резус-фактора плода, починаючи з ранніх термінів вагітності, має впливати, зокрема, на психологічні й економічні моменти, оскільки відкриває можливість персоналізованого ведення вагітності, дозволяє уникнути зайвих фінансових витрат на обстеження та імунізацію.

Можливість отримання відповіді на питання щодо резус-фактора плода з'явилася після визначення наявності вільної фетальної ДНК в плазмі крові вагітної (Джеймс Ло і співавт., 1997). ДНК плода попадає в материнський кровообіг за рахунок апоптозу клітин плаценти і деградації клітин плода і може бути виявленою з 5–6 тиж гестації. *До речі, даний факт можна вважати аргументом на користь проведення анти-D-імунопрофілактики після медикаментозного аборту.*

Спроби визначення резус-фактора плода за фетальною ДНК із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі продемонстрували прогностичну цінність методу у межах 94–99%, специфічність – 95% [13, 14].

Найвищу чутливість для визначення D-позитивних еритроцитів плода в крові D-негативної матері демонструє метод проточної цитометрії (1:1000). Проте вартість подібного дослідження в Україні в комерційній лабораторії (близько 15 тис. грн) допоки не приваблює пацієнтів і лікарів.

Тривалий час на вітчизняному ринку були представлені імуноглобуліни, що вироблялися на окремих станціях переливання крові, проте кількість і якість їх були під великим питанням у спеціалістів. Тільки останнім часом в Україні стало можливим придбання високої якості імуноглобулінів. Пропозиціями препаратів є закордонний імуноглобулін (реєстрація в квітні 2015 р.), представлений в половинній і повній дозі (625 і 1250 IU), досить високої вартості, що не дозволяє вирішувати проблему через можливість придбання препарату лише за власні кошти пацієнтів, а також вітчизняний продукт.

На сьогодні є усі підстави більш уважно розглянути та прийняти за основу в практичній охороні здоров'я стандартизований вітчизняний імуноглобулін з високим рівнем технології виробництва, підтвердженою відповідністю міжнародним стандартам якості і доведеною клінічною ефективністю. Одна доза препарату становить 1500 IU, що відповідає повністю закордонним рекомендаціям з високим рівнем доказовості. І цей продукт має стати максимально наближеним до пацієнта, привабливим для широкого використання в умовах сучасної економічної політики в країні.

У закордонних дослідженнях проведено аналіз економічної ефективності від впровадження програми анти-D-імунопрофілактики з позицій порівняння витрат на проведення імунізації, попередження одного випадку ГХПН і вартості одного врятованого життя. У результаті встановлено, що найбільш економічно ефективно проводити профілактику у перше вагітних жінок, оскільки у них в майбутньому буде більша кількість успішних вагітностей, що матиме реальний вплив на демографічний потенціал покоління і економію коштів медичної галузі [15]. Це стосується держав з програмним підходом до вирішення проблем анти-D-імунопрофілактики.

Сьогодні у служби організації охорони здоров'я в Україні інші пріоритети. На жаль, як національна, так і регіональні, муніципальні програми анти-D-імунопрофілактики відсутні, а про їхню доцільність у законодавчому вимірі навіть не йде мови. Проте немає підстав вважати ситуацію безнадійною. Нещодавно зроблено скромний «крок назустріч» у вигляді «Централізованої закупівлі антирезусного імуноглобуліну для запобігання гемолітичної хвороби новонародженого» за кошти Державного бюджету на 2015 рік в порядку заходів на виконання програми «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року». При справедливому розподілі лікарського засобу А-D-Ig вітчизняного виробництва, який надійшов до Харківської області (115 доз), пологовий будинок другого рівня перинатальної допомоги м. Харкова з кількістю пологів близько 2 тис. на рік наприкінці грудня 2015 р. отримав вісім доз. З іншого боку, було корисно скласти уявлення щодо річної потреби установи в анти-D-Ig. Для цього було проаналізовано суцільну вибірку із історій 422 жінок, які завершили вагітність пологами протягом січня-лютого 2016 року. Із них D-негативними виявилися 73 (17,3%), у тому числі 3 з явищами сенсibiliзації. Із решти 70 жінок – 26 (37,1%) народили D-негативного малюка, що виключало доцільність проведення імунопрофілактики, 10 (14,3%) отримали постнатальну профілактику, 16 (22,9%) відмовилися, адже не мали можливості придбати препарат Ig за власні кошти або через несерйозне сприйняття такої пропозиції – відсутність свідомого ставлення, 2 (2,9%) відмовилися, бо вважали достатньою проведену антенатально профілактику. Отже, підлягало постнатальній імунопрофілактиці 28 жінок (6,6% від загальної кількості пологів), і вісім доз не забезпечили навіть місячної потреби. Відповідно річної потребою для установи з 2 тис. пологів є щонайменше 127 доз анти-D-Ig. І це – без урахування інших подій з потенційним ризиком сенсibiliзації, які мають місце в типовому українському пологовому будинку.

Представляє інтерес, чи засвідчено, поряд із беззаперечно позитивними негативні моменти від проведення анти-D-імунопрофілактики, вірогідності яких не можна виключити за майже 50-річну історію. В одному із поодиноких повідомлень обговорюється підозра на зв'язок деяких продуктів імуноглобулінів, зокрема RhoGAM, використовуваного в США, з одного боку, і підвищеним ризиком розладів аутистичного спектра у дітей через вміст 0,003% тимеросалу (відповідно 10,5 мкг етилової ртуті), з іншого. Проведене у Каліфорнії

популяційне ретроспективне дослідження, яким охоплено дітей, народжених у 1995–1999 рр., до виповнення 2-річного віку, дозволило відкинути зв'язок між Rh-статусом матері, введенням препаратів Ig, що вміщують з'єднання ртуті, з одного боку, і аутизмом, з другого [16].

Слід зазначити, що подолання перинатальних втрат і малюкової захворюваності внаслідок ГХПН є вирішеною

проблемою в теоретичній площині, з високоєфективним практичним втіленням результатів, доведеним світовим досвідом. Рецепт успіху, необхідного Україні в доступному для огляду майбутньому, має стати поєднання адекватного світогляду лікаря щодо даної проблеми, свідомості пацієнта і гарантованого ресурсного забезпечення анти-D-імунізаційної профілактики.

### Анти-D-імунізаційна профілактика в мировоззренні врача акушера-гінеколога Л.Г.Назаренко

Проблема анти-D-імунізаційної профілактики актуальна для української медичної науки, оскільки незважаючи на розуміння теоретичних аспектів профілактики гемолітичної хвороби плода і новонародженого, наявність адекватної нормативної бази (акушерські протоколи, Прикази МЗ України №№ 417, 626) захворюваність новонароджених і перинатальні втрати від цієї патології не зменшуються на протязі багатьох років, в порівнянні з розвинутих країн, де завдання профілактики D-негативних жінок практично вирішено шляхом впровадження програм і їх ресурсного забезпечення. В статті представлені сучасні дані про теоретичні основи і практичне застосування технологій анти-D-імунізаційної профілактики, доведені світовою медициною, обговорюються формати і ресурси, необхідні для широкого впровадження даного заходу в практику українських медичних закладів.

**Ключові слова:** *беременність, новонароджений, резус-конфлікт, імуноглобулін, профілактика, сенсibilізація.*

### Anti-D-immunoprophylaxis in the outlook of the obstetrician-gynecologist L.G. Nazarenko

The problem of anti-D-immunization relevant to Ukrainian medicine because, in spite of the understanding of the theoretical aspects of the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn, the availability of an adequate regulatory framework (guidelines of Health Care Ministry of Ukraine №№417, 626), the incidence of neonatal and perinatal losses associated with this disease does not decrease over the years, in contrast to developed countries, where the problem of preventing sensitization D-negative women is practically solved by the introduction of programs and their resource provision. The article presents current information about the theoretical foundations and practical application of anti-D-immunization technology, proven global medicine, discussed the format and the resources needed to promote this event in the practice of Ukrainian medical institutions.

**Key words:** *pregnancy, infant, Rhesus-conflict, immunoglobulin, prevention, sensitization.*

### Сведения об авторе

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58. E-mail: lgn-09@mail.ru

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. До питання профілактики гемолітичної хвороби плода і новонародженого / В.І. Пирогова, Н.В. Шурук, М.Й. Малачинська, С.О. Шурпак // Consilium Medicum Ukraina. – Т. 8, № 11. [http://home/mainfnx/public\\_html/consilium-medicum.com.ua/issues.php](http://home/mainfnx/public_html/consilium-medicum.com.ua/issues.php) on line 473
2. Аламазян Э.К. Иммунизация при беременности / Э.К. Аламазян, Н.Г. Павлова – С-Петербург: Изд-во Н-Л Litres, 2014. – 1878 с.
3. Исосерологическая несовместимость крови матери и плода / О.Е. Баряева // ГБОУ ВПО ИГМУ Министрства здравоохранения России. – Иркутск: ИГМУ, 2012. – 25 с.
4. Mollison P.L. Blood Transfusion in Clinical Medicine / Mollison P.L., Engelfriet C.P., Contreras M. – Chichester, UK (10 edn). – 1997. – 318 p.
5. World Health Organization. Prevention of Ph-sensitization. Technical Report Series. – 1971. – 468 p.
6. Urbaniak S.J. Rh D haemolytic disease of the fetus and the newborn / S.J. Urbaniak, M.A. Greiss // Blood Reviews. – 2000. – № 14. – P. 44–61.
7. Huchet J. Ante-partum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in rhesus-negative women. Parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells. Results of a multicentre study carried out in the Paris region / J. Huchet [et al.] // Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction. – 1987. – Is.6. – P. 101–111.
8. MacKenzie I.Z. The Kinetics of routine antenatal prophylactic intramuscular injections of polyclonal anti-D immunoglobulin / I.Z. MacKenzie [et al.] // British Journal of Obstetrics and Gynaecology // 2006. – Is.113. – P. 97–101.
9. The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. URL / Royal College of Obstetrics and Gynaecologists (RCOG Green Top Guideline 22, revised March, 2011). <http://www.rcog.org.uk/files/rcogcorp/GTG22AntiD.pdf> (Accessed 3/12/2013).
10. Qureshi H. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn / H. Qureshi [et al.] // Transfusion Medicine. – 2014. – 24. – P. 8–20.
11. Guidelines for the use of Rh(D) Immunoglobulin (Anti-D) in obstetrics in Australia / The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. – November, 2015. – 11 p.
12. Markham K.B. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple antibodies / K.B. Markham [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Is. 213, 68. – P. 1–5.
13. Маркелова А.Н Оптимизация ведения беременных женщин с резус-отрицательной кровью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 14.01.01 // Акушерство и гинекология. – Самара, 2013. – 23 с.
14. Zhou L. Noninvasive prenatal RHD genotyping by real-time polymerase chain reaction using plasma from D-negative pregnant women / L. Zhou [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – V. 193, Issue 6. – P. 1966–1971.
15. Pilgrim H. Routine antenatal anti-D prophylaxis for Rh D negative women: a systematic review and economic evaluation / H. Pilgrim, M. Lloyd-Jones, A. Rees // Health Technology Assessment. – 2009. – Vol. 13. – P. 1–126.
16. Croen L.A. Maternal Rh D status, anti-D immune globulin exposure during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders / L.A. Croen [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 199. – P. 234.e1–e6.

Статья поступила в редакцию 20.03.2016



**ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ****(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)****1. Скільки пар формують резус-антигени?**

- Дві пари: Dd і Ee
- Три пари: Dd, Cc, Ee
- Чотири пари: Aa, Dd, Cc, Ee.

**2. Резус-сенсibiliзація можлива при вагітності, що на-стала у подружньої пари:**

- В якій мати має резус-негативну, а батько резус-позитивну кров
- В якій мати має резус-позитивну, а батько резус-негативну кров.

**3. Кров батька може бути резус-позитивною:**

- За гомозиготності за резус-фактором
- За гетерозиготності за резус-фактором.

**4. За гомозиготності батька за резус-фактором:**

- У 50% його дітей буде резус-позитивна кров
- У всіх його дітей буде резус-позитивна кров.

**5. Найбільш часто резус-негативна приналежність крові зустрічається:**

- У африканців
- У європейців, що живуть на півночі
- В іспанських басків.

**6. Еритроцити плода проходять через плаценту у II триместрі:**

- У 3% жінок
- У 15% жінок
- У 45% жінок.

**7. Обсяг фетальної крові в кровообігу матері зростає:**

- Зі збільшенням терміну вагітності
- Зі зменшенням обсягу амніотичної рідини
- Під впливом факторів навколишнього середовища.

**8. Первинною відповіддю матері на попадання в кровообіг резус-АГ є продукція:**

- IgM
- IgG
- IgE.

**9. Антирезус-Ig вводять:**

- По 500 IU внутрішньом'язово однократно
- По 1500 IU внутрішньом'язово однократно
- Можливі обидва варіанти відповіді залежно від клінічної ситуації.

**10. Первинна профілактика гемолітичної хвороби плода і новонародженого включає:**

- Збереження першої вагітності у жінок з D-негативною кров'ю
- Специфічну імунопрофілактику у жінок з резус-негативною кров'ю без явищ сенсibiliзації шляхом введення антирезус-Ig людини
- Застосування еферентних методів (плазмаферез, гемосорбція).

**11. Ефект антирезус-IG зумовлений:**

- Механізмом активації імунної відповіді за рахунок зв'язування АГ, присутніх в організмі матері
- Механізмом гальмування імунної відповіді за рахунок зв'язування АГ, присутніх в організмі матері.

**12. Лікування ізосерологічної несумісності крові матері і плода за резус-фактором:**

- Проводять
- Не проводять.

**13. Сучасна терапія гемолітичної хвороби плода складається з:**

- Неспецифічної десенсibiliзуючої терапії
- Трансплантації клаптя шкіри чоловіка
- Внутрішньосудинної гемотрансфузії плода.

**14. Чи вважається медикаментозний аборт «подією ризику» сенсibiliзації для резус-негативної жінки?**

- Так
- Ні.

**15. Чи є «подією ризику» сенсibiliзації для резус-негативної жінки проведення амніоцентезу при підозрі на хромосомну патологію плода?**

- Так
- Ні.

**Журнал сертифіцирован для проведення непрерывного профессионального последипломного обучения врачей**

Ответы на вопросы следует присылать в редакцию по почте или на электронный адрес.

Эл. адрес: [alexandra@zdr.kiev.ua](mailto:alexandra@zdr.kiev.ua)

Почтовый адрес: 03039, г. Киев, а/я 36.

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты

Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

# Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок – вимушених переселенок

С.І. Жук, О.Д. Щуревська

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

*«Народження дитини під час війни є випробуванням жіночого характеру за аналогією, як бій є випробуванням для чоловіка».*  
Angela Devis [14]

У статті наведено дані щодо особливостей перебігу вагітності і пологів у жінок – вимушених переселенок. Описані основні фактори ризику акушерської патології у даної групи вагітних. Наведена роль хронічного стресу у виникненні патології матері і плода. Акцентовано увагу на необхідності розроблення і проведення профілактичних заходів, психологічної підтримки і корекції у таких пацієнток.

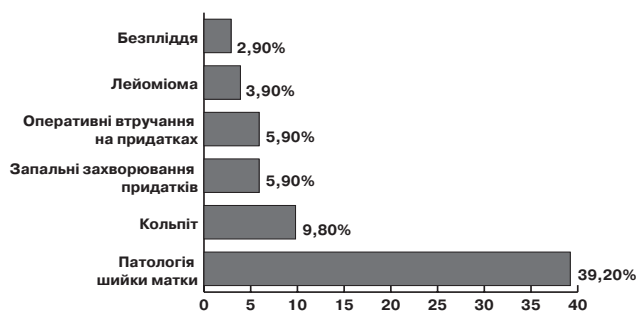
**Ключові слова:** вагітність, пологи, ускладнення, жінки-переселенки.

Останні 2 роки історії нашої країни перенасичені драматичними подіями, зокрема анексією АР Крим і початком антитерористичної операції на Донбасі і в Луганській області. У зв'язку з цим спостерігаються багато негативних змін не тільки в соціально-економічних показниках всієї держави, а й медико-демографічних, зокрема: зменшення чисельності населення, велика кількість загиблих і поранених, зростання кількості осіб, які змушені через ці події залишити свої домівки і стати біженцями, та інше [9].

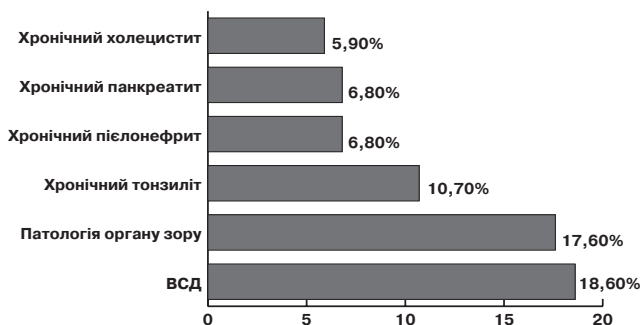
Відповідно до даних Міністерства соціальної політики України станом на 1 лютого 2016 року офіційно взято на облік 1 704 937 переселенців, або 1 346 276 сімей з Донбасу і АР Крим, проте справжні цифри можуть відрізнятися і бути значно вищими, при цьому основну частину серед них складають жінки і діти. Зміна місця проживання, погіршення матеріального становища, необлаштованість життя, серйозні психологічні травми, недоступність (або погіршення) медичного забезпечення ведуть не тільки до погіршення якості їхнього життя, а й серйозних порушень у стані здоров'я.

Найбільш вразливою частиною населення, яка опиняється під дією цих чинників, є вагітні, оскільки віддалених наслідків щодо них і їхнього потомства на сьогодні просто не можна спрогнозувати. Тому вони потребують обов'язкового контролю дослідження задля оцінювання ситуації в цілому, покращення якості медичного обслуговування, виявлення факторів ризику розвитку акушерської і перинатальної патології, розроблення профілактичних і лікувальних заходів і, за необхідності, впровадження нових форм роботи з ними.

З цієї метою було проведено ретроспективне дослідження особливостей перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у 102 жінок-переселенок, які знаходились під спостереженням в жіночій консультації і були розроджені в Київському міському пологовому будинку № 2 протягом 2014–2015 рр. З



Мал. 1. Гінекологічний анамнез обстежуваних жінок – вимушених переселенок



Мал. 2. Екстрагенітальна патологія обстежених жінок – вимушених переселенок

них – 57 (55,88%) вагітних були з Донецької області, 38 (37,25%) – з Луганської області і 7 (6,86%) – з АР Крим.

Усі жінки перебували на обліку в жіночій консультації, проте в кожному четвертому випадку (26 жінок – 25,5%) була пізня явка, що пов'язано як зі зниженням медичної активності цієї категорії пацієнтів, гіршою доступністю чи недоступністю медичної допомоги через міграцію, так і, можливо, відсутністю інформації щодо наявних лікувально-профілактичних закладів, до яких потрібно звертатися.

Серйозним стресором для даних жінок стала втрата роботи і погіршення матеріального становища, позаяк майже всі ці вагітні стали безробітними, хоча до 2014–2015 рр. працювали більше половини з них – 54 (52,9%) жінки, а домогосподарками були 47 (46,07%) жінок і лише 1 (0,9%) жінка навчалася (студентка).

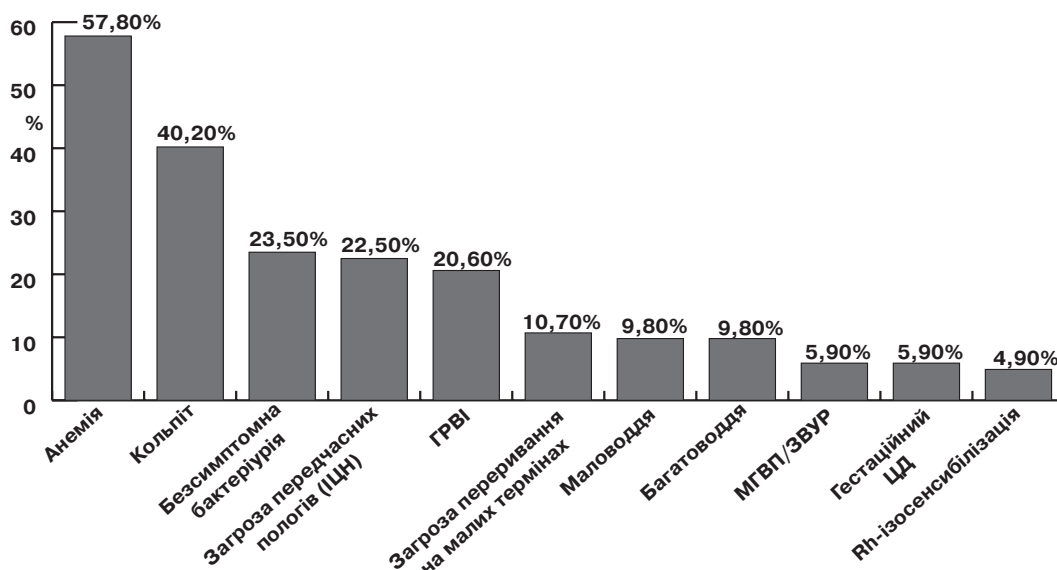
Додатковим негативним психотравматичним фактором для даної категорії жінок, який також впливає на перебіг вагітності і пологів (поряд з погіршенням матеріального ста-

Таблиця 1

Паритет обстежуваних жінок – вимушених переселенок

Першовагітні, n (%)	Повторновагітні, n (%)	
	Першородиллі	Повторнородиллі
51 (50)	17 (16,6)	34 (33,3)





Мал. 3. Структура ускладнень вагітності у досліджуваних жінок – вимушених переселенок (за даними ретроспективного аналізу)

новища, необлаштованістю побуту, значним рівнем психологічних проблем), є відсутність близької людини протягом вагітності і пологів, адже кожна десята з них була самотньою. Оскільки загальна частота партнерських пологів в КМПБ № 2 становить більше 85%, а дані жінки народжували з партнером лише в кожному другому випадку (52,9%), можна зробити висновок, що навіть серед тих жінок, які перебували в зареєстрованому шлюбі, частина з них були «відносно одинокі» і також потребували відповідної підтримки (допомоги).

Незважаючи на те що на сьогодні немає єдиної думки в акушерській практиці щодо доцільності періодизації репродуктивного віку, ми все ж звернули увагу на те, що основна частина жінок (66,6%) належала до так званих зрілих першороділей (середній вік склав 28,28±4,35 року). Це теж є фактором ризику ускладненого перебігу вагітності і пологів, оскільки для даної категорії пацієнток притаманні певні соціально-психологічні проблеми, характерний ускладнений репродуктивний анамнез і певний «багаж» соматичної і гінекологічної патології.

Структура гінекологічної патології у жінок-переселенок наведена на мал. 1 і відповідає загальнопопуляційній. Проте відзначено зростання частоти невиношування вагітності протягом попереднього року (2014 р. – початок збройного конфлікту в зоні АТО) – у 9 (8,8%) жінок перша вагітність перервалася на малому терміні (у 8 з них – мимовільні викидні, у 1 – позаматкова вагітність), що пов'язано з цілком об'єктивними причинами і відповідає даним літератури. Зокрема M.R. Araneta і співавтори (2004) при порівнянні результатів вагітностей, які наступали протягом військових дій і післявоєнного періоду, також констатують зростання частоти спонтанних абортів і ектопічних вагітностей [13].

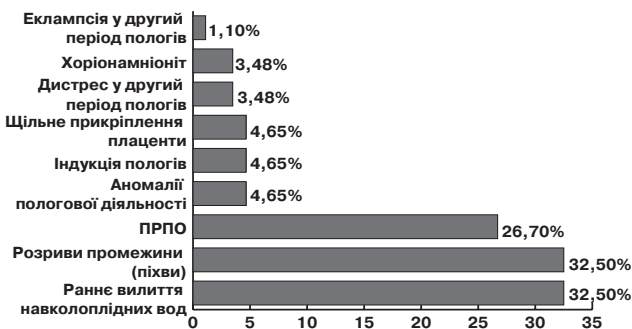
У структурі екстрагенітальної патології (мал. 2) чільне місце посідає вегетосудинна дистонія (18,6%), що в психіатричній практиці описується як «маска» психічної патології, і представлена переважно стертими атиповими афективними симптомокомплексами, частіше депресивного характеру, рідше – маніакального, а також невротичними і особистісними розладами. Це є результатом дисфункції надсегментарного відділу вегетативної нервової системи внаслідок хронічного стресу (переживання за стан плода, вагітність, матеріально-побутові, сімейні негаразди і таке ін.). Дана патологія може спричинювати ускладнення гестаційного процесу і пологів, а також в подальшому негативно впливати на психічний розвиток дитини [2, 6].

Іншою серйозною проблемою у цих вагітних стала наявність непролікованих вогнищ хронічної інфекції (хронічний тонзиліт – 10,6%, хронічний пієлонефрит – 6,8%), що надалі закономірно реалізувалось у високій частоті інфекційних ускладнень протягом гестації і пологів (мал. 3, 4).

Численні проспективні дослідження свідчать, що у жінок, які перенесли серйозний стрес, перебіг вагітності асоціюється зі зростанням числа негативних ускладнень для матері і новонародженого, зокрема: зменшенням тривалості вагітності і зростанням частоти передчасних пологів, підвищенням ризику хромосомно нормальних спонтанних абортів на малих термінах, низькою оцінкою новонароджених за шкалою Апгар, низькою масою тіла при народженні, меншою окружністю голови, нейроендокринною дисрегуляцією, підвищенням ризику метаболічних і психіатричних розладів у потомства [2, 12, 15–17].

Серед обстежених жінок неускладнений перебіг вагітності спостерігався лише у 8 жінок (7,8%). Решта мали поєднані ускладнення вагітності (див. мал. 3), серед яких 57,8% становила анемія (легкого – 47,0% і середнього – 10,8% ступенів) внаслідок неповноцінного (дефіцитного) і незбалансованого харчування. Анемія в даному випадку виступає маркером соціального неблагополуччя, адже ця патологія добре піддається профілактичним і корекційним заходам.

Висока частота загрози переривання вагітності на ранніх і пізніх термінах (майже у кожній 4-ї жінки) відповідає наве-



Мал. 4. Структура ускладнень під час пологів у жінок – вимушених переселенок

Маса тіла новонароджених дітей в обстежених жінок-переселенок

Показник	Маса тіла новонароджених, г				
	≤2500	2501-3000	3001-3500	3501-4000	>4000
Абс. число	4	24	32	29	13
%	3,92	23,52	31,37	28,43	12,74

деним вище літературним даним [12, 15–17]. На сьогоднішній день їхній патогенез пояснюють зливом адаптаційно-компенсаторних механізмів гомеостазу, що розвивається внаслідок дії різноманітних, у тому числі психогенних, стресових факторів, які супроводжують практично всю вагітність жінок-переселенок, в результаті чого активується симпатоадреналова система, підвищується продукція катехоламінів, посилюються маткові скорочення і розвивається відповідна клінічна картина [6].

Кожна 5-а жінка (20,6%) протягом вагітності перенесла ГРВІ. Значна питома вага запальних захворювань (кольпіт, безсимптомна бактеріурія) є результатом відсутності предгравідарної підготовки і контрольованої санації протягом гестації, що надалі реалізувалося у високій частоті інфекційних ускладнень пологів у даній категорії жінок (див. мал. 4).

Вагітність у всіх обстежених жінок-переселенок закінчилась терміновими пологоми, з них 76,5% пологів фізіологічні і 23,5% – патологічні.

Операції кесарева розтину (15,7%) виконували за наступними показаннями: сідничне передлежання, великий плід – 5 випадків, дистрес плода – 4, рубець на матці, відмова від спроби вагінальних пологів – 3, клінічно вузький таз – 2 (під час однієї з операцій – гіпотонічна кровотеча, перев'язка судин матки), фіброміома, що перешкоджає народженню плода, – 1. Тобто практично в половині випадків показаннями до операції стала макросомія плода.

Серед пологів, які відбулися природним шляхом – пологів, 87,2% були ускладненими. Основними ускладненнями стали: у 59,4% випадків – несвоєчасне вилиття навколоплідних вод (раннє вилиття – 32,5% і ПРПО – 26,4%) і у 32,5% – травми пологових шляхів.

Вище було виділено і описано акушерські і соціальні фактори ризику у жінок-переселенок, які надалі вплинули на особливості розродження. Проте головну роль слід віддати все таки психологічним чинникам (хронічний стрес) і нелікованим інфекційно-запальним процесам сечостатевого тракту.

Серед усіх пологів за рік єдиний випадок досить рідкісного ускладнення на тлі атипичного перебігу гестозу – напад еклампсії у другий період пологів, дистрес плода – відбувся саме у жінки-переселенки з Луганської області, у результаті чого пологи були завершені шляхом накладання акушерських щипців. Породілля і новонароджений живі.

Антропометричні дані новонароджених у жінок-переселенок є «віддзеркаленням» перебігу гестаційного процесу, маркером перенесеного хронічного стресу і одним із факторів, що визначають варіант розродження [8].

Основним чинником, який визначає масу тіла плода при народженні, є його внутрішньоутробне живлення. Недостатнє харчування матерів протягом вагітності, про що опосередковано свідчить значна частота анемії, веде до того, що в першу чергу нутрієнти отримує ЦНС плода, а решта тканин (печінки, нирок, підшлункової залози, скелетних м'язів) зазнають відповідної перебудови, яка надалі реалізується патологією в дорослому віці [4, 6, 10].

Численні дослідження впливу внутрішньоутробного періоду на розвиток людини, формування особистості, емоційне і фізичне здоров'я дали поштовх для розвитку нового напрямку науки під назвою «fetal programming» – *програмування плода*, в якому йдеться про те, що віддалені

наслідки впливу тих чи інших факторів під час вагітності можуть проявитись через десятиріччя після народження, і їхній ефект буде настільки сильний, що його неможливо спрогнозувати. Британський вчений Д. Баркер результатами своїх епідеміологічних досліджень довів, що у випадках, коли маса тіла новонародженого нижча за 3000 г, в майбутньому значно зростає ризик таких хвороб, як цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (інсулінорезистентний), ожиріння, артеріальна гіпертензія, а також ризик смерті від інфарктів та інсультів [11].

Середня маса тіла новонароджених у жінок-переселенок – 3419±499,5 г, проте, як видно з табл. 2, 27,44% дітей мали масу тіла менше 3000 г (менше 2500 г – 3,92% дітей), що робить їх групою ризику виникнення наведеної вище патології.

Іншою серйозною проблемою є народження дітей з великою масою тіла. Причинами макросомії у плода зазвичай є ожиріння у матері, її надмірне харчування, гестаційний ЦД [4]. Під час аналізу історій пологів і обмінних карт жінок-переселенок не зареєстровано жодного випадку гестаційного ЦД (нормальні показники глюкозотолерантного тесту). Під час оцінювання антропометричних даних вагітних було виявлено, що у жодної жінки-переселенки, яка народила дитину з макросомією, не було ожиріння (ІМТ>30), практично всі вони мали нормальну масу тіла на початок вагітності, лише у 3 був незначний надлишок маси тіла (ІМТ у межах 25–29,9).

Проте незбалансований характер харчування вагітної протягом вагітності може зумовлювати підвищення рівня глюкози і інсуліну плода. Це спричинює зростання рівня лептину і його секреції адипоцитами, внаслідок чого підвищується рівень глюкози, інсуліну, лептину і модулюється метаболічна відповідь нейронів гіпоталамуса з розвитком макросомії плода і новонародженого, що програмує ріст ІМТ у потомства [4, 6, 17]. Програмувальний вплив на ІМТ дитини має надмірне збільшення маси тіла у здорових жінок з нормальним ІМТ, що було відзначено у жінок-переселенок (середнє збільшення маси тіла склало в даній групі 16,68±6,4 кг).

Іншим фактором, який також має суттєве значення у розвитку макросомії плода, є хронічний стрес матерів протягом вагітності. Адже гормони стресу зумовлюють гіперглікемію, натомість пригнічуючи секрецію інсуліну, що підвищує резистентність організму, особливо в критичних ситуаціях. При хронічних стресах надмірна патологічна стимуляція може спричинювати зрив адаптації, метаболічні розлади і, як наслідок, підвищення ІМТ, як у вагітної, так і у плода [10].

У літературі описується так званий феномен військових років – під час і після тривалих війн значно зростає народжуваність хлопчиків. Зокрема, наводяться дані демографічної статистики європейських країн, що воювали у Першій світовій війні, згідно з якою народжувалося на 1–2,5% більше хлопчиків, ніж у мирні роки. Максимальний приріст спостерігався в Німеччині, де співвідношення новонароджених зросло до 108,5. Те саме явище описано в роки Другої світової війни. У Великій Британії і Франції до 1943 року це співвідношення теж зросло на 1,5–2% порівняно з мирними роками [3].

Проте у даному дослідженні не було виявлено такої закономірності – гендерне співвідношення становило 1:1.

Обвиття пуповиною (ОП) є тим фактором, на який не звертають уваги при сприятливому завершенні пологів, не завжди реєструють в медичній документації, а при несприят-

ливому результаті, навпаки, переоцінюють, вважаючи основною, якщо не єдиною причиною несприятливого закінчення пологів. Згідно з даних різних авторів, наявність ОП у 7,7-21,4% випадків є причиною асфіксії новонародженого, а в 0,6-1,7% – мертвородження (1).

Частота однократного ОП у новонароджених, за даними літератури, становить 20-38%, двократного – 2%, трикратного – 0,2%.

Відповідно до обробленої документації ОП новонароджених у жінок-переселенок фіксували лише в історіях пологів, які проводились через природні пологові шляхи (86 випадків), при цьому задокументовано 49 (56,98%) випадків ОП, з них у 38 (44,2%) випадках – однократне, у 9 (10,5%) випадках – двократне, у 2 (2,3%) випадках – трикратне, що значно перевищує літературні дані. Серед загальноновизнаних факторів ризику виникнення ОП [8] у даної категорії пацієнтів були виділені наступні: хронічний стрес матері протягом вагітності, перші пологи, багатоводдя, маловоддя, великий відсоток дітей з низькою масою тіла.

Рівень захворюваності новонароджених був досить високий – 18,6% (за рахунок пологового травматизму, внут-

рішньоутробного інфікування, кон'югаційної жовтяниці і наслідків гіпоксично-ішемічного пошкодження ЦНС), що продовжує вже запущене хибне коло: хвора жінка-хворий плід-хворий новонароджений-хвора дитина-хворий підліток-хворі батьки.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, можна констатувати, що вагітні жінки – вимушені переселенки належать до групи високого ризику акушерських ускладнень, які виникають на тлі хронічного психологічного стресу, погіршення життєзабезпечення і відсутності контролю за станом їхнього здоров'я. Це, у свою чергу, веде до зростання захворюваності немовлят, що має негативні віддалені наслідки.

У зв'язку з цим постає нагальна необхідність розроблення і запровадження особливих форм роботи з такими пацієнтками, яка буде включати: створення загальної бази даних жінок-переселенок і їхніх дітей, психологічний і медичний моніторинг стану їхнього здоров'я, проведення необхідних профілактичних і лікувальних заходів за потребою, інформаційна підтримка і таке ін.

## Особенности течения беременности и родов у женщин – вынужденных переселенок С.И. Жук, О.Д. Щуревская

В статье приведены данные об особенностях течения беременности и родов у женщин – вынужденных переселенок. Описаны основные факторы риска акушерской патологии у данной группы беременных. Показана роль хронического стресса в возникновении патологии матери и плода. Акцентировано внимание на необходимости разработки и проведения профилактических мероприятий, психологической поддержки и коррекции у таких пациенток.

**Ключевые слова:** беременность, роды, осложнения, женщины-переселенки.

## The course of pregnancy and childbirth in women – forced migrants Shupik S.I. Zhuk, O.D. Shchurevska

The article presents data retrospective study of pregnancy and childbirth in women – forced migrant. The basic obstetric risk factors for disease in this group of pregnant women described. The role of chronic stress in causing the pathology of the mother and fetus showed. The attention to the need for the development and implementation of preventive measures, psychological support and correction proved.

**Key words:** pregnancy, childbirth, complications, women-migrants.

## Сведения об авторах

**Жук Светлана Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

**Щуревская Оксана Дмитриевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: oxanalikar@mail.ru

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акушерство та гінекологія: національне керівництво: у 4 т. / В.М. Запорожан, В.К. Чайка, Л.Б. Маркін [та ін.]; за ред. В.М. Запорожана. – К.: Медицина, 2013. – Т. 1: Акушерство: національний підручник. – 2013. – 1031 с.
2. Брехман Г.И., Яхав Р., Гонопольский М.Х. Пренатальный стресс как фактор биоплярного аффективного расстройства // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 23–29.
3. Геодакян В. Мальчик или девочка. Соотношение полов – величина, регулируемая природой // Наука и жизнь. – 1965. – № 1. – С. 55–58.
4. Гржибовский А.М., Бигрен Л.О., Теддер Ю.Р. Внутриутробное программирование хронических заболеваний взрослых // Экология человека. – 2003. – № 5. – С. 14–25.
5. Ласая Е.В. Невротические и соматоформные расстройства у беременных // Медицинские новости. – 2003. – № 5. – С. 3–7.
6. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальный период // Современная педиатрия. – 2013. – № 1. – С. 96–101.
7. Патология пуповины/ Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 96 с.
8. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.
9. Стрес і хвороби системи кровообігу. Посібник / Під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2015. – 354 с.
10. Фізіологія, біохімія і психологія стресу/ Барабой В.А., Резніков О.Г. Монографія. – К.: Інтерсервіс, 2013. – С.314.
11. Barker D. The origins of the developmental origins theory // J Intern Med. – 2007. – Vol. 261. – P. 412–417.
12. Cooke RW, Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years // Arch Dis Child. – 2003. – № 6, vol. 88. – P. 482–487.
13. Conception and pregnancy during the Persian Gulf War: The risk to women veterans / Araneta M.R, Kamens D.R, Zau A.Z. та ін. // Annals of epidemiology. – 2004. – P. 412–417.
14. Davis A. Wartime women giving birth: Narratives of pregnancy and childbirth, Britain c. 1939–1960 / Angela Davis // Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences. – 2014. – № 47. – P. 257–266.
15. Dejin-Karlsson E. Psychosocial factors, lifestyle, and fetal growth: The added value of both pre- and post-natal assessments // European Journal of Public Health. – 2003. – Vol. 13. – P. 210–217.
16. Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: results from a large multi-ethnic community-based birth cohort / Loomans E.M, Van Dijk, Aimée E, Vrijkotte, Tanja G.M та ін. // European Journal of Public Health. – 2013. – № 23. – P. 485.
17. Vieten C., Astin J. Effects of a mindfulness-based intervention during pregnancy on prenatal stress and mood: Results of a pilot study // Arch Womens Ment Health, 2008. – № 11. – P. 67–74.

Статья поступила в редакцию 03.03.2016



# Оптимизация тактики ведения беременности с целью профилактики преждевременных родов

Ю.А. Дубоссарская, В.В. Лебедюк

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

*«Где нам найти таких идей,  
спассти спешащих в этот мир детей».*

Проблема преждевременных родов (ПР) – одна из актуальнейших в практическом акушерстве, так как именно они определяют уровень перинатальной смертности и заболеваемости. На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной смертности и 65–75% детской смертности. Мертворождаемость при преждевременных родах в 8–13 раз выше, чем при своевременных родах. **Цель исследования:** снижение частоты ПР за счет оптимизации тактики ведения беременных с высоким риском развития у беременных бактериального вагиноза (БВ) и применения разработанного комплекса лечебно-диагностических мероприятий с применением симбиотика Бифитен.

**Материалы и методы.** Для выполнения поставленной цели обследованы 60 беременных с подтвержденным БВ, которые вошли в группу риска развития преждевременных родов. Основная группа состояла из 30 беременных с БВ, у которых с профилактической целью применяли симбиотик Бифитен; в контрольную группу вошли 30 беременных с БВ, у которых профилактических мер не проводили. Подтверждение диагноза БВ у обследованных беременных осуществляли с I триместра: рН-метрия влагалищного содержимого 2 раза в неделю и тест Флороценоз влагалища. У пациенток основной группы проводили два курса лечения: 1-й курс в сроки беременности 12–14 и 2-й курс – 18–20 нед по следующей схеме: Бифитен по 1 капсуле 1 раз в сутки во время еды в течение 10 дней. Эффективность определяли в динамике лечения под контролем динамической рН-метрии влагалищного содержимого. Контрольное исследование теста Флороценоз влагалища проводили спустя 15 и 30 дней после окончания лечения.

**Результаты.** Проведенные нами исследования установили, что у беременных с БВ величина рН влагалища колебалась в широких пределах – от 4,6 до 7,5, но в среднем равнялась  $6,19 \pm 0,07$ . После 1-го курса лечения БВ отмечалась тенденция к снижению рН влагалища до  $4,9 \pm 0,032$ , но поскольку параметры не соответствовали норме, обоснованным явилось проведение 2-го курса лечения.

После окончания лечения имелись достоверные колебания рН влагалища в пределах нормы –  $4,0–4,4$ , что соответствовало среднему показателю –  $4,2 \pm 0,01$ . Эффективность проведенного лечения была подтверждена контрольным исследованием кислотности влагалища в 28 и 32 нед беременности, которая соответствовала  $4,4 \pm 0,07$  и  $4,3 \pm 0,09$ .

**Заключение.** Таким образом, оптимизация тактики ведения беременных с высоким риском развития БВ и применение разработанного комплекса лечебно-диагностических мероприятий с применением симбиотика Бифитен позволило снизить частоту преждевременных родов на 43%, по сравнению с контрольной группой, где такое лечение не применялось.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, бактериальный вагиноз, рН-метрия, тест Флороценоз влагалища, профилактика, Бифитен.

Проблема преждевременных родов (ПР) занимает одно из первых мест в практическом акушерстве, так как именно они определяют уровень перинатальной смертности и заболеваемости. На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной смертности и 65–75% детской смертности. Мертворождаемость при преждевременных родах в 8–13 раз выше, чем при своевременных родах. Дети, рожденные с массой тела менее 1500 г, в 200 раз чаще умирают новорожденными и, если выживают, в 10 раз чаще имеют неврологические и соматические осложнения, чем дети, рожденные с массой тела более 2500 г [3, 11].

Частота ПР практически не изменилась за последние 50 лет, несмотря на прогресс в оказании медицинской помощи. Выживаемость детей, рожденных ранее срока, значительно возросла благодаря появлению интенсивной неонатальной помощи. Роды, последовавшие за ранним началом родовой деятельности, могут развиваться вследствие различных осложнений, таких, как клиническая или субклиническая инфекция околоплодных вод, плодных оболочек и плаценты или отслойки плаценты [12].

У беременных женщин вследствие восходящей инфекции возможно инфицирование плодных оболочек и околоплодных вод, следствием чего могут быть самопроизвольные аборт и ПР. Плод может инфицироваться как антенатально, так и интранатально. При наличии осложнений беременности в анамнезе (преждевременный разрыв плодных оболочек, рождение плода с низкой массой тела, мертворождение, эндометриты, ПР, недоношенность) целесообразно проводить исследование в сроки 12–16 нед с целью диагностики бактериального вагиноза.

Бактериальный вагиноз (БВ) – это дисбаланс нормальной флоры влагалища с чрезмерным ростом анаэробных бактерий на фоне недостатка нормальной лактобациллярной флоры. БВ во время беременности ассоциировался с неблагоприятными перинатальными исходами и в особенности – с ПР. Выявление и лечение БВ может снизить риск ПР и их неблагоприятные последствия [12].

БВ диагностируется у 23% беременных женщин. Это вызывает тревогу, так как определенные проблемы, возникающие при беременности, более распространены среди женщин с БВ по сравнению со здоровыми. Заболевание может привести к выкидышу, ПР (до 37 полных недель беременности) и инфекциям органов таза после родов.

Клинические критерии БВ определяются наличием, по крайней мере, трех из следующих симптомов или признаков:

- наличие гомогенных, белых, адгезированных на стенках влагалища выделений при отсутствии признаков воспаления;
- наличие ключевых клеток при микроскопическом исследовании;
- рН влагалищной жидкости  $> 4,5$ ;
- наличие «рыбного» запаха влагалищных выделений до или после добавления 10% раствора КОН.

У беременных группы высокого риска необходимо проводить динамический контроль за состоянием биоценоза влагалища с помощью современных рН-тестов, что позволяет своевременно осуществить санацию, так как наличие ин-

фекции в половом тракте исключает возможность пролонгирования беременности [1].

Микроэкологические исследования позволяют с новых позиций переосмыслить роль условно-патогенной флоры в патологии, в частности, определить инфекционный, но не воспалительный генез ряда патологических состояний и понять необходимость проведения интегральной оценки состояния микроценоза влагалища как диагностической процедуры, результаты которой следует учитывать при выборе рациональных мер профилактики и/или лечения. Диагностика оппортунистических вагинальных инфекций (вызванных условно-патогенной микрофлорой) принципиально отличается от заболеваний, вызванных абсолютными патогенами, тем, что само по себе выделение (индикация) микроорганизмов из патологического материала не является доказательством их этиологической роли, так как те же микроорганизмы колонизируют влагалище в норме. Только количественные микробиологические исследования, определяющие соотношение отдельных видов в микроценозе, могут в отношении полной мере характеризовать состояние микроценоза влагалища и степень его нарушения.

Методы на основе ПЦР в силу своей высокой чувствительности и специфичности к выявлению ДНК- или РНК-возбудителя должны стать неотъемлемой составляющей процесса диагностики и контроля эффективности лечения БВ, но, к сожалению, их возможности остаются недооцененными специалистами как клинического, так и диагностического профиля.

На сегодняшний день помимо общеизвестных маркеров анаэробного БВ (снижение количества лактофлоры и увеличение концентрации *Gardnerella vaginalis*) большое внимание уделяется другим анаэробным бактериям, ассоциированным с БВ, в частности *Atopobium vaginae* (грамположительная анаэробная палочка семейства *Corinobacteriaceae*). С микроорганизмом связана резистентность к антибиотикам (в частности к метронидазолу), наиболее часто применяемым при лечении БВ, а также высокая частота рецидивов заболевания после проведенной терапии.

**Флороценоз** – это диагностический тест нового поколения для выявления урогенитального инфицирования женщины, который отличается обоснованностью, информативностью и адекватностью назначения. Он позволяет установить точный диагноз, включает набор основных микроорганизмов, нарушающих биоценоз (флору) влагалища, помогает выбрать специфику лечения. Одним из направлений исследования является определение БВ.

Для достоверной диагностики БВ применяется тест Флороценоз влагалища (ДНК *Gardnerella vaginalis*/*Atopobium vaginae*/), преимущества которого позволяют:

- выявить труднокультивируемые анаэробные микроорганизмы (*Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*) – маркеры влагалищного дисбиоза;
- провести комплексную оценку микроорганизмов – маркеров анаэробного дисбиоза (БВ) в количественном формате, определить соотношение между ними и сделать заключение о состоянии влагалищного биотопа;
- за счет определения коэффициента соотношения между лактобактериями (количество ДНК *Lactobacillus* spp.) и общего количества бактерий (количество ДНК *Bacteria*) оценить степень влагалищного дисбиоза;
- провести оценку адекватности взятого материала на преаналитическом этапе (изменение цвета транспортной среды с розового на желтый) и на аналитическом этапе (подсчет количества бактерий в образце);
- подобрать адекватную терапию и провести мониторинг ее эффективности.

Наиболее информативные маркеры БВ – это *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. Определение (количественное!) только этих двух микроорганизмов позволяет диагностировать БВ с чувствительностью 95% и специфичностью

99%. С помощью методов молекулярной диагностики установлено, что *Atopobium vaginae* как вид оказался более специфичным для диагностики БВ, чем *Gardnerella vaginalis* [13,18].

Тест Флороценоз влагалища решает проблему установления диагноза для того, чтобы врач мог адекватно лечить пациентку, а не «лечить анализы», выявляющие некий искусственно выбранный набор микроорганизмов.

Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивали эффективность антенатального скрининга на наличие инфекций нижних половых путей, а также их лечение для уменьшения частоты ПР и связанной с ними заболеваемости, продемонстрировал высокую эффективность подобных скрининговых программ. Так, в группе вмешательства (2058 женщин) проводили скрининг и лечение БВ, трихомониаза и кандидоза (брали анализ влагалищных выделений у всех беременных, даже при отсутствии жалоб и клинических проявлений), в контрольной группе (2097 женщин) скрининг не проводили, обследовали только при наличии жалоб или клинических проявлений. Преждевременные роды до 37 нед наблюдались значительно реже в группе вмешательства (3% против 5% в контрольной группе) с относительным риском (ОР) 0,55 (95% ДИ 0,41–0,75). Частота рождения детей с низкой массой тела (2500 г и меньше) была на 52% ниже в группе вмешательства (ОР 0,48; 95% ДИ 0,34–0,66), а детей с очень низкой массой тела (1500 г и меньше) – на 6% ниже в группе вмешательства, чем в контрольной группе (ОР 0,34; 95% ДИ 0,15–0,75).

Таким образом, существуют доказательства высокого уровня достоверности, что программы скрининга и лечения вагинальных инфекций у всех беременных (даже у бессимптомных носителей) уменьшают частоту ПР и рождения недоношенных детей с низкой массой тела.

У женщин с нарушением влагалищной флоры (БВ) терапия снижала риск ПР до 37 нед беременности (2 исследования, 894 женщины; ОШ по методу Пето 0,51; 95% ДИ 0,32–0,81). Клиндамицин не снижал риск ПР до 37 нед беременности (6 исследований, 2406 женщин; ОШ по методу Пето 0,80; 95% ДИ 0,60–1,05) [12].

Канадские авторы провели исследование, в ходе которого изучали появление плотной бактериальной биопленки, состоящей из лактобацилл в сочетании с другими условно-патогенными микроорганизмами, и влияние метронидазола на биопленки. Исследователи выяснили, что метронидазол способствует образованию отверстий в бактериальной биопленке, но не уничтожает условно-патогенные бактерии, формирующие эту пленку [15]. Сильнодействующие антибиотики (метронидазол, клиндамицин) не действуют на пленки *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, что способствует выживанию большей части патогенной флоры после окончания курса лечения антибиотиками. Устойчивость к антибиотикам биопленки приводит к формированию резистентности всех микроорганизмов, входящих в ее состав [16].

Во время беременности под влиянием гормонов желтого тела слизистая оболочка влагалища утолщается, увеличивается эластичность клеток промежуточного слоя, в них возрастает синтез гликогена, создаются благоприятные условия для жизнедеятельности лактобактерий. По мере прогрессирования беременности снижается численность транзитных микроорганизмов и увеличивается количество лактобацилл. Таким образом, к моменту родов у здоровых беременных женщин снижается уровень микробного обсеменения родовых путей при максимальном доминировании ацидофильной флоры [5, 9].

Анализ литературы показал, что БВ в 2–6 раз увеличивает риск развития таких осложнений беременности, как хориоамнионит, ПР, внутриутробное инфицирование плода, многоводие, несвоевременное излитие околоплодных вод [5, 7, 10, 17]. Патогенетически это объясняется восходящим путем ин-

фицирования и особенностями иммунной реактивности макроорганизма. Восходящее инфицирование половых путей провоцирует воспаление плодных оболочек, при возникновении которого риск развития ПР возрастает в несколько раз.

Прогрессирование восходящей инфекции в ходе беременности, как правило, выражается поэтапным развитием воспалительного процесса по следующей схеме: кольпит – цервицит – децидуит – хориоамнионит – плацентит – фунгикулит – внутриутробное инфицирование плода [4, 8].

Некоторые авторы как фактор риска преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) отдельно выделяют БВ, при котором частота данной патологии повышается в 2–3 раза. Это обусловлено тем, что многие микроорганизмы при БВ вырабатывают различные протеазы, которые разрушают коллаген, составляющий основу соединительной ткани и определяющий эластичность плодных оболочек [2].

Кроме того, в исследованиях О.В. Зайдиной установлено, что повышение рН среды влагалища более чем 4,5, которое отмечается при БВ, само по себе может привести к ПИОВ [2]. Амниотическая жидкость в норме стерильна, поэтому обнаружение любых микроорганизмов является доказательством микробной инвазии. При изучении околоплодных вод у пациенток с БВ чаще всего выявляется *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma*, *Candida albicans*, *E. Coli* и др. [6, 8, 10].

Особое внимание обращает на себя роль восходящей инфекции в инициации преждевременных родов при целых плодных оболочках и отсутствии клинических признаков хориоамнионита, также характерного, в частности, для БВ [14].

Таким образом, исследования последних лет установили, что инфекционные заболевания влагалища нижнего отдела репродуктивного тракта, в том числе и связанные с активацией условно-патогенной флоры, могут привести к развитию хориоамнионита, ПИОВ, ПР, что связано с общими патогенетическими механизмами данных осложнений беременности.

Однако до сих пор остается неясным, почему все-таки в одном случае развивается хориоамнионит, в другом – преждевременное излитие околоплодных вод, а в третьем – процесс начинается со спонтанного развития регулярной родовой деятельности.

По этой причине, принимая во внимание преобладание условно-патогенных микроорганизмов в этиологии влагалищных инфекций и их определенную роль в развитии ПР, изучение данного заболевания является весьма актуальным, что в дальнейшем позволит значительно улучшить методы прогнозирования, а следовательно, профилактики и лечения данной патологии.

Одной из главных проблем БВ является его лечение. При лечении БВ клиндамицином имеет место резкое угнетение лактобацилл и другой физиологической флоры, что приводит к росту условно-патогенных микроорганизмов и новому рецидиву заболевания. Использование антибиотиков в обычных или даже повышенных дозах оказывается недостаточным или неэффективным, поскольку в биопленку препараты не проникают в концентрации, способной подавить рост микроорганизмов [16].

Все изложенное выше свидетельствует о необходимости поиска более эффективных комплексных препаратов для успешного лечения БВ.

Обостряется необходимость фокусирования внимания на патогенетическом и альтернативном лечении, направленном на восстановление рН и колонизацию штаммами нормальной микрофлоры влагалища. С этой целью мы акцентировали лечение БВ на современном, инновационном препарате: системном симбиотике Бифитен.

Пробиотики – это препараты, содержащие живые микроорганизмы, которые при введении в необходимых количествах благотворно действуют на организм хозяина. Они вытесняют и убивают патогенную флору, а также модулируют иммунные реакции, препятствуя разрыванию воспалительного каскада, приводящего к преждевременному развитию

родовой деятельности и родам. Во время беременности применение системных пробиотиков, восстанавливающих нормальную флору и кислотность влагалища, может быть предпочтительнее других видов профилактики ПР.

Одним из инновационных симбиотиков является Бифитен, в состав которого одновременно с уникальной комбинацией 9 видов микроорганизмов-пробиотиков входит пребиотик олигофруктоза – питательная среда и источник энергии для роста и развития живых бактерий. Живые полезные бактерии, попадаящие в кишечник, через 1–3 ч после приема выходят из анабиоза, заселяют кишечник и начинают проявлять способность к адгезии и противодействовать патогенным бактериям.

Жизнеспособность полезных бактерий в течение длительного пребывания в пищеварительном тракте обеспечивают кишечнорастворимые капсулы, изготовленные по инновационной технологии MURE (Multi Resistant Encapsulation), защищают содержимое капсулы от воздействия низкого уровня рН желудочного сока, разрушительного воздействия пищеварительных ферментов и солей желчных кислот и обеспечивают поступление непосредственно в кишечник живых бактерий, способных адаптироваться и сохранять высокую биологическую активность именно в кишечнике, что подтверждено исследованиями и проверено временем.

Бифитен содержит 4,5 млрд ( $4,5 \times 10^9$  КОЕ) полезных бактерий, сбалансированных по составу, – 9 отборных штаммов живых полезных бактерий, которые считаются безопасными и одобрены Европейским агентством безопасности пищевых продуктов (EFSA): 4 вида лактобацилл (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus helveticus*), 3 вида бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*), лактококк (*Lactococcus lactis*), термофильный стрептококк (*Streptococcus thermophilus*).

**Цель исследования:** снижение частоты преждевременных родов за счет оптимизации тактики ведения беременных с высоким риском развития БВ и применения разработанного комплекса лечебно-диагностических мероприятий с применением симбиотика Бифитен.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели обследованы 60 беременных с подтвержденным БВ, которые вошли в группу риска развития ПР.

Основная группа состояла из 30 беременных с БВ, у которых с профилактической целью применяли симбиотик Бифитен; в контрольную группу вошли 30 беременных с БВ, у которых профилактических мер не проводили.

В основной группе для своевременного выявления БВ проводили обследование беременных с I триместра: рН-метрию влагалищного содержимого 2 раза в неделю; тест Флороценоз влагалища.

рН-метрия влагалищного содержимого выполнялась у всех беременных (самоконтроль) с отметкой в обменной карте с помощью тест-полосок (тест-систем рН-баланс). Процедура тестирования проводилась по следующей методике:

1. Извлекалась тест-полоска из упаковки.
2. Проводился забор образца вагинального секрета при помощи тампона.
3. Наносился образец на тест-полоску.
4. Через 20 с оценивался результат при сравнении с цветной шкалой.

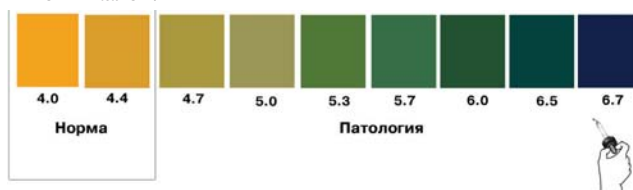




Таблица 1

Показатели теста Флороценоз влагалища

Параметры исследования	Референсные значения
ДНК Gardnerella vaginalis	Меньше ДНК Lactobacterium sp.
ДНК Atopobium vaginae	Меньше ДНК Lactobacterium sp.
ДНК Lactobacterium sp.	Более 10 <sup>6</sup> (не меньше ДНК Bacteria)
ДНК Bacteria (общее количество бактерий)	Более 10 <sup>6</sup> (материал адекватный)
Коэффициент соотношения – порядок снижения лактофлоры к общему количеству бактерий	-2 – дисбиоз (БВ); от -2 до -1 – мезоценоз; от -1 до 1 – нормоценоз
Заключение	<b>Нормоценоз</b> – количество Lactobacterium sp. соответствует количеству Bacteria, Gardnerella/ Atopobium в допустимых пределах. <b>Мезоценоз</b> – количество Lactobacterium sp. несколько ниже количества Bacteria, количество Gardnerella/ Atopobium повышено <b>Дисбиоз (БВ)</b> – количество Lactobacterium sp. значительно снижено, повышено количество Gardnerella/ Atopobium

Таблица 2

Сравнительный анализ результатов рН-метрии влагалища во время лечения

Показатель	Беременные с БВ, n=60	Основная группа, n=30			
		1-й курс лечения		2-й курс лечения	
		13 нед беременности	14 нед беременности	19 нед беременности	20 нед беременности
рН-метрия	6,19±0,06	5,6 ±0,09	4,9±0,032	4,7±0,08	4,2±0,01

Таблица 3

Сравнительный анализ результатов рН-метрии влагалища после лечения в основной группе

Показатель	Основная группа, n=30	
	28 нед беременности	32 нед беременности
рН-метрия	4,4±0,07	4,3±0,09

Таблица 4

Результаты теста Флороценоз влагалища до лечения

Показатели	Беременные с БВ, n=60
ДНК Gardnerella vaginalis	5,8±0,02 ×10 <sup>7</sup>
ДНК Atopobium vaginae	3,2±0,06 ×10 <sup>7</sup>
ДНК Lactobacterium sp.	2,6±0,01 ×10 <sup>4</sup>
Коэффициент соотношения лактофлоры к общему количеству бактерий	-2 – у 43 беременных (71,7%); от -2 до -1 – у 17 беременных (28,3%)

При изменении рН >4,5 пациентка обращалась к врачу для дополнительного обследования и соответствующего лечения.

Следующим этапом обследования была идентификация микроорганизмов с помощью теста Флороценоз влагалища (ДНК Gardnerella vaginalis/Atopobium vaginae), возможность выполнения которого предоставила одна из крупнейших лабораторных компаний Восточной Европы «Синэво» по сниженным тарифам.

**Материал для исследования:** соскоб с боковых стенок влагалища, отделяемое заднего свода влагалища.

**Правила взятия биологического материала:** взятие материала производилось цитощеткой или универсальным зондом в одноразовые пробирки типа «Эппендорф» со специальной транспортной средой розового цвета. Зонд или цитощетку тщательно прополаскивали и отжимали о стенки пробирки. В случае адекватного взятия материала транспортная среда должна резко помутнеть, а цвет измениться до желтого (при кислом рН отделяемого). Если цвет среды не менялся, проводился забор дополнительной порции отделяемого новой цитощеткой (зондом). Рабочую часть цитощетки или зонда обламывали и оставляли в пробирке с транспортной средой.

Анализ теста Флороценоз влагалища проводили по следующим показателям (табл. 1).

При подтверждении наличия БВ беременных относили к группе риска по развитию преждевременных родов и назначали профилактическое лечение. С этой целью у пациенток основной группы (n=30) проводили два курса лечения: в сроки беременности 12-14 нед и второй курс – 18-20 нед. беременности по следующей схеме:

- Бифитен по 1 капсуле 1 раз в сутки во время еды в течение 10 дней.

Эффективность определяли в динамике лечения под контролем динамической рН-метрии влагалищного содержимого.

Контрольное исследование теста Флороценоз влагалища проводили спустя 15 и 30 дней после окончания лечения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Сравнительный анализ результатов рН-метрии влагалища во время и после профилактического лечения приведен в табл. 2, 3.

Проведенные исследования показали, что у беременных с БВ величина рН влагалища колебалась в широких пределах – от 4,6 до 7,5, но в среднем равнялась 6,19±0,07. После 1-го курса лечения БВ отмечалась тенденция к снижению

Результаты теста Флороценоз влагалища после лечения

Показатели	Основная группа, n=30	
	на 15-й день после лечения	на 30-й день после лечения
ДНК <i>Gardnerella vaginalis</i>	6,1±0,03 ×10 <sup>6</sup>	4,1±0,05 ×10 <sup>4</sup>
ДНК <i>Atopobium vaginae</i>	7,2±0,06 ×10 <sup>5</sup>	7,2±0,06 ×10 <sup>3</sup>
ДНК <i>Lactobacterium sp.</i>	3,7±0,06 ×10 <sup>5</sup>	5,4±0,09 ×10 <sup>7</sup>
Коэффициент соотношения лактофлоры к общему количеству бактерий	от -2 до -1 – у 8 беременных (26,7%) от -1 до 1 – у 22 (73,3%)	от -2 до -1 – у 6 беременных (20%) от -1 до 1 – у 24 беременных (80%)

Сравнительный анализ исходов родов, n (%)

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Частота преждевременных родов	7 (23,3)	16 (53,3)
Роды, произошедшие в срок	23 (76,6)	14 (46,7)

pH влагалища до 4,9±0,032, но поскольку параметры не соответствовали норме, обоснованным явилось проведение 2-го курса лечения.

После окончания лечения имелись достоверные колебания pH влагалища в пределах нормы – 4,0–4,4, что соответствовало среднему показателю – 4,2±0,01. Эффективность проведенного лечения была подтверждена контрольным исследованием кислотности влагалища в 28 нед и 32 нед беременности и соответствовала 4,4±0,07 и 4,3±0,09.

Исследование Флороценоз влагалища (ДНК *Gardnerella vaginalis*/*Atopobium vaginae*) полностью подтвердило наличие БВ у беременных, результаты pH-метрии влагалища которых находились в пределах от 4,6 до 7,5, что свидетельствует о высокой диагностической ценности pH-метрии в диагностике вагинальных инфекций.

Анализ теста Флороценоз влагалища (ДНК *Gardnerella vaginalis*/*Atopobium vaginae*) до лечения приведен в табл. 4.

Среди маркеров БВ у беременных (n=60) *Atopobium vaginae* определялся значительно чаще – в 37 (61,7%) случаях, чем *Gardnerella vaginalis* – в 20 (33,3%) случаях, в 3 (5%) случаях *Gardnerella vaginalis* не выявлена, что подтвердило во многих наблюдениях неэффективное антибактериальное лечение. Увеличение концентрации *Atopobium vaginae* (грамположительная анаэробная палочка семейства *Corinobacteriaceae*) связана с резистентностью к антибиотикам (в частности к метронидазолу), наиболее часто применяемым при лечении БВ, а также с высокой частотой рецидивов заболевания после проведенной терапии.

У всех беременных с БВ выявлено значительное снижение числа *Lactobacterium sp.*, которое сочеталось с изменениями коэффициента соотношения лактофлоры к общему количеству бактерий: у 43 (71,7%) беременных подтвержден дисбиоз и у 17 (28,3%) – мезоциноз. Результаты анализа теста Флороценоз влагалища свидетельствуют о необходимости направить лечение данного контингента беременных на колонизацию влагалища штаммами нормальной микрофлоры.

Анализ теста Флороценоз влагалища (ДНК *Gardnerella vaginalis*/*Atopobium vaginae*) после лечения приведен в табл. 5.

Контрольный анализ теста Флороценоз влагалища в основной группе беременных с БВ после лечения показал увеличение *Lactobacterium sp.* с 3,7 \* 10<sup>5</sup> до 5,4 \* 10<sup>7</sup>, а также закономерное снижение количественного состава как *Gardnerella vaginalis* – с 6,1 \* 10<sup>6</sup> до 4,1 \* 10<sup>4</sup>, так и *Atopobium vaginae* – с 7,2 \* 10<sup>5</sup> до 7,2 \* 10<sup>3</sup>. Коэффициент соотношения лактофлоры к общему количеству бактерий составил на 15-й день после лечения следующие величины: от

-2 до -1 (мезоценоз) – у 8 беременных (26,7%) и от -1 до 1 (нормоценоз) у 22 беременных (73,3%); на 30-й день: от -2 до -1 – мезоценоз у 6 беременных (20%) и от -1 до 1 у 24 беременных (80%), что подтвердило эффективность проводимой профилактической терапии.

Таким образом, оптимизация тактики ведения беременных с высоким риском развития БВ и применение разработанного комплекса лечебно-диагностических мероприятий с применением симбиотика Бифитен, позволило снизить частоту преждевременных родов на 43%, по сравнению с контрольной группой, где такое лечение не применялось.

### ВЫВОДЫ

1. Микробиоценоз полового тракта у беременных характеризуется увеличением числа лакто- и бифидобактерий и уменьшением численности других видов микроорганизмов по мере увеличения срока гестации.

2. Нарушения микрофлоры полового тракта могут являться причиной прерывания беременности, преждевременных родов, внутриутробного инфицирования плода и послеродовых осложнений у матери, а также влияют на формирование микрофлоры у новорожденных.

3. pH-метрия является быстрым и высокоэффективным скрининговым тестом определения кислотообразующего или кислотонейтрализующего состояния влагалищной среды.

4. Установление диагноза должно осуществляться с подтверждением выявления и типирования возбудителя молекулярно-генетическими методами (тест Флороценоз влагалища).

5. Терапия БВ зачастую оказывается малоэффективной в связи с высоким распространением фармакоустойчивых штаммов.

6. Проблема лечения и профилактики бактериального вагиноза все чаще заставляет искать возможности восстановления физиологической микрофлоры влагалища путем нормализации кишечного биотопа для достижения адекватного функционирования местного иммунного ответа слизистых оболочек. Предпочтение следует отдавать комбинированным пробиотическим препаратам, содержащим лактобактерии наиболее эффективных штаммов.

7. Рекомендовано проведение профилактики преждевременных родов у беременных с БВ, направленное на восстановление нормального микроценоза и pH влагалища.

8. Рассмотрение генеза преждевременных родов с позиции нарушения микробиоценоза влагалища открывает новые пути к профилактике и патогенетическому лечению данной патологии.

Приймаєш антибіотик – Візьми синбіотик

# БІФІТЕН

9 штамів живих пробіотичних бактерій і пребіотик



Кислотостійка капсула



Підвищена ефективність пробіотику



Приймати по 1 капсулі на добу

**Valartin**  
pharma

Інформація призначена для спеціалістів охорони здоров'я та працівників фармацевтичної галузі. Висновок Державної Санітарної Епідеміологічної Експертизи від 25.12.2014 №05.03.02/77872. Унікальна комбінація 9-ти штамів пробіотичних мікроорганізмів підвищеної ефективності. Склад: 1 капсула містить: основні речовини: ліофілізовані пробіотичні бактерії дев'яти штамів, не менше – 4,50 x 10<sup>8</sup> КУО. Bifidobacterium bidum 2,25 x 10<sup>8</sup> КУО/1,0 мг; Lactobacillus plantarum 2,25 x 10<sup>8</sup> КУО/0,9 мг; Lactobacillus casei 2,25 x 10<sup>8</sup> КУО/4,0 мг; Bifidobacterium breve 4,50 x 10<sup>5</sup> 0мг; Lactococcus lactis 9,00 x 10<sup>8</sup> КУО/4,5 мг; Lactobacillus rhamnosus 4,50 x 10<sup>8</sup> КУО/2,0 мг; Streptococcus thermophilus 4,50 x 10<sup>8</sup> КУО/5,0 мг; Lactobacillus helveticus 9,00 x 10<sup>8</sup> КУО/7,8 мг; Bifidobacterium longum 6,75 x 10<sup>8</sup> КУО/5,0 мг; Пребіотичний компонент: олігофруктоза. Допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, наповнювач: гідроксипропілметилцелюлоза; емульгатори: шелаг, магнію стеарат, кислота альгінова, камедь ріжкового дерева, олія оливова, барвник: титану двоокис, антиоксидант: кислота аскорбінова. **Кислотостійка капсула БІФІТЕНу** виготовлена за інноваційною технологією MURE® (Multi Resistant Encapsulation): захищає вміст капсули від впливу низького рівню рН шлункового соку, руйнівного впливу травних ферментів та солей жовчних кислот; забезпечує надходження безпосередньо в кишечник живих бактерій, здатних адаптуватися та зберігати високу біологічну активність саме в кишечнику протягом тривалого часу, що підтверджено дослідженнями та перевірено часом. Живі корисні бактерії, що потрапляють у кишечник, через 1–3 години після приймання внутрішньо виходять з анабіозу, заселяють і починають проявляти здатність до адгезії та протидії патогенним бактеріям. **Рекомендації щодо застосування:** за рекомендацією лікаря в якості добавки дієтичної до раціону харчування як додаткове джерело живих штамів пробіотичних бактерій та пребіотику з метою регуляції діяльності шлунково-кишкового тракту при порушенні балансу мікрофлори кишечника (дисбактеріоз): – внаслідок кишкових інфекцій бактеріального і вірусного походження, функціональних розладах кишечника (діареї, закрепах); – під час або після антибіотикотерапії; – пригніченні імунітету, порушенні обміну речовин, алергічних проявах; – погіршенні якості харчових продуктів і питної води, незбалансованому харчуванні і переїданні, дії несприятливих чинників довкілля, фізичному та емоційному стресі, різкій зміні кліматичних та часових поясів, перебуванні в екстремальних умовах. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим і дітям віком від 3-х років (старше по 1 капсулі 1 раз на добу під час їжі. Тривалість прийому до 10 днів. Перед застосуванням рекомендовано проконсультуватися з лікарем. БІФІТЕН є безпечним для осіб з непереносимістю лактози, молока та молочних продуктів. Продукт не містить казеїну і консервантів тому може використовуватись особами з алергією на продукти, що містять дані речовини. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого з компонентів. **Умови зберігання:** зберігати при температурі до 25 °С у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Не потребує зберігання в холодильнику. **Форма випуску:** капсули масою 428 мг ± 5,0%. Не є лікарським засобом! **Найменування, місцезнаходження та номер телефону виробника:** ТОВ «ВАЛАРТИН ФАРМА», Україна, 08130, Київська область, Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60; тел./факс: (044) 454-72-92, (044) 585-10-61; E-mail: info@valartin.com.



**Практические рекомендации:**

- а) лечение беременных с бактериальным вагинозом с высоким риском преждевременных родов (то есть тех, у кого они были в анамнезе) значительно снижает количество преждевременных родов;
- б) предпочтительнее проводить диагностику и лечение бактериального вагиноза в сроки беременности менее 20 нед;
- в) у беременных группы высокого риска необходимо проводить рН-метрию вагинального содержимого в качестве скринингового метода на амбулаторном этапе (самоконтроль) с помощью тест-полосок с отметкой в обменной карте;
- г) при наличии рН более 4,5 беременная должна обра-

таться к врачу для идентификации микроорганизмов с помощью теста Флороценоз влагалища (ДНК Gardnerella vaginalis/Atopobium vaginae) и назначения лечения;

д) лечение необходимо проводить двумя курсами в сроки беременности 12–14 и 18–20 нед;

е) предпочтительнее назначение альтернативного лечения, направленного на восстановление рН и колонизацию штаммами нормальной микрофлоры влагалища, инновационными препаратами – системным симбиотиком Бифитен.

д) для динамического мониторинга эффективности лечения и контроля качества излеченности применяется рН-метрия вагинального содержимого.

**Оптимізація тактики ведення вагітності з метою профілактики передчасних пологів  
Ю.О. Дубоссарська, В.В. Лебедюк**

Проблема передчасних пологів (ПП) – одна з найактуальніших у практичному акушерстві, позаяк саме вони визначають рівень перинатальної смертності і захворюваності. На долю недоношених дітей припадає 60–70% ранньої неонатальної смертності та 65–75% дитячої смертності. Мертвонароджуваність під час передчасних пологів у 8–13 разів вища, ніж під час своєчасних пологів.

**Мета дослідження:** зниження частоти ПП за рахунок оптимізації тактики ведення вагітних з високим ризиком розвитку бактеріального вагінозу (БВ) та проведення розробленого комплексу лікувально-діагностичних заходів із застосуванням симбіотика Біфітен.

**Матеріали та методи.** Для виконання поставленої мети обстежено 60 вагітних з підтвердженим БВ, які увійшли до групи ризику розвитку ПП. Основна група складалася з 30 вагітних з БВ, у яких з профілактичною метою застосовували симбіотик БІФІТЕН; у контрольну групу увійшли 30 вагітних з БВ, у яких профілактичних заходів не проводили. Для підтвердження діагнозу БВ вагітних обстежували з I триместру: рН-метрія піхвового вмісту 2 рази на тиждень і тест Флороценоз піхви. У пацієнок основної групи проводили два курси лікування: 1-й курс у термін вагітності 12–14 тиж, 2-й курс – 18–20 тиж вагітності за наступною схемою: Біфітен по 1 капсулі 1 раз на добу під час їди протягом 10 днів. Ефективність визначали в динаміці лікування під контролем динамічної рН-метрії піхвового вмісту. Контрольне дослідження тесту Флороценоз піхви проводили через 15 і 30 днів після закінчення лікування.

**Результати.** Проведені нами дослідження встановили, що у вагітних з БВ величина рН піхви коливалася в широких межах – від 4,6 до 7,5, але в середньому дорівнювала  $6,19 \pm 0,07$ . Після першого курсу лікування БВ відзначалася тенденція до зниження рН піхви до  $4,9 \pm 0,032$ , але оскільки параметри не відповідали нормі, обґрунтованим стало проведення 2-го курсу лікування. Після закінчення лікування було достовірне коливання рН піхви в межах норми – 4,0–4,4, що відповідало середньому показнику –  $4,2 \pm 0,01$ . Ефективність проведеного лікування була підтверджена контрольним дослідженням кислотності піхви у 28 і 32 тиж вагітності і відповідала  $4,4 \pm 0,07$  і  $4,3 \pm 0,09$ .

**Заключення.** Таким чином, оптимізація тактики ведення вагітних з високим ризиком розвитку БВ і застосування розробленого комплексу лікувально-діагностичних заходів із застосуванням симбіотика біфітена, дозволило знизити частоту передчасних пологів на 43%, порівняно з контрольною групою, де таке лікування не застосовувалось.

**Ключові слова:** передчасні пологи, бактеріальний вагіноз, рН-метрія, тест Флороценоз піхви, профілактика, Біфітен.

**Optimization of tactics of conducting pregnancy for prevention of preterm birth  
Y.A. Dubossarskaya, V.V. Lebediuk**

The problem of preterm births is one of the most pressing practical issues in obstetrics, as they determine the level of perinatal mortality and morbidity. The share of premature babies account for 60% to 70% of early neonatal mortality and 65–75% of infant mortality. Stillbirth rates with premature birth in 8–13 times more frequently than at term birth.

**The research purpose:** is to reduce premature birth rates by optimizing the tactics of high-risk pregnant women in pregnant women BV and application of the developed complex of medical-diagnostic activities, using simbiotic of Bifiten.

**Material and research methods.** To realize this objective the study included 60 pregnant women with confirmed bacterial vaginosis that are included in the risk group for preterm birth. The main group consisted of 30 pregnant women with bacterial vaginosis who have prophylactic used symbiotic Bifiten; the control group included 30 pregnant women with bacterial vaginosis without the use of preventive measures. Confirmation of the diagnosis of bacterial vaginosis was carried out in pregnant women with first trimester: use of pH-metry of the vaginal contents 2 times a week and test floresense the vagina. Patients of the main group underwent two courses of treatment in pregnancy 12–14 second course of 18–20 weeks of pregnancy according to the following scheme: Bifiten 1 capsule 1 time per day during meals, for 10 days. Treatment effectiveness was determined in dynamics of treatment under the control of the dynamic pH-metry of the vaginal contents. Control study of floresense test was performed after 15 and 30 days after treatment.

**The results of the study.** Our studies have shown that pregnant women with BV, the vaginal pH value fluctuated in wide limits – from 4.6 to 7.5, but the average was equal to  $6,19 \pm 0,07$ . After the first year of treatment of BV tended to decrease in the vaginal pH to  $4,9 \pm 0,032$ , but because the parameters did not conform to the norm, justified was holding 2 of treatment.

At the end of treatment was reliable fluctuations in the vaginal pH in the normal range of 4.0 to 4.4, in line with the average of  $4,2 \pm 0,01$ . The efficacy of the treatment was confirmed by a control study of the acidity of the vagina at 28 and 32 weeks of pregnancy and answered  $4,4 \pm 0,07$  and  $4,3 \pm 0,09$ .

**Conclusion.** Thus, optimization of tactics of conducting pregnant women with a high risk of BV and the use of the developed complex of therapeutic and diagnostic interventions with application of simbiotic Bifiten, helped to reduce the incidence of preterm birth by 43%, compared with the control group, where such treatment was not applied.

**Key words:** preterm birth, bacterial vaginosis, pH-metry, floriantus, prevention, Bifiten.

**Сведения об авторах**

Дубоссарская Юлиана Александровна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: dsma@dsma.dp.ua

Лебедюк Владимир Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (050) 420-61-30. E-mail: dsma@dsma.dp.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин В.А. Бактериальный вагиноз как причина преждевременных родов и внутриутробного инфицирования/ Анохин В.А., Хапиуллина С.В. // Казан мед журнал. – 2001. – 82. – С. 295–98.
2. Болотских В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного излития околоплодных вод / Болотских В.М. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – LX (2). – С. 3–13.
3. Года И.Б. Профилактика преждевременных родов после угрозы прерывания беременности во втором триместре/ Года И.Б., Мельник Д.М., Максимова Т.А., Атласов В.О.//Амбулаторная хирургия. – 2004. – № 3. – С. 11–4.
4. Глуховец Б.И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы / Глуховец Б.И. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – С. 240.
5. Джобава Э.М. Особенности течения беременности в группах риска. Современные подходы к терапии вагинальных дисбиозов / Джобава Э.М., Степанян А.В., Артизанова Д.П., Бояр Е.А., Хейдар Л.Х., Доброхотова Ю.Э.// Гинекология. – 2008. – № 6. – С. 36–39.
6. Козловская И.А. Особенности клинического течения срочных родов при преждевременном излитии околоплодных вод: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Козловская И.А. – Иркутск, 2009. – С. 187.
7. Краснопольский В.И. Бактериальный вагиноз / Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф., Туманова В.А., Шаповаленко С.А., Мельник Т.Н. и др. – Информационно-методическое письмо, 2005. – С. 24.
8. Крыжановская М.В. Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов / Крыжановская М.В //Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2011. – № 16 (1). – С. 104–107.
9. Макаров О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Макаров О.В., Алешкин В.А., Савченко Т.Н. – М.: МЕДПресс-информ. – 2009. – С. 250–259.
10. Сидорова И.С. Бактериальный вагиноз / Сидорова И.С., Макаров О.В. // Российский вестник акушера-гинеколога, 2006. – № 6. – С. 50–54.
11. Сидельникова В.М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов / Сидельникова В.М.// Акушерство и гинекология, 2008. – № 3. – С. 43–7.
12. Хофмейр Д.Ю. Кокрановское руководство: Беременность и Роды / Д.Ю. Хофмейр, Д.П. Нейлсон, З. Алфиревич и др. – М.: Издательство ООО «Логосфера», 2010. – С. 409.
13. Burton J.P. A preliminary survey of Atopobium vaginae in women attending the Dunedin gynaecology out-patient clinic: is the contribution of the hard-to-culture microbiota overlooked in gynaecological disorders?/ J.P. Burton, C.N. Chilcott, M.Al-Qumber et al.//Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol. – 2005. – Vol. 45, N 5. – P. 450–452.
14. Peltier M.R. Immunology of term and preterm labor / Peltier M.R.// Reproductive Biology and Endocrinology, 2003. – № 1. – С. 122.
15. McMillan A. Disruption of urogenital biofilms by Lactobacilli /A. McMillan, M. Dell, M.P. Zellar et al.// Colloids Surf B Biointerfaces. – 2011. – Vol. 86. – P. 58–64.
16. Swidsinsri A. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole/ A. Swidsinsri, W. Mendling, V. Loening-Baucke et al.// Am J Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 1. – P. 198: 97e1 -97e6.).
17. Honest H. The accuracy of various tests for bacterial vaginosis in predicting preterm birth: a systematic review / Honest H., Bachmann L.M., Knox E.M., Gupta J.K., Kleijnen J., Khan K.S // An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2004, № 111. – С. 409–422.
18. Fredricks D.N. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis /D.N. Fredricks, T.L. Fiedler, J.M. Mrazek //N.Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, N 18. – P. 1899–1911.

Статья поступила в редакцию 23.03.2016

# Алгоритм діагностики захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією, на основі PAP-тесту, системи Бетезда та капсидного тесту

**М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, С.В. Домбровська, Т.Е. Дідух**

Київський міський пологовий будинок № 5

У статті висвітлені питання діагностики захворювання шийки матки на базі проведення послідовного комплексу обстежень: кольпоскопії, цитології, HPV-тестування, а також капсидного тесту. Було сформовано власний алгоритм дій лікаря-гінеколога та ведення пацієнок з дисплазіями шийки матки та захворювань, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. Він дозволить достовірно оцінювати потенціал дисплазії відносно розвитку раку шийки матки і відповідно вибирати більш консервативну чи агресивну тактику лікування.

**Ключові слова:** дисплазія, папіломавірусна інфекція, капсидний тест.

Зростання захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією (ПВІ), в останні роки привертає особливу увагу у зв'язку зі значною контагіозністю і високим онкогенним потенціалом даного збудника. Відомий факт, що інфікування HPV (вірусом папіломи людини) пов'язане з високим ризиком розвитку передракових уражень та інвазивного раку шийки матки.

Рак шийки матки (РШМ) – це важке захворювання, що посідає 2-е місце у структурі жіночої онкологічної смертності. РШМ спричинює більше смертей, ніж туберкульоз, СНІД та материнські смерті, узяті разом, за останні 20 років. Захворювання на РШМ у віковій групі від 15 до 29 років зросло у 5 разів (Національний канцерореєстр). Кожен рік на інвазивний РШМ хворіють 500 000 жінок. Кожні дві хвилини від даної патології у світі вмирає одна жінка [1].

На сьогоднішній день відсутні ефективні методи лікування РШМ, які б дозволили жінці повернутися до повноцінного життя, відновити репродуктивну функцію. Тому загальноприйнятою у світі тактикою боротьби із РШМ є не лікування, а саме профілактика цього захворювання. Проблема діагностики полягає, з одного боку, в пізньому виявленні РШМ, а з іншого боку, в гіпердіагностиці і призначенні надмірних медикаментозних навантажень при початкових диспластичних змінах епітелію шийки матки [4].

Навіть якщо діагноз дисплазії верифікований гістологічно, вірогідність переходу дисплазії в рак становить менше 50%. Основною причиною цього є непередбачуваність перебігу дисплазії шийки матки – її регресія (часто мимовільна) у жінок молодого віку або прогресія у бік малігнізації.

Якщо консенсус у лікувальній тактиці по відношенню до важкої дисплазії та Ca in situ вже досягнутий, то у випадках помірної та легкої дисплазії багато залежить від думки лікаря. Він повинен зіставити цитологічний висновок, клінічну і кольпоскопічну картину, вік пацієнтки і т.п. і прийняти рішення (у діапазоні від спостережень без лікування до конусоподібної ексцизії шийки матки). При цьому найчастіше лікар стоїть перед нелегким вибором, тому агресивна тактика не завжди виправдана (особливо у молодих пацієнок), а необгрунтовано вибрана вичікувальна тактика загрожує розвитком раку. Ситуація ускладнюється тим, що в цьому питанні немає ні єдності в думці серед лікарів, ні певних загальноприйнятих стандартів [4].

Немає єдиної думки з приводу тактики щодо пацієнок,

які інфіковані штамми HPV високого онкогенного ризику, але у яких немає ознак дисплазії в цитологічному мазку. Думка про те, що потрібно лікувати всіх носіїв та контактних осіб, сьогодні вже дискредитувала себе, тому що більша частина носіїв ніколи не захворіє на РШМ.

Багаторічний досвід PAP-скринінгу (тест Паппаніколау) ракових захворювань довів свою ефективність. Цей метод дає інформацію про стан шийки матки на даний момент, але не допомагає оцінити онкогенний потенціал змін у тих випадках, коли не виявляється рак.

На сьогодні доступна імуноцитохімічна методика визначення експресії білка L1 (капсидний тест) у PAP-препаратах. Це прогностичний маркер, який дає можливість запідозрити ризик прогресії зворотних диспластичних змін (ASC-US-атипові сквамозні клітини з невизначеними ознаками і LSIL-сквамозні інтраепітеліальні ураження низького ступеня вираженості) у незворотні (ASC-H-атипові сквамозні клітини, не можна виключати HSIL та HSIL-сквамозні інтраепітеліальні ураження високого ступеня вираженості) і рак. Практична цінність цього тесту полягає в тому, що він дає можливість виділити зі всіх пацієнок з легкими дисплазіями саме тих, що мають високий ризик розвитку раку.

Капсидний білок HPV – L1 є основним імуногеном, що стимулює розвиток противірусного імунітету. HPV презентує цей білок на поверхні ядра епітеліальних клітин, що приводить до вироблення антитіл до вірусу. Активація вірусними антигенами імунних механізмів, яка відбувається під час продуктивної фази інфекції HPV, у переважній більшості випадків приводить до елімінації вірусу та регресії диспластичних змін. Але у деяких випадках взаємодія між вірусом та імунною системою не приводить до утворення ефективної імунної відповіді, диспластичні процеси прогресують до важкої дисплазії, яка в решті решт переходить у рак [5].

Наявність експресії білка L1 при ASC-US і LSI дозволяє прогнозувати ймовірність (від 70% до 85% за різними джерелами) регресії змін сквамозного епітелію і мимовільної елімінації вірусу, особливо у молодих жінок. Ранні диспластичні зміни з негативною експресією білка L1 несуть в собі великий ризик посилення процесу з імовірністю виникнення злоякісної пухлини. У цих випадках рекомендується ретельний моніторинг разом з кольпоскопією і гістологічним обстеженням.

**Мета дослідження:** формування принципів діагностичної тактики цервікального скринінгу на базі проведення послідовного комплексу обстежень: кольпоскопії, цитології, HPV-тестування, а також капсидного тесту.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі Київського міського пологового будинку № 5 було проведено обстеження 33 пацієнок віком від 26 до 50 років. Пацієнтки без скарг, первинна явка. Скринінгове обстеження включало рідинну цитологію, HPV-тестування і кольпоскопію. Рідинна цитологія є чутливою методикою, але характери-



зується низькою специфічністю. Для збільшення специфічності скринінгу ми проводили HPV-тестування. За допомогою кольпоскопії оцінювали розмір ураження, локалізацію залежно від зони стику епітеліїв (задовільна чи незадовільна),

Збір цитологічного матеріалу одноразовими цервікальними щіточками (cervix-brush) виконували за загальноприйнятою методикою. Щіточку з матеріалом вміщували в віалю Biotyne CellPrep Cervical з рідким транспортним середовищем. Маркований контейнер доставляли у лабораторію протягом трьох днів. Усі дослідження проводили у клініко-діагностичному центрі «CSD Health Care» (м. Київ). Лабораторний етап тривав від 3 до 5 днів.

У лабораторії спеціальний процесор автоматично виготовляв скелця для PAP-тесту. Решта матеріалу для додаткових тестів, у разі їхньої потреби, зберігається протягом трьох місяців. Разом з цитологічним дослідженням в усіх жінок визначали HPV у режимі реального часу (Real-time) з урахуванням вірусного навантаження.

Висновок включає два підрозділи: оцінювання цитології за системою Бетезда і HPV-тестуванням (позитивний чи негативний). Залежно від результатів обстеження жінок розподіляли на групи – здорові та ті, що потребують дообстеження і/або лікування. У випадку позитивного HPV-тесту і атипової цитології (ASC-US, LSIL) додатково проводили капсидний тест.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі 33 пацієнтки після обстеження були розподілені на чотири групи:

**Алгоритм діагностики захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією, на основаних PAP-тесту, системи Бетезда і капсидного тесту**  
**М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, С.В. Домбровская, Т.Э. Дидух**

В данной статье освещены вопросы диагностики заболевания шейки матки на базе проведения последовательного комплекса обследований: кольпоскопии, цитологии, HPV-тестирования, а также капсидного теста. Был сформирован собственный алгоритм действий врача-гинеколога и ведения пациенток с дисплазией шейки матки и заболеваниями, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией. Он позволит достоверно оценивать потенциал дисплазии относительно развития рака шейки матки и соответственно выбирать более консервативную или агрессивную тактику лечения.

**Ключевые слова:** дисплазия, папилломавирусная инфекция, капсидный тест.

I група – 7 жінок з нормальною цитологічною картиною (кольпоскопія без особливостей) і негативним HPV-тестом;

II група – 6 жінок з результатами ASC-US і LSIL і позитивним HPV-тестом;

III група – 18 жінок з результатами ASC-US і LSIL і негативним HPV-тестом;

IV група – 2 жінки з результатами ASC-H і HSIL і позитивним або негативним HPV-тестом.

Жінки з I групи здорові, їм рекомендовано обстеження згідно з протоколом через 1 рік.

Жінкам з II групи додатково був проведений капсидний тест. У двох із них результат негативний (L1-). Їм рекомендований PAP-тест через 3 міс з можливою ексцизійною біопсією. Решті – 4 жінкам з позитивним тестом (L+) – контрольний PAP-тест через 6 міс.

Жінкам з III групи після проведення курсу протизапальної терапії рекомендували контроль PAP-тесту через 6 міс.

Жінкам з IV групи необхідно проведення ексцизійної біопсії. Подальша тактика залежить від результату гістологічного дослідження.

### ВИСНОВКИ

Було сформовано власний алгоритм ранньої діагностики захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. Він дозволить достовірно оцінювати потенціал дисплазії відносно розвитку раку шийки матки і відповідно вибирати більш консервативну або агресивну тактику лікування.

**Algorithm for diagnosis of diseases associated with cervical human papillomavirus infection from PAP test, systems of Bethesda and capsid test**  
**M.V. Makarenko, D.A. Govseev, S.V. Dombrowskaya, T.E. Didukh**

This article highlights the issue of diagnosis of cervical disease, based on a consistent set of examinations, colposcopy, cytology, HPV testing and test capsid. We have formed their own algorithm of actions gynecologist and maintenance of patients with cervical dysplasia and diseases associated with papillomaviral infection. It will reliably assess the relative potential of dysplasia cervical cancer and therefore choose more conservative or aggressive treatment strategy.

**Key words:** dysplasia, human papillomavirus infection, capsid test.

### Сведения об авторах

**Макаренко Михаил Васильевич** – Киевский городской роддом № 5, 03118, г. Киев, Краснозвездный проспект, 2

**Говсеев Дмитрий Александрович** – Киевский городской роддом № 5, 03118, г. Киев, Краснозвездный проспект, 2

**Домбровская Светлана Викторовна** – Киевский городской роддом № 5, 03118, г. Киев, Краснозвездный проспект, 2

**Дидух Татьяна Эдуардовна** – Киевский городской роддом № 5, 03118, г. Киев, Краснозвездный проспект, 2;

тел.: (044) 275-83-88

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Vorobeva L. Cervical cancer: WAYS Improvement of treatment and diagnosis of health // Ukraine. 2009, 1/1.: 15.
- Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russel P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011 IFCPC colposcopic nomenclature.
- Melsheimer P, Kaul S, Dobeck S, Bastert G. Immunocytochemical detec-

- tion of human papillomavirus high risk type L1 capsid proteins in LSIL and HSIL as compared with detection of HPV L1 DNA. Acta Cytol 2003, 47: 124–128.
- Maltsev LI, Ruskin GA, Fatûhova LN, Ahmetzyanova AV, Petrov VS, Hasanov R.SH. Opportunities early diagnosis of cancer cervix // Practical medicine obstetrics and gynecology. In assistance praktykuyeschemu doctor. 23.05.2009.

- Griesser H., Sander H., Helfrich R. Journal VDA – Verband Deutscher Cytologischer Tatiger Assistenten (Union of German tsytolohov). Identify Ymmunohymycheskoe capsid protein L1 HPV hynekolohycheskyh preparations 2007, 26, 1.
- Voloshin N. Modern aspects of screening cervical pathology //female doctor 2008, 23: 16.

- Androsov L.D., Kontorschikova K.N., Kachalova O.V. Kolychestvenny approach to the diagnosis of infection papillomavirusnoy patsyentok with HPV-associated cervical pathology // of medical almanac, UDC: 618.146:616.988-07.
- Ershov V.A., Ylynskaya E.V., Kapsydnûy L1 protein HPV 16 genotypes in cervical epithelium yzmenenorm // Questions oncologists, 2013.

Статья поступила в редакцию 17.03.2016

# Оценка методов лечения недержания мочи у больных с пролапсом органов малого таза (Обзор литературы)

Ю.П. Вдовиченко<sup>1</sup>, Н.С. Луценко<sup>2</sup>, А.А. Люлько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика», г. Киев

<sup>2</sup>Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», г. Запорожье

В статье рассматривается проблема пролапса органов малого таза и его осложнений в виде недержания мочи, а также его эпидемиология, этиология, клиника, патогенез, основные методы лечения. Описаны отдаленные последствия каждого приведенного метода лечения.

**Ключевые слова:** пролапс органов малого таза, недержание мочи, методы лечения.

До настоящего времени пролапс органов малого таза (ПОМТ) остается наиболее встречаемым и трудно поддающимся лечению заболеванием у женщин. ПОМТ зачастую проявляется в виде дискомфорта и тянущей боли внизу живота (60–72%), нарушения менструального цикла по типу альгодисменореи (10,1–19,5%), чувства чужеродного тела во влагалище (9–16,4%) [4, 7, 11, 14, 17, 24, 30, 32, 39, 40]. Кроме этого, у женщин с ПОМТ нередко наблюдаются депрессии, сексуальные расстройства [8, 11, 24]. Одним из часто встречающихся и сложно корригируемых осложнений ПОМТ, с частыми рецидивами после оперативного лечения является недержание мочи (НМ), которое выявляется в 50–82% случаев [4, 6, 7, 21, 22, 42].

Причинами ПОМТ являются: осложнения в родах (разрывы миофасциальных структур во время родов или инструментального родовспоможения, эпизиотомия); беременность (изменения гормонального фона, крупный плод, повторные роды); хроническое повышение внутрибрюшного давления (запоры, рецидивирующий кашель, тяжелый физический труд, длительное статическое положение); перенесенные операции на органах малого таза. Указанные выше причины приводят к ослаблению связочного аппарата и миофасциальных структур тазового дна. Вследствие этого могут возникнуть цистоцеле, изменение уретровезикального угла [14, 16]. В большинстве случаев чем выше степень переднего пролапса, тем чаще выявляется НМ, но при изменении уретровезикального угла НМ может быть значительным при начальных стадиях переднего ПОМТ [18]. С возрастом увеличивается частота данного заболевания [6, 11, 24, 45]. Согласно данным авторов, НМ диагностируют у 10–58% женщин как с ПОМТ, так и без него [1, 2, 19, 23, 28, 29, 43, 45].

По литературным данным, акушерско-гинекологические факторы приводят к возникновению пролапс-ассоциированного НМ [28]. Риск развития НМ у женщин до 60 лет зависит от акушерского анамнеза, а после гистерэктомии составляет около 60%. Заболевание развивается у женщин после родов через естественные родовые пути в 21% случаев, у перенесших кесарево сечение – в 15,9%, у нерожавших женщин заболевание развивается в 10,1% случаев [19]. Особое значение расстройства мочеиспускания приобретают у пациенток старших возрастных групп. С возрастом значительно увеличивается число больных с различными нарушениями функции нижних мочевых путей: учащенное мочеиспускание, за-

держка мочеиспускания, но наиболее частое и серьезное – НМ [6, 11, 20, 24, 45, 47]. Так, в возрасте 25–34 лет частота НМ составляет 9%, увеличиваясь после 55 лет до 36% [2]. Согласно другим авторам (Балан В.Е., Вихляева Е.М., Зайдиева Я.З., Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Сметник В.П., 2014) в перименопаузальный период развиваются расстройства мочеиспускания у 10% женщин, в 55–60 лет – у 50%. То есть у каждой второй женщины перименопаузального возраста с НМ качество жизни значительно ухудшается из-за урогенитальных расстройств. Частота последних увеличивается с возрастом и после 75 лет превышает 80% в связи с прогрессированием возрастных атрофических изменений (Твердикова М.А., Гависова А.А., 2010).

Некоторые авторы считают [8, 13], что в организме женщины с возрастом происходят значительные изменения вследствие гипоэстрогении. Установлено, что на ткани органа женщины влияет уровень половых стероидов. Недостаточная концентрация гормонов в крови способствует пролабиранию и выпадению половых органов, поскольку в тканях промежности отмечается высокое содержание рецепторов к эстрогенам и прогестерону [1, 13]. Гипоэстрогения приводит к уменьшению эластичности соединительнотканых волокон мышц тазового дна, повышению жировой инфильтрации, клеточной атрофии, дегенерации нервных окончаний, снижению тонуса гладкомышечной ткани, уменьшению количества коллагеновых волокон в соединительной ткани связочного аппарата, истончению уретрального эпителия, снижению способности тканей к восстановлению (репарации). Кроме того, гипоэстрогения приводит к нарушению кровообращения и микроциркуляции тканей тазового дна, усугубляет развитие ПОМТ [13, 24].

Большинство женщин с ПОМТ и НМ ограничены в физической и социальной активности, избегают сексуальных отношений из-за страха неконтролируемого мочеиспускания и появления неприятного запаха, что часто приводит к возникновению депрессии различной степени. Этот факт имеет особое значение для женщин трудоспособного возраста, ведущих активный образ жизни [1, 2, 11]. Нередко НМ проявляется отдельными эпизодами, создавая впечатление, что НМ – временное явление, поэтому женщины обращаются за помощью, когда НМ прогрессирует и трудно поддается лечению [19, 47].

Учитывая постоянное нарастание симптоматики при ПОМТ и НМ, данная патология требует коррекции. Существуют как консервативные, так и хирургические методы лечения стрессового НС [2–4, 12, 16].

Консервативное лечение включает:

1) медикаментозную терапию (заместительная гормонотерапия,  $\alpha$ -адреномиметики, антихолинэстеразные препараты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) – применяется при НМ легкой степени и при ГАМП [2];

2) тренировку мышц тазового дна с помощью метода обратной биологической связи, аппаратов Кегеля, Мурашевского – лечение ПОМТ 1–2-й степени в послеродовой период, укрепление мышц промежности и тазового дна для оперативного лечения [3];

3) физиолечение (электрическая стимуляция мышц тазового дна с помощью ректальных, влагалищных, уретральных датчиков) – применяется у пациенток с нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря [12];

4) использование пессариев – временный симптоматический метод лечения ПОМТ и НМ (при отсутствии возможности проведения оперативного лечения) [36, 45].

Эти методы могут использоваться как в качестве монотерапии, так и в комбинации друг с другом. Однако консервативная терапия малоэффективна, длительна, неудобна для применения, временная, не устраняет причины НМ [5, 43]. Со временем ПОМТ и НМ прогрессируют. Методом лечения становится хирургическое вмешательство – открытым способом или лапароскопически.

Известно более 200 различных операций и их модификаций, выполненных для коррекции ПОМТ и НМ [7, 17, 32, 37, 39, 47].

Основными методами хирургического лечения ПОМТ и НМ являются:

1) введение объемобразующих препаратов парауретрально;

2) органосохраняющие операции с реконструктивной пластикой влагалища;

3) коррекция шейки мочевого пузыря;

4) вентрофиксация;

5) одновременная фиксация матки и коррекция шейки/мочеиспускательного канала мочевого пузыря.

Инъекционная парауретральная имплантация объемобразующих препаратов – самостоятельный метод лечения НМ, который можно комбинировать с операциями по коррекции ПОМТ. Процедура парауретрального введения геля проста в выполнении, малотравматична. Препарат вводится в подслизистое пространство в проксимальную область мочеиспускательного канала под контролем цистоскопа. Механизм действия геля-полимера сводится к компенсации дефицита мягких тканей в области шейки мочевого пузыря за счет увеличения их объема. Кроме того, препарат вызывает механическую компрессию проксимальной области мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря, за счет чего происходит повышение давления закрытия мочеиспускательного канала [20]. Требования к современным объемобразующим средствам включают прежде всего биосовместимость и отсутствие воспалительного процесса, аутоиммунной системной реакции и формирования фиброза в области инъекции. Частицы вводимого вещества должны обладать достаточным размером (диаметр не менее 80 мкм), чтобы не мигрировать из места введения, также они не должны распадаться в течение длительного времени [6, 38]. Так, при введении бычьего коллагена эффективность достигала 17–94% [6]. Процедура малотравматична, проводится в амбулаторных условиях под местной анестезией. Учитывая часто возникающие рецидивы, осложнения в виде задержки мочи и нарушений опорожнения мочевого пузыря, низкую эффективность, кратковременность действия препарата (до 2 лет), нередко возникающую болезненность в месте введения, длительные вялотекущие воспалительные процессы с формированием фиброза парауретрально значительно уменьшился интерес к проведению данной процедуры [6, 25, 30, 32]. В настоящее время введение полимера используют редко. По данным ряда авторов, введение геля сопровождается фиксацией матки для коррекции ПОМТ с целью достижения большей эффективности в лечении НМ [6, 32].

В течение нескольких столетий гистерэктомия применялась для коррекции ПОМТ и НМ в случае наличия заболелания матки [7, 17, 21]. Данная операция выполняется трансабдоминально открытым доступом, лапароскопически, трансвагинально. На сегодня она не используется как самостоятельный метод лечения ПОМТ и НМ, так как имеет частые рецидивы в виде цисто- и ректоцеле с НМ. Гистерэктомия была модифицирована и начала выполняться с реконструкцией стенок влагалища. По мнению авторов, наиболее часто гистерэктомия, выполняемая с целью коррекции ПОМТ и НМ, комбинируется с передней кольпорафией [32, 44]. Передняя кольпорафия изначально была предложена для лечения цистоцеле. В дальнейшем после ее модификации начали применять и для лечения НМ. Согласно литературным данным, существуют модификации данной операции: с ушиванием влагалищной фасции без предварительного ее выделения, с выделением и ушиванием фасции влагалища, с выделением и удвоением фасции влагалища (по Wumm), с репозицией мочевого пузыря и ушиванием фасции влагалища (по К.Н. Жмакину) [17, 41]. Следует отметить, что, по мнению авторов, суть данной операции заключается в восстановлении нормальной пузырно-уретральной анатомии [30, 32, 47]. Основная задача такой операции – максимально возможное приближение передней пубоцервикальной фасции к мочеиспускательному каналу. Это способствует восстановлению адекватного давления в мочеиспускательном канале, тем самым позволяя женщине удерживать мочу [20]. Согласно литературным данным, основные показания к передней кольпорафии: при недостаточности уретрального сфинктера; при выраженном уретро-(или) цистоцеле (чаще всего выполняется операция по методу Жмакина); при расширении заднего пузырно-уретрального угла (более 120°); как дополнение к некоторым другим оперативным методам при опущении стенок влагалища [7, 11, 23, 29, 32]. Кольпорафия выполняется следующим образом: шейку матки захватывают пулевыми щипцами и низводят ко входу во влагалище, в результате чего становится доступной стенка влагалища. На передней стенке влагалища между наружным отверстием мочеиспускательного канала, отступив от него на 0,5–1 см, и сводом влагалища иссекают лоскут овальной формы. Далее в зависимости от модификации операции производят ушивание влагалищной фасции с либо без ее предварительного выделения. При выполнении передней кольпорафии по методике Wumm отсепааривают с обеих сторон пластинки фасции влагалища [10, 17]. Полученные пластинки фасции накладывают одну на другую так, чтобы получилась дубликатура, и сшивают их между собой непрерывным кетгутовым швом. При значительном цистоцеле целесообразно ушивать не только фасцию влагалища, но и предварительно произвести репозицию мочевого пузыря [32].

Согласно имеющимся данным, эффективность передней кольпорафии в течение 3 лет наблюдения колеблется от 45% до 91% и снижается с течением времени и в дальнейшем составляет 35–65% [7, 21, 24].

С развитием современной технологии появилась возможность выполнения гистерэктомии лапароскопически: с удалением матки через влагалище (ЛАВГ); субтотальная гистерэктомия (ЛСГ), тотальная лапароскопическая гистерэктомия (ТЛГ), лапароскопическая гистерэктомия с лимфаденэктомией, лапароскопическая радикальная гистерэктомия с лимфаденэктомией, интрафасциальная гистерэктомия по Semm [41]. Согласно литературным данным, наиболее часто используемые операции для коррекции ПОМТ, и как его следствие – НМ, являются ЛАВГ и ЛСГ [29, 41]. ЛАВГ состоит из двух этапов. На первом лапароскопическом этапе операции проводят пересечение верхнего связоч-



ного аппарата (круглые, воронкотазовые или собственные связки яичников), при необходимости – рассечение спаек, иссечение очагов эндометриоза. Все дальнейшие этапы операции, включая лигирование маточной артерии, осуществляются традиционно для влагалищной гистерэктомии. ЛСГ выполняется в случае отсутствия возможности удаления матки через влагалище. Согласно мнению многих авторов, субтотальная ЛСГ (надвлагалищная ампутация матки) показана пациенткам молодого возраста при отсутствии патологии шейки матки [4, 27]. После окончания гистерэктомии у пациенток группы риска развития пролапса половых органов укрепляют связочный аппарат матки с применением модифицированной задней кульдопластики по МакКоллу: прошивают крестцово-маточные связки матки, заднюю стенку влагалища и брюшину маточно-прямокишечного углубления крестным швом, используя нерассасывающийся материал [32, 41, 47].

Гистерэктомия при ПОМТ и НМ является органосохраняющей операцией, исключающей в дальнейшем беременность, выполняется преимущественно у женщин с сопутствующей патологией органов репродуктивной системы [17, 27]. Данная операция – не основная для лечения НМ, так как не является патогенетическим лечением ПОМТ, который приводит к НМ. Гистерэктомия приводит к развитию постгистерэктомического синдрома (ПГС) в 20–80% и зависит от возраста пациентки, преморбидного фона, характера сопутствующей патологии, объема операции, особенностей кровоснабжения яичников [8, 13]. При транзитном ПГС у 80% больных репродуктивного возраста овариальная функция восстанавливается в течение 1 года. Однако через 5 лет после гистерэктомии у 55–69% женщин, оперированных в возрасте 39–46 лет, гормональный профиль соответствует постменопаузальному [13]. Таким женщинам в возрастной период, соответствующий менопаузе, свойствен стойкий ПГС с гипострогией длительностью свыше года, то есть у этих пациенток на 4 года раньше, чем в популяции, наступает физиологическая менопауза, сировоцированная гистерэктомией. ПГС встречается в 1,7 раза чаще после экстирпации матки в сравнении с надвлагалищной ампутацией матки. По мнению многих авторов, ПГС является серьезным осложнением гистерэктомии, приводящим к дисгормональным состояниям, требующим заместительной гормонотерапии (ЗГТ) [2, 7, 8, 11, 13, 32, 47]. Дисгормональные состояния и невозможность выполнить репродуктивную функцию приводит к депрессии. Кроме этого, частота рецидива пролапса после гистерэктомии является высокой и составляет 40% [7, 25, 32, 41], а НМ – 20,8% [40].

Несмотря на постоянное совершенствование оперативной техники реконструктивно-пластических операций, как влагалищным, так и трансабдоминальным методами, удельный вес неудовлетворительных результатов хирургического лечения ПОМТ и НМ у женщин достаточно высок и составляет от 20% до 51% [12, 19].

Высокая частота рецидивов цистоцеле и низкий процент восстановления мочеиспускания после открытой гистерэктомии с передней кольпорафией и лапароскопических модификаций гистерэктомии стали причинами разработки нового метода операции по коррекции шейки/мочеиспускательного канала мочевого пузыря.

Данный вид операции – цистоуретропексия (ЦУП) – широко применяется урологами при лечении ПОМТ и НМ с использованием методики изменения уретровезикального угла (УВУ). При данном виде хирургического вмешательства сохраняется репродуктивная функция у женщин. Такие операции могут выполняться как открытым, так и лапароскопическим доступом благодаря развитию современной видеоэндоскопической системы. Наиболее часто используют

ЦУП по методу Burch, являющуюся модификацией операции Маршалла–Марчетти–Крантца. Эффективность операции по Burch достигает 82–91%, по Маршаллу–Марчетти–Крантцу – 68–90% [21, 22, 32]. Кольпосуспензия по Burch – восстановление нормального положения мочеиспускательного канала путем надежной фиксации передней стенки влагалища вместе с паравагинальной фасцией к куперовой связке швами из нерассасывающегося материала. Швы накладывают на стенки влагалища в зоне расположения верхней трети мочеиспускательного канала и шейки мочевого пузыря. Как операция по Burch, так и по Маршаллу–Марчетти–Крантцу может быть выполнена лапароскопически: эффективность варьирует от 58–100%, при этом преимущественно составляет более 80% [32, 41]. Несмотря на высокую эффективность данная операция является травматичной, часто сопровождается большой кровопотерей. В послеоперационный период отмечается нестабильность детрузора в 17% случаев, пролапс стенки влагалища – в 13% и затруднение мочеиспускания – в 10,3% [25, 32, 47]. Частота рецидивов составляет при этой методике 23,5–38,5% [24].

В последние годы все большую популярность приобретает лечение НМ с помощью slingовых операций, то есть укрепление средней трети мочеиспускательного канала свободной синтетической петлей. В зависимости от метода проведения операции выделяют TVT (Tensionfree Vaginal Tape) – позадилоновую уретропексию свободной синтетической петлей и TVT-O (Transobturator Vaginal Tape) – петлевою уретропексию трансобтураторным доступом [4, 7]. Операция показана при II–III типах стрессовой инконтиненции и может быть проведена одновременно либо после операции по устранению ПОМТ. Для проведения лигатуры при уретропексии необходимо наличие специальных игл и иглодержателей. Операция выполняется следующим образом: для определения точки выхода инструмента на поверхности бедра проводят две воображаемые линии: на уровне наружного отверстия мочеиспускательного канала, другую – на 2 см выше первой. Производят продольный разрез передней стенки влагалища длиной 1 см, отступив от наружного отверстия мочеиспускательного канала на 1 см. Проводят латеральную диссекцию тканей под углом 45°. Перфорируют обтураторную мембрану. В сформированный туннель вводят направляющий, который удаляют после введения проводников. Ручка проводника вращается по направлению к средней линии. Конец инструмента выводят через разрез кожи на бедре. Проводник удаляют с помощью обратного удаления рукоятки. Пластиковую трубку вытягивают до появления ленты, после установления ленты под мочеиспускательным каналом чехлы, покрывающие ленты, удаляют. Дефект слизистой оболочки влагалища восстанавливается [4, 15, 25, 31, 33–35, 41].

TVT более травматична, чем операция по Burch, но эффективность ее не ниже, чем по Burch, – достигает 84% согласно данным Campbell [32]. Однако при slingовых операциях спустя 5 лет эффективность составляет 50% [34, 35, 42], в то время как по Burch эффективность значительно не снижается. Преимуществами TVT-операций перед другими операциями является менее выраженный послеоперационный синдром, меньшая длительность операции и более быстрый период реабилитации у пациенток. При этом slingовые операции характеризуются более высоким риском возникновения нарушений мочеиспускания в ранний послеоперационный период – от 2% до 50% случаев, ПОМТ – в 33% случаев, инфекционные осложнения выявляются в 2–12% [4, 15, 32]. Наблюдаются повреждение мочеиспускательного канала с формированием свищей над лоном или уретровгинальных, травматизация нервных пучков, воспалительные и аутоиммунные реакции на инородное тело; чрезмерное натя-

жение слинговой петли приводит к задержке мочи, а недостаточное – к НМ, что требует повторной хирургической коррекции [19, 25, 45]. Данные операции по коррекции шейки мочевого пузыря эффективны при лечении НМ, однако не решают проблемы ПОМТ – при его наличии значительно снижается эффективность лечения НМ.

В настоящее время все чаще для лечения ПОМТ и НМ используют операции по фиксации матки. Среди такого вида операций особый интерес представляет интерпозиция матки. Этот вид вмешательства проводится при наличии сочетания резкого опущения стенок влагалища, выпадения матки и частичного НМ. Перемещенные матка и мочевого пузыря после окончания операции взаиморасполагаются таким образом, что матка становится как бы укрепляющим «пелотом» для области дна мочевого пузыря [32, 45]. Первым этапом операции является кольпотомия. Далее вскрывают висцеральную брюшину, выстилающую пузырно-маточную складку, после чего с помощью крючка захватывают переднюю поверхность матки. Затем, смещая ее шейку в глубину влагалища, через образовавшееся отверстие, потягивая на себя крючок, выводят наружу дно и тело матки. На этом этапе операции женщинам репродуктивного возраста выполняют перевязку труб (стерилизацию). Второй этап представляет собой фиксацию матки между передней стенкой влагалища и мочевым пузырем. К задней поверхности матки путем наложения 2–3 кетгутовых швов фиксируют пузырно-маточную складку брюшины. Матка несколько подается в брюшную полость и вследствие этого оказывается прямо под дном мочевого пузыря. Немного расширив в стороны участок отсепаровки влагалищной стенки, справа и слева обнажают луковично-пещеристые мышцы, к которым кетгутовой нитью, по два шва с каждой стороны, прикрепляют в области дна углы матки. Далее уточняют объем избыточной части тканей передней стенки влагалища и удаляют ее; 3–4 отдельные кетгутовые лигатуры проводят через стенку влагалища и матку, стягивая их. В завершение непрерывным швом или отдельными узловатыми кетгутовыми швами соединяют края влагалищной раны. Если речь идет не о частичном, а выраженном НМ, такая операция должна предварительно быть дополнена мышечно-фасциальной пластикой мочевого пузыря и сфинктера мочеиспускательного канала [45].

При модификации данной операции по Wertheim производят укорочение и фиксацию круглых связок, по Alexander–Adams выполняют укорочение круглых связок через паховые каналы, по Dudley–Menge – укорочение круглых связок путем образования из них петель на передней поверхности матки. В течение года после операции наблюдается высокая эффективность лечения ПОМТ и НМ с помощью фиксации матки собственным связочным аппаратом. Однако круглая связка, являясь соединительнотканым тяжем, со временем растягивается, что приводит к частым рецидивам ПОМТ и НМ [9]. В настоящее время уделяется много внимания поиску фиксации матки с помощью собственного связочного аппарата.

Везико-вагинальная интерпозиция матки исключает в дальнейшем процесс деторождения, поэтому обычно ее делают пожилым женщинам. У женщин репродуктивного возраста выполняют трубную стерилизацию во время данной операции. Также недостатком является часто возникающий болевой синдром и нарушение менструального цикла. Модификации интерпозиции матки с укорочением круглых связок дают частые рецидивы [9, 45]. В связи с такими существенными недостатками оперативного вмешательства возникает необходимость поиска методики, сохраняющей репродуктивную функцию женщин и имеющей низкий процент рецидивов [26, 32].

Одним из современных методов лечения ПОМТ и НМ, имеющего высокую эффективность – 85%, является сакрокольпопексия [24, 44]. Данная операция может выполняться как лапароскопически, так и открытым способом. При выполнении лапароскопической вагинопексии могут быть произведены ампутация или экстирпация матки, позадилоная кольпопексия по Burch (недержание мочи при напряжении), зашивание паравагинальных дефектов [24]. Сакрокольпопексия выполняется с помощью современной технологии – mesh-системы, что представляет собой полипропиленовую сетку. Эта операция позволяет устранить ПОМТ за счет сетки, которая играет роль связочного аппарата малого таза. Данная операция имеет следующие противопоказания: выраженные деформации крестца, в анамнезе – сакрокольпопексию, рубцовые изменения в области крестца, низкую бифуркацию брюшного отдела аорты. Осложнения после сакрокольпопексии достаточно серьезные: развитие гнойно-септического процесса вследствие отторжения сетки, выраженный спаечный процесс [38]. Частота формирования цистцеле у пациенток в послеоперационный период после сакрокольпопексии mesh-системой в различных исследованиях имеет широкий диапазон (от 1,3% до 92%) (Hefni M., Dietz V., 2008).

Частые, трудно поддающиеся лечению, осложнения сакрокольпопексии, высокий процент рецидивов требуют повторной операции и использования другого метода лечения ПОМТ и НМ.

Следовательно, эффективность некоторых методов оперативного лечения достаточно высокая, как, например, парауретральное введение объемообразующих препаратов, TVT, операция по Burch. При этом зачастую как врачи, так и пациенты не всегда охотно идут на такие хирургические вмешательства. Так, при парауретральном введении объемообразующих препаратов часто возникают рецидивы (действие объемообразующего вещества длится 1–2 года), эффективность кратковременная; дорогостоящая операция TVT и ее модификации далеко не каждому по карману, при том что осложнения после данной операции серьезные и частые (свищи, задержка мочи); при операции по Burch отмечается нестабильность детрузора, затруднение мочеиспускания и пролапс стенки влагалища у пациенток. Такие операции, как кольпорафия, интерпозиция матки с ее модификациями, сакрокольпопексия, не устраняют НМ, имеют высокий процент рецидивов и нередко требуют повторной операции и применения другого метода коррекции ПОМТ. При цистуретропексии, TVT, парауретральном введении объемообразующих препаратов не решается проблема ПОМТ – при его наличии эффективность данных методов резко снижается. Поэтому возникает необходимость одновременной коррекции ПОМТ и НМ.

Неудовлетворенность практических врачей результатами лечения ПОМТ и НМ вызвало необходимость поиска нового метода оперативного вмешательства, а именно, – симультанных операций.

Симультанные операции могут выполняться открыто и лапароскопически. Данные операции позволяют комбинировать хирургические методы лечения ПОМТ и НМ. По мнению некоторых авторов, наиболее перспективными в лечении ПОМТ и НМ являются лапароскопические операции [29, 41]. Данный вид операций имеет следующие преимущества: малая травматичность, что проявляется в виде снижения послеоперационной боли, быстрого (1–2 сут) восстановления физиологических функций; короткий госпитальный период; снижение срока потери трудоспособности в 2–5 раз; косметический эффект (следы от 5–10 мм проколов); риск развития послеоперационных грыж уменьшается за счет отсутствия широкого рассечения тканей; экономическая эф-

фективность (хотя стоимость операции выше, лечение выходит дешевле за счет экономии медикаментов, уменьшения длительности госпитального периода и сроков реабилитации) [32, 41]. Кроме того, при лапароскопических операциях, по сравнению с открытыми, отмечается меньшая кровопотеря, меньший риск образования послеоперационных спаек и возникновения болевого синдрома [32]. При этом сочетанная урогинекологическая патология требует одновременного решения проблемы ПОМТ и НМ. Симультантные операции по лечению ПОМТ и НМ имеют меньшее количество осложнений, чем изолированное поэтапное лечение данной патологии. Так, число послеоперационных осложнений после симультантных операций при ПОМТ и НМ составляет 2–6,9%, а при изолированных – до 50%. То есть выполнение симультантных операций уменьшает число послеоперационных осложнений по сравнению с изолированными вмешательствами [41, 47]. По мнению некоторых авторов [38, 46], наиболее эффективным и имеющим меньшее количество осложнений при лечении ПОМТ и НМ является лапароскопический симультантный метод. Так, одновременное использование лапароскопической сакрокольпопексии с операцией по Burch или TVT является наиболее эффективным методом лечения пролапса, ассоциированного с НМ. Однако, по мнению многих авторов, при лапароскопической симультантной операции (сакрокольпопексии и операции по Burch или TVT) сохраняется высокий процент осложнений [38] в свя-

зи с развитием гнойно-септического состояния в результате аутоиммунного ответа на инородное тело (mesh-система). Возникает выраженный болевой синдром, гипертермия, сепсис. В связи с этим необходима повторная операции с извлечением сетки и устранением септического состояния [46]. Поэтому перспективным является поиск новых методов устраниения ПОМТ и НМ.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, НМ при цистоцеле – серьезное, трудно поддающееся лечению, часто встречаемое, постоянно прогрессирующее с возрастом заболевание. Существуют как консервативные, так и оперативные методы лечения. Оперативное лечение является основным методом лечения ПОМТ и НМ. Имеется большое количество операций и их модификаций для лечения пролапса, ассоциированного с НМ. Наибольшую эффективность с наименьшей частотой послеоперационных осложнений имеют лапароскопические симультантные операции по лечению ПОМТ и НМ [21, 22, 29]. Метод одновременного оперативного вмешательства заключается в лапароскопической симультанной фиксации матки и шейки мочевого пузыря. Наличие реакции на шовный материал и высокий процент рецидивов без его использования вызывает необходимость дальнейшей разработки новых простых методов лапароскопической симультанной коррекции цистоцеле и НМ.

### Оцінка методів лікування нетримання сечі у хворих з пролапсом органів малого таза (Огляд літератури)

Ю.П. Вдовиченко, Н.С. Луценко, А.О. Люлько

У статті розглядається проблема пролапсу органів малого таза і його ускладнень у вигляді нетримання сечі, а також його епідеміологія, етіологія, клініка, патогенез, основні методи лікування. Описано віддалені наслідки кожного описаного методу лікування.

**Ключові слова:** пролапс органів малого таза, нетримання сечі, методи лікування.

### Evaluation of treatment of urinary incontinence in patients with prolapse of pelvic organs (Literature review)

Y.P. Vdovichenko, N.S. Lucenko, A.A. Lyulko

The article concerns the problem of pelvic organ prolapse and its complications such as urinary incontinence. Reviewed: epidemiology, etiology, clinical features, pathogenesis, basic treatments. We described the long-term effects of each discussed method of treatment

**Key words:** pelvic organ prolapse, urinary incontinence, methods of treatment.

### Сведения об авторах

**Вдовиченко Юрий Петрович** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 205-49-83. E-mail: progre-first@nmapo.edu.ua

**Луценко Наталия Степановна** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожской медицинской академии последипломного образования Министерства здравоохранения Украины, 69000, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20

**Люлько Анастасия Алексеевна** – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожской медицинской академии последипломного образования Министерства здравоохранения Украины, 69000, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (093) 696-24-27. E-mail: anastasiyalulko@gmail.com

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев Ю.Г., Ищенко А.И., Гаджиева З.К., Чушков Ю.В. Расстройства мочеиспускания у женщин – междисциплинарная проблема. – 2012. – № 5–6. – С. 57–63.
2. Аполихина И.А. Возможности консервативного лечения женщин со стрессовым недержанием мочи / И.А. Аполихина, А.И. Железнякова, И.С. Ибинаева // Акуш. и гин. – 2010. – № 2. – С. 17–20.
3. Аполихин О.И., Ромих В.В., Кукушкина Л.Ю., Коршунова Е.С., Захарченко А.В. // Применение метода биологической обратной связи при стрессовом недержании мочи у женщин. – 2010. – № 34. – С. 50–53.
4. Беженарь В.Ф., Богатырева Е.В., Цыпурдеева А.А., Цуладзе Л.К., Русина Е.И., Гусева Е.С. Новые возможности хирурги-

- ческой коррекции тазового пролапса с использованием синтетических имплантов: пути профилактики послеоперационных осложнений. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 6–13.
5. Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания / Под редакцией Аляева Г.Ю. – М., 2010. – С. 5–7.
6. Гвоздев М.Ю. Рецидивные формы недержания мочи. – 2014. – № 3. – С. 80–87.
7. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 875 с.
8. Гормональні зміни у жінок пізнього репродуктивного віку, перименопаузи та постменопаузи на тлі урогенітальних по-

- рушень / А.П. Григоренко, О.Г. Горбатюк-Шиманська, В.М. Кучерук, О.А. Польовий // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 53–56.
9. Григоренко А.П. Дослідження стану зв'язкового апарату матки у жінок перименопаузального та постменопаузального віку з урогенітальним пролапсом / А.П. Григоренко // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 49–52.
10. Деякі аспекти патогенезу випадіння матки та стінок піхви у жінок. Хірургічна корекція / Ю.П. Вдовиченко, А.П. Григоренко, В.М. Бойчук [та ін.] // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2009. – № 1. – С. 198–199.
11. Дивакова Т.С., Мицкевич Е.А. Проллапс внутрішніх статевих органів и

- стрессовое недержание мочи у женщин: патогенез, клиника, диагностика, современные подходы к лечению // Репрод. здор. в Беларуси. – 2009. – № 5. – С. 21–37.
12. Железнякова А.И. Оптимизация лечения стрессового недержания мочи у женщин с помощью метода экстракорпоральной магнитной стимуляции Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – С. 24.
13. Калиниченко С.Ю. Выбор оптимального препарата для заместительной гормональной терапии у женщин в перименопаузе и постменопаузе / С.Ю. Калиниченко, С.С. Апетов // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 18–21.
14. Касян Г.Р., Тупикина Н.В., Гвоздев М.Ю., Пушкарь Д.Ю. Проллапс тазо-



- вых органов и скрытое недержание мочи при напряжении. – 2014. – № 1.
15. Качмазов А.А., Журавлев В.Н., Ромих В.В., Журавлев О.В., Баженов А.А. // Опыт применения уретросуспензииTVT-Secur при недержании мочи у женщин. – 2010. – № 2.
16. Комяков Б.К. Урология: учебник / Б.К. Комяков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 462 с.
17. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. Оперативная гинекология. – М.: МЕДпресс-информ., 2013. – С. 69–71.
18. Краснополский В.И., Титченко Л.И., Чечнева М.А., Петрова В.Д., Краснополская И.В. Ультразвуковой диагностический алгоритм при стрессовой инконтиненции. – 2013. – № 3.
19. Лопаткин Н.А. Урология: учебник / Под ред. Н.А. Лопаткина. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 816 с.
20. Махмеджанова Ф.Н. Урофлоуметрия при дисфункциях мочеиспускания у женщин / Ф.Н. Махмеджанова // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 76–78.
21. Нечипоренко А.Н. Сравнительный анализ результатов некоторых методов хирургического лечения недержания мочи при напряжении у женщин. // ГрГМУ. – 2010. – № 4. – С. 66–68.
22. Нечипоренко Н.А., Нечипоренко А.Н., Юцевич Г.В. Синтетические протезы в оперативном лечении женщин с недержанием мочи при напряжении, сочетающимся с генитальным пролапсом // Урология. – 2010. – № 1. – С. 25–29.
23. Пасечников С.П., Возианов С.А., Лесовой В.Н. [и др.] Урология: учебник / Под ред. С.П. Пасечникова. – Изд. 2-е. – Винница: Нова Книга, 2015. – 455 с.
24. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дуррандин Ю.М., Семятов С.М., Токтар Л.Р., Салимова Л.Я. Перинеология. Опущение и выпадение половых органов: Учеб. пособие. – М.: РУДН, 2009. – 82 с.
25. Солуянов М.Ю., Любарский М.С., Королева Е.Г., Ракитин Ф.А. Ошибки и осложнения хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетических материалов // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 10. – С. 48–52.
26. Тупикина Н.В., Касян Г.Р., Гвоздев М.Ю., Барина М.Н., Пушкарь Д.Ю., Недержание мочи при напряжении после хирургического лечения пролапса тазовых органов. – 2014. – № 2.
27. Трушкевич А.Д., Мысенко А.А., Широкова А.А. Довгань // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 5. – С. 82–84.
28. Урология. Национальное руководство / Под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
29. Чайка А.М. Периоперационная диагностика и дифференциальное лечение недержания мочи у женщин с генитальным пролапсом (клинико-экспериментальное исследование) Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – К., 2016. – С. 1-17.
30. Трушкевич А.Д., Мысенко А.А., Широкова А.А. Довгань // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 5. – С. 82–84.
31. Урология. Национальное руководство / Под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
32. Чайка А.М. Периоперационная диагностика и дифференциальное лечение недержания мочи у женщин с генитальным пролапсом (клинико-экспериментальное исследование) Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – К., 2016. – С. 1–17.
33. Baggish M.S. Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery [Текст] / M.S. Baggish, M.M. Karram. – 4th ed. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015. – 1408 p.
34. Ballert K.N., Biggs G.Y., Isenalmhe A. Managing the urethra at transvaginal pelvic organ prolapse repair: A Urodynamic approach // J Urol. 2009. – Vol. 181. – P. 679–684.
35. Campbell-Walsh / Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Craig A. Peters. – 11th ed. – Oxford: Elsevier Limited, 2016. – 1936 p.
36. Ennemoser S, Schonfeld M, von Bodungen V, Dian D, Friese K, Jundt K. Clinical relevance of occult stress urinary incontinence (OSUI) following vaginal prolapse surgery: long-term follow-up. // Int Urogynecol J. – 2012. – Vol. 23. – P. 851–855.
37. Groutz A., Levin I., Gold R. et al. «Inside-out» transobturator tension-free vaginal tape for management of occult stress urinary incontinence in women undergoing pelvic organ prolapse repair // Urology. – 2010. – Vol. 76. – P. 1358–1361.
38. Kasturi S., Diaz S.I., McDermott C.D. et al. De novo stress urinary incontinence after negative prolapse reduction stress testing for total vaginal mesh procedures: incidence and risk factors // Am J Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 205, № 5. – P. 487. e1–4.
39. Lamers BH, Broekman BM, Milani AL. Pessary treatment for pelvic organ prolapse and health-related quality of life: a review. Int Urogynecol J. 2011 Jun;22 (6) :637-44. doi: 10.1007/s00192-011-1390-7. Epub 2011 Apr 7.
40. Lensen EJM, Withagen MIJ, Kluijvers KB, Milani AL, Vierhout ME. Urinary incontinence after surgery for pelvic organ prolapse // NeuroUrol Urodyn. 2013. – Vol. 32. – P. 455.
41. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse / I. Nygaard [et al.]. // JAMA. – 2013. – № 309 (19). – P. 2016–2024.
42. Maher C, Baessler K, Barber M, Cheon C, Deitz V, DeTayrac R, Gutman R, Sentilhes L, Karram M. Pelvic organ prolapse surgery. // Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence [eds., P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A. Wein]. Paris: Health Publication Ltd, 2013. – P. 1377–1442.
43. Mencaglia L., Minelli L., Wattiez A. Manual Of Gynecological Laparoscopic Surgery 11th ed. – Tuttingen, Germany, 2013. – 257 p.
44. Milsom I, Altman D, Cartwright R, Lapitan MC, Nelson R, Sillen U, Tikkinen K. Epidemiology of urinary incontinence and other lower urinary tract symptoms, pelvic organ prolapse and anal incontinence. // Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence [eds., P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A. Wein]. Paris: Health Publication, Ltd, 2013. – P. 15–107.
45. Outcome of Treatment of Anterior Vaginal Wall Prolapse and Stress Urinary Incontinence with Transobturator Tension-Free Vaginal Mesh (Prolift) and Concomitant Tension-Free Vaginal Tape-Obturator/ Ashraf Abou-Elela, Essam Salah, Haitham Torkey, and Sameh Azazy // Advances in Urology. – 2009. – V. 4.
46. Paul Abrams, Linda Cardozo, Saad Khoury. – Alan Wein; Incontinence Editors, 2009. – 1870 p.
47. Radzinsky V.E. et al. «After-care therapy of patients after vaginal plastic surgery at genital prolapse.» Gynecology, obstetrics and perinatology questions, 5(9) (2010): 40–46.
48. TeLinde's Operative Gynecology / by John A. Rock , Howard W. Jones, John A. Rock Jr. MD, Howard W. Jones. – 11th ed., 2012. – 1472 p.
49. Van der Ploeg M. Protocol for the CUPIDO trials; multicenter randomized controlled trials to assess the value of combining prolapse surgery and incontinence surgery in patients with genital prolapse and evident stress incontinence (CUPIDO I) and in patients with genital prolapse and occult stress incontinence (CUPIDO II) / M. van der Ploeg, M.G. Dijkgraaf, H. van der Vaart, J.P. Roovers // BMC Womens Health. – 2010. – № 11. – P. 1016.
50. Gornel V. Female Genital Prolapse and Urinary Incontinence, 2009. – Informa Healthcare USA. – 71–80 p.

Статья поступила в редакцию 15.02.2016

## НОВОСТИ . СОБЫТИЯ

### 3 7 квітня 2016 року у Солом'янському районі міста Києва стартує програма безкоштовних медичних оглядів для жінок

7 квітня у Всесвітній день здоров'я у Солом'янському районі столиці стартує програма «Все наживне, крім здоров'я», яка триватиме протягом усього року. У рамках цієї програми жінки району можуть пройти безкоштовний медичний огляд, звернувшись до дільничних лікарів акушерів-гінекологів (гінекологічний огляд, огляд грудних залоз).

Цьогоріч започатковується проведення УЗД, загальних аналізів крові та сечі за направленням лікаря. Програма працює з 2015 року. Її мета: максимальне охоплення жінок онкологічними профілактичними оглядами, своєчасне виявлення патології та її лікування. У 2015 році у рамках програми оглянуто 16 565 жінок: у 3097 (19%) виявлено патологію шийки матки, у 1698 (10%) – патологію тіла матки та придатків, у 792 (5%) – патологію грудної залози. **Це 5587 безрежених життів.**

Огляд проводиться в 6 медичних амбулаторіях та в жіночих консультаціях Солом'янського району за наявності паспорту

Відкриття проекту: 7 квітня об 11.00 за адресою вул. **Васильченка, 3** (Амбулаторія загальної практики–сімейної медицини).

**Учасники заходу:** головний лікар пологового будинку № 5 Макаренко Михайло Васильович; заступник головного лікаря пологового будинку № 5 Говсеев Дмитро Олександрович; зав. жіночою консультацією № 1 Дорошенко Ірина Василівна; директор КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 2» Солом'янського району м. Києва Шпильова Валентина Миколаївна; завідувач амбулаторії загальної практики–сімейної медицини № 13 Радичук Вікторія Вікторівна.

# Дифференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці

О.М. Гопчук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено дані, які ілюструють розмаїття ефектів прогестерону та можливостей застосування різних його лікарських форм (сублінгвальної і вагінальної), зокрема препарату Лютеїна. Сублінгвальна та вагінальна форми дають можливість досягти найшвидшого ефекту, при цьому відсутній первинний метаболізм гормону в печінці, отже, не втрачається його концентрація і, таким чином, ця форма введення має найменш тривалий період напіввиведення, але при цьому високу біодоступність.

Вагінальна форма введення залежно від дози (50, 100 або 200 мг) може підтримувати високу концентрацію прогестерону в органі-мішені тривалий час (від 12 до 24 год).

Відповідно до даних біодоступності та наведених у статті клінічних та літературних відомостей препарат Лютеїна є сучасною дозованою формою для підтримки необхідної концентрації прогестерону в плазмі та органі-мішені. Завдяки наявності сублінгвальної та вагінальної лікарських форм та комбінації цих шляхів введення досягається більш висока клінічна ефективність та безпечність застосування мікронізованого прогестерону, тому препарат Лютеїна може бути рекомендований для широкого використання як в акушерській, так і в гінекологічній практиці.

**Ключові слова:** Лютеїна, сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону, вагінальна форма мікронізованого прогестерону, загроза переривання вагітності.

Людство довго було не в змозі вирішити проблему доставки в організм натурального прогестерону – необхідного компонента патогенетичної терапії при прогестерондефіцитних станах. Це вдалося зробити лише у 1935 р. Адольфу Бутенанду, автору розробки ін'єкційного масляного розчину прогестерону, за що він отримав Нобелівську премію. Але після створення масляного розчину прогестерону з'явилося нове завдання – знайти менш болісний, більш прийнятний для тривалого застосування спосіб доставки (у порівнянні з ін'єкціями масляного прогестерону). Створення синтетичних гестагенів стало, так би мовити, проміжним етапом на шляху доставки натурального (ідентичного ендogenous) прогестерону в організм. Так, наприклад, дідрогестерон був синтезований у 1961р. Лише через 20 років, у 1980 р., відкрили унікальну технологію мікронізації, яка дозволила забезпечити доставку в організм ідентичного ендogenous прогестерону безін'єкційним способом [17].

Прогестерон розпадається на велику кількість метаболітів. Основні етапи метаболізму – скорочення подвійного зв'язку в C4 і оксидних групах C3 і C20, гідроксилування на рівні C16 і C21. Метаболіти кон'югуються сульфатами і глюкуронідами й екскретуються сечею. Найбільш важливі метаболіти, які циркулюють у крові, – це 17 $\alpha$ -гідроксипрогестерон, 11-дезоксикортикостерон і 20-дигідропрогестерон. Біотрансформація прогестерону в дезоксикортикостерон відбувається в основному в нирках і пропорційна концентрації прогестерону в сироватці крові. Дезоксикортикостерон – попередник альдостерону, який має сильний мінералокортикоїдний ефект, котрий зазвичай перекривається антиміне-

ралокортикоїдною активністю молекули прогестерону. Антимінералокортикоїдна активність 200 мг перорального мікронізованого прогестерону дорівнює активності 25–50 мг спіронолактону. У результаті всіх взаємодій натуральний мікронізований прогестерон профілактує затримку рідини в організмі жінки [2].

Слід зазначити, що природні метаболіти прогестерону 5 $\beta$ -прегненолон, 5 $\beta$ -прегнадіон мають властивості підсилювати токолітичні ефекти натурального прогестерону [22]. А 5 $\alpha$ -метаболіти, у тому числі 5 $\alpha$ -прегнанолон, зв'язуються з GABA-рецепторами головного мозку та чинять нейропротекторну, анксиолітичну і седативну дію.

Отже, 5 $\alpha$  і 5 $\beta$  – природні метаболіти натурального прогестерону – мають токолітичний і анксиолітичний ефекти.

Поза вагітності синтез прогестерону у другу фазу циклу є показником овуляторних циклів і спроможності жінки до зачаття. Серед багатьох впливів прогестерону на організм виділяють його основне значення – щомісячна підготовка статевих органів жінки до вагітності. Якщо вагітність не настала, жовте тіло зазнає зворотного розвитку і у відповідь на різке зниження рівня статевих гормонів виникає менструація.

Порушення секреції прогестерону виникає при ановуляції або за відсутності жовтого тіла і відповідно прогестерону. У таких випадках у крові визначають лише незначні концентрації прогестерону, який синтезується в наднирниках. Такий стан називається гіпофункцією жовтого тіла або недостатністю лютеїнової фази (НЛФ), що клінічно проявляється безпліддям, передменструальним синдромом, мастопатією або циклічною мастодінією, розвитком гіперплазії ендометрія. Якщо настала вагітність, недостатність прогестерону може бути причиною загрози її переривання або невиношування, а також початком самовільних передчасних пологів.

## Роль прогестерону у збереженні вагітності

Загальновідома ключова роль прогестерону в гестаційному процесі, особливо для збереження вагітності. Запліднення яйцеклітини і утворення трофобласта попереджають лізіс жовтого тіла. Його структура і гормональна активність підтримуються і стимулюються хоріонічним гонадотропіном. Прогестерон, який виробляє жовте тіло під час вагітності у все зростаючій кількості, забезпечує її розвиток і збереження протягом перших 8 тиж. Після 10-го тижня основним джерелом прогестерону стає трофобласт. Динаміка вмісту прогестерону у крові вагітної характеризується безперервним зростанням: від 25 нг/мл на 5-й день вагітності до 130–160 нг/мл наприкінці 38-го тижня. Після цього строку рівень гормону знижується [2]. Серед показників, що визначають мікроциркуляцію, в точу числі в судинах матки, найважливішими є в'язкість крові, гематокрит, концентрація високомолекулярних білків, адгезія та агрегація еритроцитів та тромбоцитів. Безумовно, універсальним регулювальним фактором мікроциркуляції є оксид азоту (NO). Дефіцит NO веде до порушення судинного тонуусу з розвитком вазоконстрикції, збільшення агрегації тромбоцитів, проліферативних змін в судинній стінці, активації прозапальних цитокінів. Означені ефекти й

погіршення реологічних властивостей крові призводить до зміни порогу тоничної активності міометрія, наслідком чого може стати втрата вагітності. Прогестерон у свою чергу нормалізує поріг збудження маткових м'язів, попереджає відторгнення ембріона, тобто забезпечує збереження вагітності.

### Вплив прогестерону на імунну систему

Велике значення має імуносупресивний ефект прогестерону для забезпечення толерантності імунної системи материнського організму до антигенів плода.

Необхідно зупинитись на ролі прогестерону у запобіганні імунного конфлікту між організмами матері й ембріона, що призвело б до його відторгнення. Прогестерон проявляє імуносупресивну активність, спрямовану на системи клітинної (Т-лімфоцити) і гуморальної (В-лімфоцити) імунної відповіді. Зокрема, він інгібує проліферацію лімфоцитів периферійної крові при стимуляції їх різними мітогенами – фітогемаглютиніном, конконалліном-А, а також прозапальними цитокінами – фактором некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкінами-1 та ін., які є безпосередніми факторами пошкодження ендотелію [24]. Під час вагітності під впливом алогенних антигенів плода різко зростає кількість лімфоцитів периферійної крові, які мають рецептори до прогестерону, причому відносна кількість таких лімфоцитів при ранніх спонтанних абортax і пізніх викиднях значно нижча, ніж при вагітності з нормальним перебігом.

Таким чином, *натуральний прогестерон* під час вагітності відіграє роль природного імунодепресанта: стримує розвиток Т-лімфоцитів, пригнічує їхню проліферативну відповідь, блокує реакції клітинної цитотоксичності і знижує ефективність фагоцитозу.

### Прогестерон і регуляція рівня андрогенів

Прогестерон здатний конкурувати з тестостероном за  $5\alpha$ -редуктазу. Цей фермент перетворює тестостерон у значно більш активний андроген –  $5\alpha$ -дигідротестостерон, а прогестерон – у  $5\alpha$ -дигідропрогестерон ( $5\alpha$ -прегнадіон). Завдяки конкурентним взаємодіям прогестерон послаблює утворення активного андрогенного метаболіту. Надлишок андрогенів при вагітності може мати несприятливий вплив на розвиток плода й обмін речовин. Захисна дія прогестерону по відношенню до андрогенів материнського організму досить суттєва, оскільки при вагітності активується утворення андрогенних стероїдів у корі наднирників (разом з кортикостероїдами) і вони вільно проникають до плода через плаценту [15]. Крім того, підвищений рівень ендогенних андрогенів у материнському організмі практично неминучий, якщо у жінки є вроджена гіперплазія кори наднирників, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) [13, 15].

Незважаючи на те що ін'єкційна форма гормону забезпечує точне дозування і високу біодоступність засобу, необхідність частих ін'єкцій, їхня болочість, нерідко місцеве запалення продовжують вважати недоліками цього способу. У першу чергу вони мають місце при призначенні прогестерону з метою збереження вагітності, у програмах допоміжної репродукції, в тому числі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), при підготовці ендометрія для реципієнтів при ЕКЗ із донацією ооцитів та при переносі в матку заморожених ембріонів, у програмах внутрішньоматкової інсеминації, з метою підтримки лютеїнової фази у спонтанних або індукованих циклах, у схемах замісної гормонотерапії в комбінації з естрогенами при клімактеричних порушеннях та ін. [26].

Пероральний шлях є переконливішим порівняно з ін'єкційним, але до недавнього часу він не був достатньо ефективним через часткову інактивацію препаратів прогестерону в печінці, але винайдення сублінгвальної форми вирішило цю проблему. Проблема біодоступності вагінального прогестерону вдалося вирішити шляхом створення

сучасних препаратів прогестерону, в тому числі гелів і таблеток для інтравагінального застосування [27]. Вагінальний шлях введення прогестерону має свою форму – *вагінальні таблетки або вагінальний гель*, тільки ці форми прогестерону *затверджені міжнародною організацією FDA* для вагінального застосування! <http://www.accessdata.fda.gov>

Отже, вагінальна форма Лютеїну – це таблетка, яка розчиняється у піхві протягом 5 хв та має адаптований рН до рН піхви [27]

Лютеїна – натуральний прогестерон в сублінгвальної та вагінальної формі, володіє високою біодоступністю, має багато переваг порівняно з іншими гестагенними препаратами. Препарат добре себе зарекомендував як в країнах Європи, так і СНД, має міжнародні та вітчизняні дослідження з ефективності та безпечності.

При вагінальному шляху введення вдається швидко досягти необхідних концентрацій прогестерону в тканинах матки. Bulletti із співавторами надали детальний опис механізму «первинного проходження кризь матку» (безпосередня пряма доставка прогестерону із піхви в матку) [20], що пояснює переваги таргетної дії препарату Лютеїна при вагінальному застосуванні. З ендометрія прогестерон залежно від потреби організму поступово надходить у систему кровообігу. Це дозволяє домогтись максимальної ефективності прогестерону при мінімальних побічних ефектах.

Лютеїну широко застосовують у гінекологічно-акушерській практиці. Так, у гінекології препарат ефективний у лікуванні гіперплазії ендометрія, дисфункціональних маткових кровотеч, аменореї, недостатності лютеїнової фази, перименструального синдрому, а також у складі замісної гормонотерапії менопаузальних розладів [4, 5, 12]. В акушерській практиці натуральний мікронізований прогестерон Лютеїна застосовують у разі загрози викидня, при звичному невиношуванні вагітності, з метою профілактики передчасних пологів (ПП) [6, 16, 21]. Прогестерон значно ефективний при вагітності на фоні порушень імунної системи, нейрообмінно-ендокринних розладів, а також при підвищеній скоротливості міометрія.

З 8-го до 12-го тижня гестації триває критичний період лютео-плацентарної передачі, і якщо процеси старіння жовтого тіла і дозрівання прогестеронсинтезувальної функції плаценти не будуть адекватно скоординовані, виникає дефіцит прогестерону. Медичне товариство матері і плода (2012) також відзначає, що застосування вагінального прогестерону супроводжується зниженням ризику ПП, перинатальної захворюваності і смертності та може бути запропоноване жінкам з одноплідною вагітністю, ПП в анамнезі та з короткою шийкою матки (визначеною на 18–24-у тижні вагітності) [7].

Вагінальний прогестерон як засіб для запобігання ПП включений до клінічних рекомендацій європейських, канадських і американських професійних асоціацій, що також свідчить про добру вивченість та доцільність його застосування у вагітних з ризиком ПП [23, 25, 28].

У рекомендаціях Американського конгресу акушерів і гінекологів (2008) відзначено, що для профілактики повторних ПП прогестерон слід призначати жінкам з одноплідною вагітністю, а також жінкам із самовільними ПП через передчасні переїми або передчасний розрив плодових оболонок.

Варто розглянути можливість призначення вагінального прогестерону жінкам без симптомів ПП із випадково виявленою дуже короткою шийкою матки (менше 15 мм). Європейські рекомендації наголошують на необхідності ранньої профілактики ПП мікронізованим прогестероном або 17-гідроксипрогестероном для запобігання рецидивів у жінок з ПП в анамнезі [3].



Таблиця 1

Швидкість настання ефекту при загрозі переривання вагітності (ЗПВ)

Діагноз	Обґрунтування	Лютеїна сублінгвально
Загроза переривання вагітності (ЗПВ)	Максимальна біодоступність протягом 30 хв [19] Швидке зниження симптомів ЗПВ на другий день терапії [18] Відсутність пресистемного метаболізму в печінці [19]	100 мг × 3-4 роки на добу

Таблиця 2

Довготривала терапія препаратом Лютеїна

Діагноз/Показник	Обґрунтування	Лютеїна вагінально
ЗПВ. Звичне невиношування	86,7% успішної пролонгації вагітності до 37-38 тиж [16]	100 мг × 2 рази на день; до 300 мг на добу
Після гострого періоду ЗПВ	Зменшення скарг, відсутність УЗД-маркерів ЗПВ [16]	100 мг на добу
Прегравідарна підготовка	Покращання плаценталії, зниження частоти розвитку гестаційних та акушерських ускладнень [16]	50-100 мг × 2 рази на добу з 16-го по 25-й день МЦ
Профілактика ПП	Зниження ризику ПП. На терміні до 34 тиж [23] скорочує неонатальну захворюваність	100-200 мг × 1 раз на добу до 36 тиж
ПП і коротка шийка матки	Знижує ПП і неонатальну захворюваність і смертність [3]	100-200 мг × 1 раз на добу до 36 тиж
Індукована вагітність (програма ЕКЗ)	Підвищує частоту настання вагітності та знижує ризик виникнення ЗПВ, що настала після лікування методами ЕКЗ [28]	200 мг × 2 рази на добу (до 77-го дня після трансферу ембріона)

### Клінічні аспекти застосування прогестерону

Використання гестагенів при загрозі викидня регламентується Клінічним протоколом з акушерської допомоги «Невиношування вагітності» (доповнення до Наказу МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р.) [14]. Згідно з ним для лікування загрозового абортів за наявності показань використовують різноманітні препарати прогестерону: масляний розчин для внутрішньом'язового застосування, мікронізований прогестерон для вагінального і перорального застосування, синтетичні похідні прогестерону для ентального застосування. Перша і на сьогодні єдина сублінгвальна форма прогестерону – таблетки Лютеїна – була зареєстрована вже після створення Клінічного протоколу в Україні, у 2009 р. Дози і терміни використання гестагенів Протоколом не регламентовані.

Важливою умовою, що визначає вибір препарату для лікування, є його безпека. У роботі [3] було проведено моніторинг усіх можливих небажаних проявів і оцінювання переносимості природного мікронізованого прогестерону (Лютеїна, сублінгвальні і вагінальні таблетки) у пацієток з симптомами загрози викидня у I триместрі вагітності. Отримані результати клінічного дослідження свідчили про відсутність місцевих або системних побічних реакцій.

### Застосування препарату Лютеїна. Форми, дози Акушерство

*Коли потрібна швидка або тривала терапія*

З метою збереження вагітності при загрозі її переривання рекомендують щоденне сублінгвальне застосування Лютеїни по 300–400 мг на добу (табл. 1). Основна мета такої терапії – швидке зняття симптомів загрози, що забезпечує швидкість всмоктування та високу біодоступність сублінгвальної форми прогестерону. Вітчизняний досвід свідчить про те, що вживання Лютеїни аж до 28–30 тиж вагітності значно знижує ризик пізнього викидня і передчасних пологів, що вочевидь пов'язано з токолітичними ефектами даного препарату [5, 7].

*Особливо ефективна схема комбінованої терапії загрози ПП сублінгвальною формою Лютеїни в дозі 300 мг на добу з подальшим застосуванням вагінальної форми 100–200 мг на добу [7].*

Для тривалого застосування з метою лікування ЗПВ, ПП, ускладнень при короткій шийці матки або їхньої профілактики рекомендована вагінальна форма Лютеїни [6, 7, 16] (табл. 2).

Сьогодні велику увагу приділяють застосуванню натурального прогестерону (Лютеїна) при загрозі передчасних пологів. Попередження ПП стало однією з основних завдань перинатальної медицини [9]. Лікування цієї патології полягає у використанні лікарських засобів, серед яких найпоширенішими є β-міметики. Однак вони спричинюють розвиток деяких побічних ефектів, в основному з боку серцево-судинної системи матері.

Токолітична дія прогестерону: блокує ефект окситоцину, α-адренергічну стимуляцію; зменшує кількість рецепторів до окситоцину, синтез і число рецепторів до простагландину F2a; контролює рівень естрогенів, інгібує утворення синцитію.

При вживанні Лютеїни (100 мг) сублінгвально відзначались максимальні рівні прогестерону у крові і меншою мірою – у плаценті приблизно через 30 хв. Ураховуючи доведені раніше існування градієнта концентрації прогестерону залежно від близькості до плаценти, можна пояснити більш високі рівні прогестерону на ділянках міометрія поруч з плацентою за рахунок дифузії гормону з плаценти у міометрій.

Одночасно у плаценті знижується рівень естрогенів. Локальні зміни естрогенів у міометрії відповідають градієнту концентрації, притаманного прогестерону.

Токолітична дія прогестерону достатня у 80% випадків для попередження ПП, хоча дія прогестерону, вжитого сублінгвально, не така інтенсивна і не така швидка, як при внутрішньовенному введенні β-міметиків. *Рівень прогестерону збільшується приблизно на 50% через 30 хв після сублінгвального вживання 100 мг мікронізованого прогестерону. Число маткових скорочень також зменшується практично на 50% через 1 год після початку лікування.*

Наступне вживання прогестерону доцільно призначати через 4–8 год залежно від ступеня клінічних проявів загрози ПП. У наступні дні препарат призначають кожні 8 год, потім дозу зменшують до 100–200 мг на добу.

Поєднане застосування β-міметиків і мікронізованого прогестерону дозволяє значно скоротити час внутрішньовенної інфузії токолітиків (у 1,8–2 рази) і суттєво зменшити їхню загальну дозу (у 3,5 разу).

Показаннями для інтравагінального використання Лютеїни, крім невиношування вагітності, є також безпліддя,



Мал. 1. Застосування препарату натурального прогестерону Лютетіна у жінок з МС

пов'язане з недостатністю жовтого тіла, і необхідність підтримки лютеїнової фази при виконанні допоміжних репродуктивних технологій. З метою поповнення дефіциту прогестерону у спонтанному або індукованому менструальному циклі Лютетіну призначають по 100–200 мг на добу протягом двох вживань, починаючи з 16-го дня циклу протягом 10 днів. При затримці менструації або настанні вагітності вживання препарату слід відновити. При застосуванні Лютетіни в циклах ЕКЗ препарат вводять у подвійній дозі, починаючи з дня ін'єкції хоріонічного гонадотропіну до 12 тиж вагітності.

У вагітних з АФС застосування Лютетіни має особливе значення, оскільки відомо, що АФА надто гетерогенні як за своєю структурою, так і за ефектами: низка з них має анти-ХГЛ-ефект, тобто пригнічує продукцію хоріонічного гонадотропіну, внаслідок чого виникає недостатня прогестеронова підтримка вагітності. У такій ситуації введення ззовні ХГЛ неефективне, єдиний можливий шлях – заміщення дефіциту прогестерону. Оскільки гормональний препарат повинен використовуватись в умовах тромбофілії, то до нього пред'являють і особливі умови – він не повинен мати потенційно протромботичний ефект: цій умові відповідає Лютетіна. Через те що АФА не тільки на гормональному рівні втручаються у перебіг вагітності, змінюють адгезивні властивості передімплантаційного ембріону, але й змінюють властивості екстрацелюлярного матриксу слизової оболонки ендометрія, спричиняють тромбування «ранніх» судин плаценти, тому абсолютно необхідно призначати Лютетіну не ізольовано, а в поєднанні з низькомолекулярним гепарином (НМГ) [10].

Наведені вище властивості натурального прогестерону Лютетіна зумовлюють його ефективність і безпеку не тільки у вагітних з ендокринними факторами, але й у вагітних з тромбофілією, ендотелопатією, притаманних гіпергомоцистеїнемії [11].

*Позитивні особливості Лютетіни як натурального прогестерону у вагітних з тромбофілією, у тому числі і з гіпергомоцистеїнемією:*

- відсутність побічних метаболічних впливів на систему гемостазу;
- відсутність побічних ефектів на функцію печінки;

- відсутність негативного ефекту на вуглеводний та ліпідний обміни;
- антицитокіновий ефект (зниження рівня прозапальних цитокінів IL-1, TNF- $\alpha$ );
- відсутність негативного впливу на статеву диференціювання плода;
- фізіологічна регуляція рівня андрогенів (антиандрогенний ефект);
- токолітичний ефект;
- відсутність ребаунд-ефекту;
- відсутність антигонадотропного ефекту;
- позитивний нейротропний ефект.

У пацієнок з метаболічним синдромом (МС) і СПКЯ практично завжди спостерігається відносна або абсолютна прогестеронова недостатність [1]. При виявленні у жінок з МС дефіциту прогестерону, а також неповноцінності лютеїнової фази (НЛФ), рекомендується призначати Лютетіну [4].

Лютетіна має ефект «контролю» за рівнем андрогенів, здатність знижувати активність андрогенів при гіперандрогенії і зберігати вагітність, а також, що має принципове значення, не впливає негативно на статеву диференціювання мозку плода [19]. Це вкрай важливо для подальшого правильного розвитку статеві системи дитини, його репродуктивного і психічного здоров'я у період дорослого життя [5].

Незалежно від способу введення мікронізований прогестерон не має антигонадотропної активності і не пригнічує продукцію прогестерону яєчниками, також не має ребаунд-ефекту у разі відміни. Важливою властивістю препарату є відсутність негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обміни, згортання крові, артеріальний тиск. Маючи легку гіпотензивну дію за рахунок антиальдостеронового ефекту, препарат Лютетіна не затримує рідину в організмі, не впливає на збільшення маси тіла, а також не зумовлює розвиток депресії, як препарати синтетичних прогестинів, і на відміну від масляного розчину прогестерону (ін'єкційна форма) добре переноситься без розвитку непередбачуваних побічних ефектів. Усі ці властивості Лютетіни відіграють важливу роль у випадках застосування його у жінок з ожирінням і МС (мал. 1) [5].

Адекватні дози для корекції гінекологічної патології

Діагноз	Обґрунтування	Лютеїна вагіально	Лютеїна сублінгвально
НЛФ	Забезпечує адекватну секреторну трансформацію ендометрія [8] Ефективний та безпечний препарат для корекції НЛФ [5]	50-100 мг × 2 рази на добу з 16-го по 25-й день МЦ	50 мг × 3 рази на добу з 16-го по 25-й день МЦ
Гіперплазія ендометрія	Ефективна терапія гіперпластичних процесів ендометрія [4] Стійкий ефект і безрецидивність терапії [12]	100 мг × 2 рази на добу з 5-го по 25-й день МЦ	50 мг × 3-4 рази на добу з 5-го по 25-й день МЦ

### Дози і форми введення Лютеїни

Для досягнення максимальної ефективності терапії та комфорту застосування препарат Лютеїна має окрему сублінгвальну форму для сублінгвального застосування та окрему вагіальну форму для вагіального застосування.

Отже, виходячи з правил фармакології, кожний шлях застосування повинен мати свою форму, яка адаптована для даного шляху введення.

Наприклад, якщо у дослідженні йдеться про призначення вагіального прогестерону, то в якій формі прогестерон може застосовуватися: масляній, желатиновій, крем, гель чи таблетка?

Правило просте, для вагіального шляху – вагіальна форма!

При сублінгвальному введенні 50 мг препарату максимальна концентрація відзначається через 30 хв, але потім поступово знижується до низьких значень через 6–7 год. При вагіальному введенні максимальна концентрація досягається через 4–6 год, але тримається на досить високому рівні до 12 год, при цьому середня концентрація прогестерону в плазмі становить 10,9 нг/мл [8].

Таким чином, при застосуванні 100 мг Лютеїни на добу концентрація препарату дорівнює концентрації прогестерону в лютеїнову фазу циклу. При застосуванні доз, які перебільшують 100 мг, концентрація прогестерону аналогічна такій у I триместрі вагітності [19].

При застосуванні 200 мг Лютеїни вагіально стабільна концентрація прогестерону може підтримуватися протягом 24 год, що робить цю форму унікальною і досить зручною у використанні (інструкція).

При вагіальному шляху введення Лютеїни збільшується біодоступність препарату: накопичуючись у матці й ендометрії, він поступово підвищує рівень прогестерону в плазмі крові [8].

### Гінекологія

#### Коли не потрібні високі дози

Ураховуючи наступні дані, ми вважаємо за можливе використання цього препарату при таких порушеннях менструальної функції (МЦ):

1. При ановуляторних циклах (ураховуючи d ендометрія 7,5–9 мм) по 50 мг × 2 рази на день під язик з 16-го дня циклу × 10 діб. При d ендометрія 9–10 мм і більше – по 100 мг (2 пігулки) × 2 рази на день з 14-го дня циклу × 12 діб.

2. При дисменорей – по 50 мг × 2 рази на день з 18-го дня циклу × 7 діб. При d ендометрія 9–10 мм і більше – по 100 мг × 2 рази на день з 18-го дня циклу × 7 діб.

3. З метою профілактики ювенільних кровотеч, після зупинки кровотечі (гормональними або негормональними методами) – по 100 мг × 2 рази на день з 12-го або 14-го дня циклу × 12–14 діб.

Лікування цих порушень необхідно проводити протягом 3–9 менструальних циклів.

Для корекції патології статевої сфери препарат Лютеїна призначають (табл. 3):

1. При НЛФ для забезпечення секреторної трансформації ендометрія – по 50 мг під язик × 3 рази на день (або вагіально по 50–100 мг × 2 рази на день) з 16-го по 25-й день циклу.

2. Для ефективної терапії гіперпластичних процесів ендометрія – по 50 мг × 3–4 рази на день сублінгвально (або вагіально по 100 мг × 2 рази на день) з 5-го по 25-й день циклу.

Слід зазначити, що сублінгвальна Лютеїна фактично не має побічних впливів, добре переноситься і може застосовуватися тривалий час.

Своєчасна профілактика та лікування порушень менструальної функції дає можливість зберегти репродуктивне здоров'я, а патогенетичне адекватне використання прогестерону сприяє формуванню двофазного менструального циклу, усуненню дисменореї та маткових кровотеч.

### ВИСНОВКИ

Безумовно, ендогенний прогестерон – найважливіший гормон вагітності, який забезпечує успішну трансплантацію ембріона, контролює імунні реакції матері по відношенню до плода, регулює маткові скорочення і компетентність шийки матки. Клінічна ефективність Лютеїни продемонстрована для випадків абсолютної і відносної недостатності прогестерону, препарат дозволений для застосування під час гестації. Ранній початок замісного лікування при дефіциті ендогенного прогестерону дозволяє попередити пізні ускладнення вагітності (передчасні пологи, прееклампсія).

Підводячи підсумки щодо ефективності препарату Лютеїна при різних формах ендокринного безпліддя, для підтримки імплантації ембріона і збереження вагітності у I триместрі, при здійсненні екстракорпорального запліднення в програмі донації яйцеклітин, а також при екстракорпоральному заплідненні і стимулюванні циклів аналогами Гн-РГ слід зазначити, що препарат не збільшує ризик розвитку гіперстимуляції і більш зручний за застосування порівняно зі щоденними ін'єкціями прогестерону. Лютеїна ефективна при передменструальному синдромі, дисфункціональних маткових кровотечах, вторинній аменорейі і контролі за ростом ендометрія, характеризується кращим профілем безпеки відносно впливу на процеси обміну у порівнянні з іншими синтетичними прогестинами.

Мікронізований прогестерон (Лютеїна) має високу біодоступність не тільки при вагіальному способі введення, але і при сублінгвальному вживанні. Відповідно до даних біодоступності та наведених клінічних та літературних відомостей препарат Лютеїна є сучасною дозованою формою для підтримання необхідної концентрації прогестерону. Завдяки наявності сублінгвальної та вагіальної лікарських форм та комбінації цих шляхів введення досягається більш висока клінічна ефективність та безпечність застосування мікронізованого прогестерону, тому препарат Лютеїна може бути рекомендований для широкого використання як в акушерській, так і в гінекологічній практиці.



## Дифференцированный подход к применению прогестерона в акушерско-гинекологической практике

**Е.Н. Гопчук**

В статье представлены результаты, которые иллюстрируют разнообразие эффектов прогестерона и возможностей применения разных его лекарственных форм (сублингвальной и вагинальной), в частности препарат Лютеина. Сублингвальная и вагинальная формы позволяют достичь быстрого эффекта, при этом отсутствует первичный метаболизм гормона в печени, а значит, не теряется его концентрация в плазме и, таким образом, эта форма введения имеет наименее длительный период полувыведения, но высокую биодоступность. Вагинальная форма, в зависимости от дозы (50, 100 или 200 мг) может поддерживать высокую концентрацию прогестерона в органе-мишени длительный период (от 12 до 24 ч).

В соответствии с данными о биодоступности и представленными в статье клиническими и литературными сведениями препарат Лютеина – современная дозированная лекарственная форма поддержания необходимой концентрации прогестерона в плазме и органе-мишени. Благодаря наличию сублингвальной и вагинальной лекарственных форм и комбинации этих путей введения достигается максимально быстрый терапевтический эффект в экстренных ситуациях, поэтому препарат Лютеина является оптимальным препаратом прогестерона для вагинального (и/или сублингвального) применения для поддержания необходимой концентрации гормона в тканях и может быть рекомендован для широкого использования как в акушерской, так и в гинекологической практике.

**Ключевые слова:** Лютеина, сублингвальная форма микронизированного прогестерона, вагинальная форма микронизированного прогестерона, угроза прерывания беременности.

## Differentiated approach to the use of progesterone in obstetric and gynecologic practice

**E.N. Gopchuk**

The use of combined treatment algorithm different dosage forms (sublingual and vaginal) managed to increase the therapeutic effect of micronized progesterone. The results related to the rapid action of sublingual and then supporting the action of the vaginal forms of Luteina formulation. Sublingual shape allows achieving a rapid effect, there is no primary hormone metabolism in the liver, and hence its concentration is not lost, and thus, this form of administration is the least long half-life.

Due to reaching maximum concentrations within 30 minutes after sublingual administration and rapid effect in emergency situations, Luteina is an alternative preparation vaginal application of progesterone to maintain the required concentration. With the combination of sublingual and vaginal routes of administration increases the clinical effectiveness and safety of micronized progesterone in obstetric practice, so lutein drug can be recommended for widespread use.

**Key words:** Luteina, a sublingual form of micronized progesterone, a vaginal form of micronized progesterone, the threat of termination of pregnancy.

### Сведения об авторе

Гопчук Елена Николаевна – Женская консультация ЦРБ Печерского района, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). – СПб., 2005. – 440 с.
- Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Стулева Н.С., Машкова Т.М. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 2. – С. 79–88.
- Борис Е.Н., Каминский А.В. Порівняльне оцінювання ефективності застосування микронізованого прогестерону перорально, інтравагінально і сублингвально в циклах допоміжних репродуктивних технологій в I триместрі вагітностей, що настали // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99).
- Булавенко О.В., Дзись Н.П., Фурман О.В. Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточным весом // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (39).
- Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П. Клинический подход к коррекции недостаточности лютеиновой фазы препаратом Лютеина // Репродуктивное здоровье. – 2015. – № 3.
- Галич С.Р. Вплив інтравагінального микронізованого прогестерону на плацентацию, перебіг вагітності та пологів у жінок, яким були здійснені прегравадіальні лапароскопічні операції з приводу зовнішнього генітального ендометріозу // Здоровья України. – 2014. – № 2.
- Голянковский О.В., Рубинштейн А.М., Бачинська М.А. Ефективність комбінованого застосування сублингвальної та вагінальної форм микронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів // Здоровье женщины. – 2015. – № 8 (104).
- Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.
- Каминский В.В. Токолитическая терапия: новые возможности / В.В. Каминский, С.И. Жук // Жіночий лікар. – 2008. – № 6. – С. 3.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М., 2003. – 904 с.
- Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М., Бицадзе В.О. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. – М., 2005. – С. 147–180.
- Маланчук Л.М. Применение сублингвальных таблеток микронизированного прогестерона в лечении гиперпластических процессов эндометрия // Здоровье женщины. – 2010. – № 9 (55).
- Манухин И.Б., Геворкян М.А. и соавт. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников. Проблемы репродукции. – М., 1999. – Вып. 4. – С. 7–13.
- Наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», розділ «Передчасні пологи» та зміни до нього № 624 від 03.11.2008 р.
- Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Байбарина Г.В. Гиперандрогения. Практическое руководство. – М., 2004. – С. 3–5.
- Пирогова В.И., Щурпак С.А. Гестагены при привычном невынашивании беременности // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 154–158.
- Резников А.Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение. Практикующий врач. – 2004. – Вып. 3. – С. 5.
- Скрипченко Н.Я., Тиха В.Г. Лікування невиношування у вагітних з лейоміомою матки із застосуванням натурального микронізованого прогестерону // Здоровье женщины. – 2014. – № 2 (88).
- Хомяк Н.В., Мазур В.И. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности // Здоровье женщины. – 2014. – № 4 (90).
- Bulletti C., Cicinelli E., DE Ziegler D. et al. Direct transport of progesterone from vagina to uterus // Obstet Gynecol. – 2000. – № 95. – P. 403–6.
- Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008.
- Haas D.M., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – № 16 (2). – (CD003511.)
- Pandian Ramachandhiran R.M.U., AdeeB N., Parampalam S.D., Kathirkamanathan B., Ahmad Y., Thirunamam A.E. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience // Maturitas, 2009.
- Perricone C., de Carolis C., Perricone R. Pregnancy and autoimmunity: a common problem // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2012. – № 26 (1). – P. 47–60.
- Raghupathy R., Al Mutawa E., Makhseed M., Azizieh F., Szekeres-Bartho J. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage // BJOG. – 2005. – № 112 (8). – P. 1096–1101.
- Romero R., Nicolaidis K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 206. – № 2. – P. 124, e1-19.
- Лук'яничук В.Д., Кузнецова О.В. Дослідження in vitro розчинності препарату в твердій дозованій лікарській формі для інтравагінального введення // Медичинські аспекти здоров'я жінки. – 2016. – № 1 (97). – С. 2–5.
- Shantha S., Brooks-Gunn J., Locke R.J., Warren M.P. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study // J women's Health Gender-based Med. – 2001. – № 10. – P. 991–7.
- Thangaraju Shyam (IN) Randomized controlled study comparing the effectiveness of dydrogesterone and micronized progesterone in improving the sub-endometrial blood flow in idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. Materials of the 15 th World Congress Gynecol. Endocrinol. Florence, 2012.

Статья поступила в редакцию 23.03.2016

# Заболевания молочной железы в практике врачей акушеров-гинекологов

М.Л. Травина<sup>1</sup>, А.Г. Попов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научный Центр Здоровья Детей, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>НЦ МИР СЕМЬИ, г. Санкт-Петербург, Россия

Методическое руководство для врачей широкого профиля: акушеров-гинекологов, детских гинекологов, педиатров, врачей функциональной диагностики, 2016

Маммология как специальность существует довольно давно, с момента попыток лечения объемных образований в молочной железе, но как самостоятельная специальность не выделена до сих пор и является зоной внимания для врачей разных специальностей, нося междисциплинарный характер. Именно онкопатология выявляется и активно лечится, хотя это составляет только 5% от общей массы доброкачественной или дисгормональной патологии молочных желез. Данный подход не направлен на профилактику развития патологии и снижение рисков пролиферативных процессов, а направлен лишь на выявление значимой патологии, что не может привести к снижению роста заболеваемости. В то же время молочная железа – это лакмусовая бумажка эндокринного состояния организма в целом. Железистая ткань молочной железы гормонозависимая и, в первую очередь, реагирует на работу гипоталамо-гипофизарных структур, щитовидной железы, половых гормонов, гормонов надпочечников и гормонально-активных тканей организма. Молочная железа претерпевает трансформации в своем состоянии, связанные как с органогенезом, так и с функциональными и патогенетическими влияниями гормонов на железистую ткань. Под действием сложного комплекса нейрогуморального воздействия ткани молочной железы претерпевают развитие от эмбрионального (мезенхимального) зачатка, через период полового созревания с выходом на пик развития функционального состояния (период лактации) с последующей инволюцией. За период биологической жизни женщины функциональная структура молочной железы проходит развитие от первичного бугорка до полного созревания с развитием альвеолярного аппарата с дольками 4-го типа и с переходом (инволюцией) на более высокую стадию дифференцировки тканей. Процент повышения зрелости тканей увеличивается при каждых последующих родах и грудном вскармливании (основная физиологическая функция молочной железы). Данный механизм дает понятие о причинах возникновения низкодифференцированных раков молочной железы у нерожавших и некормивших женщин. Чем выше функциональная дифференциация тканей, тем ниже злокачественность возможно возникающих состояний.

Наблюдая процесс эмбриогенеза молочной железы, в момент рождения визуализируется ареолярный диск, сосок и под соском «почка» зачатка протоковой системы. Под влиянием гормонального фона матери данный зачаток может подвергаться активации. Клинически это проявляется увеличением области молочных желез, по пальпации – появлением мягкоэластичного подвижного образования под соском размерами от минимального до 5–6 см. Иногда наблюдаются молозивные выделения у новорожденного, что не требует сцеживания или отмены грудного вскармливания. Данное состояние называется **физиологическим нагрубением** молочных желез (термин применяется у новорожденных до 6 мес). При верификации ультразвуковым методом и подтверждении рекомендуется динамическое наблюдение не чаще 1 раза в 6 мес.

В период от 6 мес и до 8 лет рост молочных желез у девочек расценивается как **преждевременное изолированное телархе**

(*преждевременное* – раннее начало роста молочной железы, *изолированное* – только один симптом из симптомокомплекса преждевременного полового созревания, *телархе* – начало роста и развития молочной железы). Данное состояние требует дообследования ультразвуковым методом и динамического наблюдения детским гинекологом или эндокринологом. Любая хирургическая агрессия на зачатке молочной железы у детей и подростков до начала активного ее роста и созревания (операционная тактика – проведение разрезов с введением дренажей, ведение и лечение абсцессов и локальных гнойных воспалений области зачатков молочных желез) в большинстве случаев приводит к травмированию зачатка с последующей аплазией, гипоплазией или серьезной деформацией молочной железы после созревания. Современной тактикой ведения больных с гнойно-воспалительными процессами в области молочной железы являются малоинвазивные методы в сочетании с консервативной антибактериальной терапией.

У лиц мужского пола появление зачатков или железистой ткани в области грудных желез от 6 мес и далее называется **гинекомастией**. Гинекомастия может быть *ювенильная* (подростковая), *ложная* (увеличение железы за счет жировой ткани), *лекарственная* (появление железистого компонента под соском или сосками из-за приема лекарственных средств) и *истинная* гинекомастия (эндокринные нарушения). При выявлении зачатков стромы необходимо консервативное лечение, направленное на снижение чувствительности тканей к эстрогенам и исключение путей экзогенного попадания их в организм (исключение куриного мяса на 3 мес, контроль массы тела). При уже сформированной железистой ткани возможно хирургическое лечение.

**Телархе** – наблюдается чаще с 12±2 года, но и с 8 лет (в России и с 7 лет – во Франции) не является преждевременным. В подростковом возрасте развитие молочных желез может сопровождаться асимметрией начала роста. Разрыв по времени порой составляет до 6 мес (одна грудь, чаще левая, увеличивается, а другая еще нет). Чувствительность ареолы во время пальпации также является нормой и обуславливается активным ростом протоков и сосудов, что приводит к отечности тканей. До завершения полового созревания в молочной железе подростков преобладание железистого компонента характерно для нормального гормонального фона. При наличии **стрий** на коже, преобладании жировой ткани в молочной железе и патологических образований можно говорить о гормональных нарушениях.

**Кистозные включения** у женщин репродуктивного возраста диагностируют при появлении жалоб на локальную болезненность и чувствительность, плотность тканей, они не имеют типичной локализации. При гормональных сбоях кисты могут образовываться за короткий период времени и достигать размеров более 100 мл. Тактика ведения пациенток – санация кист более 1,0 см, при наличии признаков воспаления в кисте, а также кист с тенденцией к росту или при выраженном болевом синдроме. Любые биологические материалы, полученные при манипуляциях, подвергаются цитологическому и/или гистологическому исследованию. Жидкостное содер-

жимое можно исследовать также по биохимическому составу: для выявления соотношения Na–K. Наиболее часто кисты образуются из клеток железистого эпителия молочной железы, и при санации жидкость имеет окраску от светло-соломенной до темно-зеленой; соотношение Na–K 1:3. Эти кисты имеют минимальный риск озлокачествления. Кисты из апокринового эпителия встречаются 1:1000, при санации – жидкость без цвета, абсолютно прозрачная. Цитология не отличается от типичных кист, а биохимический состав имеет обратное соотношение – 3 Na : 1 K. Кисты из апокринового эпителия повышают риск возникновения РМЖ. При обнаружении признаков разрастания в кисте (по УЗИ: анэхогенное образование с гипоэхогенным включением или при диагностической пункции: бурая или кровянистая жидкость из полости кисты) требуется проведение дополнительного исследования с введением воздуха в полость кисты – пневмокистограммы. Рентгеновская пневмокистограмма необходима для оценки внутреннего контура капсулы кисты, а также определения точной локализации данного образования в тканях молочной железы. После откачивания жидкости вводится воздух, что является контрастом при последующем рентгеновском исследовании в двух проекциях (прямой (краниокаудальной) и боковой (медиолатеральной)). Более активная тактика санаций кист используется в двух случаях: в подростковом возрасте и при прегравидарной подготовке молочных желез к беременности или во время беременности. При УЗИ молочных желез подростков у каждой 10 девушки (независимо от наличия или отсутствия менархе) выявляются кистозные образования. Локализация кист в подростковом возрасте в 95% располагается в ареолярной зоне. Симптом «синошности» на коже по ареоле или на ее границе в 98% свидетельствует о наличии кисты. При этом отсутствие этого симптома не гарантирует отсутствия кистозного образования у подростка. Основное осложнение данной патологии у детей и подростков – инфицирование кистозного образования. Поэтому наиболее правильная тактика ведения подростков с кистозными образованиями под соском – санация всех кист более 1,0 см тонкоигльной пункцией для снижения рисков воспалительных осложнений. Вероятность рецидивирования кист, санированных под ультразвуковым контролем, у подростков составляет менее 5%. Пациентки после санации не требуют общей антибактериальной терапии. Кисты во время лактации могут мешать проходимости протоков и вызывать лактостазы, а также при любых воспалительных процессах имеющаяся кистозная полость может инфицироваться и переходить в гнойный абсцесс. Таким образом, лечение кист состоит из коррекции дисгормональных состояний, а также тонкоигльной биопсии.

Существуют более редкие кистозные образования – организованные кисты, олеогранулемы, масляные кисты.

**Фиброаденома** – доброкачественное образование молочной железы. Изменения происходят за счет преобладания ги-

перпластических процессов паренхиматозной или соединительной ткани молочной железы, часто отмечаются смешанные формы. В литературе все еще можно встретить характеристику фиброаденомы как опухоль молодых – в возрасте от 15 до 25 лет, хотя в нашей практике они встречались и в 9 лет (еще до менархе), и впервые выявленные в 46 лет (после гормональной стимуляции – ЭКО, «пожарная» контрацепция). Клинически фиброаденома представляет собой округлое/овальное образование с четкими контурами, подвижное, безболезненное. Размеры варьируются. Обычно выявляются самостоятельно или при профилактических осмотрах. Формирование узла занимает от 3 мес до года, но некоторые фиброаденомы (ювенильные или листовидные) могут вырасти до размеров больше 5 см даже за более короткий срок. Диагностика фиброаденомы сочетает клинический осмотр, УЗИ, тонкоигольную биопсию с цитологическим исследованием материала. Решение вопроса об операции зависит от размера фиброаденоматозного узла, сформированности капсулы, клеточного состава узла, тенденции к росту, активности кровотока на режиме доплеровского картирования. Абсолютных показаний и критериев к хирургическому лечению, основываясь на размерах самого образования, нет. Неосложненные фиброаденомы рекомендуется удалять энуклеацией, тогда как пограничные состояния – секторальной резекцией. Операция может быть проведена как под местной, так и под общей анестезией.

Филлоидная (листовидная) опухоль у подростков встречается в 0,4% случаев. Обычно она имеет склонность к активному росту, с четкими полициклическими контурами, подвижная. Филлоидная опухоль плотнее и более фрагментирована, чем другие фиброаденомы. Несмотря на то, что филлоидная опухоль чаще доброкачественная, есть описания перехода ее в саркому.

**Внутрипротоковая патология** – встречаются внутрипротоковые папилломы молочной железы, а также внутрипротоковый рак. Из-за малых размеров данный вид патологий не выявляется при УЗИ или при маммографии. Первым симптомом являются выделения из сосков. Выделения могут быть различными и нуждаются в дообследовании. Дифференциальная диагностика по типу выделений представлена в табл. 1.

При кровянистых, янтарных и даже прозрачных выделениях из соска при дифференциальной диагностике можно диагностировать и гормональный сбой, и эктазию протоков, и травму, и внутрипротоковую папиллому, и РМЖ.

Молозивные выделения, зеленоватые, серозные или почти черные из нескольких протоков с двух сторон не подозрительны на внутрипротоковый рак, но могут сопровождать такие состояния, как галакторея, мастопатия, и необходимо исключить внутрипротоковые папилломы. Густые, тянущиеся зеленые выделения (не по цвету, а по цитологическому заключению) отражают воспалительный процесс – мастит, галактофорит.

Таблица 1

**Предположительный диагноз состояния молочной железы в зависимости от цветовой характеристики и цитологического заключения выделений из соска**

Выделения	Цитология	Диагноз
Белые	Молозивные клетки	Галакторея или период лактации
Мутно-соломенные, зеленые, серозные	Бесструктурные массы, клетки поверхностного эпителия	Фиброзно-кистозная мастопатия
Светлые (густые, плотные)	Детрит, жировые массы	Эктазия протоков
Желтые, зеленые (тянущиеся)	Нейтрофильные гранулоциты, макрофаги, бесструктурные массы	Галактофорит, мастит
Прозрачные, янтарные, бурые	Бесструктурные массы	Фиброзно-кистозная мастопатия
Прозрачные, янтарные, бурые, кровянистые	Эритроциты, макрофаги, клетки кубического эпителия	Внутрипротоковая патология



Классификация типов патологических состояний молочной железы

Показатель	Типы патологических состояний молочной железы			
По наличию возбудителя	Инфекционный	Неинфекционный		
По функциональному состоянию	Лактационный	Нелактационный		
По клиническому течению	Острый	Подострый	Хронический	
По виду поражаемых структур	Паренхиматозный (железистая ткань)	Интерстициальный (соединительная ткань)	Галактофорит (по протокам)	Ареолит (около соска)
По локализации	Антемаммарный	Субареолярный	Интрамаммарный	Ретромаммарный
По характеру воспалительного процесса	Инфильтративный	Серозный (не инфекционный)	Гнойный (абсцедирующий, флегманозный, гангренозный)	
Пути инфицирования	Каникулярный (через протоки)	Гематогенный	Лимфогенный	
По локализации в молочной железе	Верхне-наружный	Верхне-внутренний	Нижне-внутренний	Нижне-наружный

**Галакторея** – появление молозивных или прозрачных выделений в ответ на повышение пролактина вне периода беременности и лактации. Причиной может служить гормональный сбой (аборты, прием «пожарной» контрацепции, микроаденома гипофиза, гипотиреоз, медикаментозные воздействия, местная секреция пролактина тканями молочной железы).

Серозные и серозно-бурые выделения могут наблюдаться при внутрипротоковых папилломах, а также при пролиферации и эктазии протоков, и требуют цитологического исследования или проверки «азопирамовым тестом». Янтарные и кровянистые выделения бывают первым признаком внутрипротоковой патологии или уже онкопатологии, и необходимо мазок-отпечаток исследовать цитологически для определения дальнейшей тактики дообследования.

Алгоритм исследования выделений заключается в визуальной дифференцировке: молозивные не исследуют, гнойно-подобные и кровянистые исследуют цитологически. Серозные, бурые и янтарные выделения можно исследовать цитологически, а также химическим методом: на фильтровальную бумагу помещают 1 каплю выделений и 1-2 капли рабочего раствора азопирама (или: азопирам разведенный 1 капля и 3% перекись водорода 1 капля). При появлении фиолетового окрашивания реакция считается положительной, что означает наличие элементов крови в выделениях и является показанием к проведению дополнительного исследования – дукаграфии [64].

**Инфекции и воспаление молочных желез** – эти состояния встречаются в любом возрасте и протекают в основном с яркой клинической картиной. Частично данные о них собраны в табл. 2.

**Нелактационный и лактационный мастит** – чаще острое состояние с быстро нарастающей клиникой. На фоне относительного здоровья в течение нескольких дней появляется плотность, болезненность, а также кожное покраснение локального участка. В период лактации часто сопровождается общей гипертермией с яркой картиной интоксикации. В структуре гнойно-воспалительных заболеваний молочных желез доля нелактационного мастита возросла с 5% в середине 80-х годов XX века до 60% к 2000 году и в настоящее время не снижается [69]. Число больных нелактационным маститом в подростковом и юношеском возрасте составляет 16–19% от общего количества пациенток с воспалительными заболеваниями молочной железы вне периода лактации. Основываясь на клинической картине и на данных УЗИ, пациентам определяется различная тактика лечения:

- 1) только консервативное лечение (местные антибиотики 2 раза в день с динамическим наблюдением через 4–5 дней);
- 2) назначение местной терапии и общей антибиотикотерапии;
- 3) антибиотикотерапия и малоинвазивные вмешательства (тонкоигольная аспирационная биопсия с промыванием полости антибиотиком).

Длительность терапии зависит от динамики и состояния пациентов и составляет срок от 5 дней.

В период лактации тактика лечения и ведения мастита такая же. У пациентки с наличием только клинически выраженной патологии: активная эвакуация молока, далее – холод на 5–10 мин (лед через один слой ткани), затем – местный антибиотик. При наличии абсцесса добавляется малоинвазивное вмешательство с промыванием полости антибиотиком (общие антибиотики, разреженные при кормлении). Женщина может продолжать кормить здоровой грудью, а при отсутствии гнойных выделений из соска – и большой грудью тоже. Данная тактика позволяет сохранить грудное вскармливание, вести пациентку в амбулаторных условиях, не мешая проведению гигиенических мероприятий, и в дальнейшем не оставляет деформирующих рубцов на коже. УЗ-контроль – при отсутствии полости и положительной динамики через 3–5 дней. После лечебной пункции – УЗ-контроль через день и при положительной динамике – через 3 и 10 дней. При отсутствии динамических изменений – на следующий день.

Наиболее распространенный диагноз – **фиброзно-кистозная мастопатия** (ФКМ). Это фоновое состояние для любых патологических процессов в молочной железе. При наличии уже одного из данных симптомов можно устанавливать этот диагноз: клинико-anamnestические – жалобы на болезненность и отечность молочных желез; физикальный осмотр – выявление плотных неравномерных участков железы, наличие выделений из соска; при ультразвуковом исследовании – визуализация протоков, наличие участков гипо- и гиперэхогенных тканей, анэхогенные включения; при рентгенологическом исследовании – нарушение архитектоники ткани, неоднородность рисунка.

Целесообразно рассмотреть взаимосвязь этиологии и факторов риска развития фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) и рака молочной железы (РМЖ).

**РМЖ** – полиэтиологическое заболевание, к настоящему времени идентифицировано более 80 факторов риска РМЖ, которые можно разделить на 5 групп: половые и возрастные, генетические, репродуктивные, гормональные и обменные, внешней среды и стиля жизни. Как правило, к развитию РМЖ приводит не один, а комплекс факторов.

Факторы риска развития РМЖ и ФКБ

Факторы риска	РМЖ [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]	ФКБ [1, 2, 8, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]
Половые, возрастные	Женский пол (1/3 случаев в пременопаузе, 2/3 - в постменопаузе)	Женский пол; 30-50 лет
Генетические	Кровные родственники, больные РМЖ; семейный РМЖ; носители мутантных генов BRCA1 и BRCA2, мутации других генов - p53, ATM, NBS1, LKB1; генетические синдромы, в первично-множественные опухоли которых входит РМЖ	Кровные родственники, больные РМЖ; полиморфизм генов биосинтеза половых гормонов, генов репарации ДНК; у носителей мутантных генов BRCA1 и BRCA2 - чаще пролиферативные формы ФКБ и более высокая рентгеновская плотность маммограмм
Репродуктивные	Раннее менархе - до 12 лет, поздняя менопауза - после 52 лет, отсутствие беременностей, поздние первые роды - после 30 лет, отсутствие или короткий период грудного вскармливания, искусственные аборты, высокая рентгеновская плотность маммограмм в позднем репродуктивном и постменопаузальном возрасте	Раннее менархе, низкая частота родов, низкая частота первой беременности, закончившейся родами, высокая частота искусственных абортов, отсутствие или короткий период грудного вскармливания, высокая рентгеновская плотность маммограмм в позднем репродуктивном возрасте
Гормональные и обменные	Гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз, высокий уровень инсулиноподобного фактора роста 1, нарушения менструального цикла, бесплодие; мастопатия, аднекситы, кисты яичников, миомы матки, эндометриоз; ожирение в постменопаузальном возрасте, сахарный диабет, болезни печени; заместительная гормональная терапия; использование оральных контрацептивов более 10 лет	Гиперэстрогения, гиперпролактинемия, дефицит прогестерона в лютеиновой фазе, гипотиреоз, болезни щитовидной железы; нарушения менструального цикла, миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, кисты и опухоли яичников, синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников; ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, болезни печени
Внешняя среда и стиль жизни	Воздействие ионизирующей радиации и химических канцерогенов; избыток алкоголя, жиров, калорий, животных белков; недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон, витаминов и минералов; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; гиподинамия	Избыток алкоголя, жиров, калорий, животных белков, недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон, витаминов и минералов; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; хронические стрессы, фрустрирующие ситуации (неудовлетворенность положением в обществе, конфликты), сексуальная неудовлетворенность; гиподинамия

Этиология **ФКБ** по сравнению с РМЖ менее изучена, но также можно утверждать, что ФКБ – полиэтиологическое заболевание, а факторы риска ФКБ можно разделить на те же типовые 5 групп. Если РМЖ в большинстве случаев развивается в постменопаузальном возрасте, то пик заболеваемости ФКБ приходится на возраст 30–50 лет, то есть ФКБ предшествует развитию РМЖ. Кровные родственники, больные РМЖ, носительство мутантных генов, отвечающих за репарацию ДНК и биосинтез половых гормонов, являются одновременно факторами риска и РМЖ и ФКБ. Большинство репродуктивных факторов риска одинаковы для РМЖ и ФКБ: раннее менархе, низкая частота родов, поздние первые роды, отсутствие или короткий период грудного вскармливания, искусственные аборты, высокая рентгеновская плотность маммограмм в позднем репродуктивном возрасте. Гормональные и обменные факторы риска в большинстве совпадают для РМЖ и ФКБ: гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз; гиперпластические заболевания половых органов и гинекологические заболевания, связанные с нарушениями гормонального баланса; ожирение, сахарный диабет, болезни печени. Из факторов внешней среды и стиля жизни одинаковы для РМЖ и ФКБ нарушения питания в виде избытка алкоголя, жиров, калорий, животных белков и недостатка овощей и фруктов, пищевых волокон, витаминов и минералов; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; недостаточная физическая активность. Основные факторы риска развития РМЖ и ФКБ приведены в табл. 3.

Таким образом, ФКБ и РМЖ имеют общую этиологию, большинство факторов риска являются одинаковыми для ФКБ и РМЖ.

Патогенетически ФКБ и повышение риска возникновения РМЖ имеет четкую взаимосвязь. Хроническая гиперэстроге-

ния лежит в основе патогенеза как ФКБ, так и РМЖ. Главной причиной хронической гиперэстрогения и столь широкой распространенности ФКБ и РМЖ в экономически развитых странах является изменение акушерского портрета женщины. Если в XIX веке менархе у девочек наступало примерно в 17 лет, а менопауза у женщин – в 40 лет, то сейчас – соответственно в 12–14 и 50–52 года. Если в XIX веке женщины часто рожали и длительно кормили грудью, то с середины XX века большинство женщин рожают 1–2 детей. В результате период репродуктивного возраста женщины увеличился в 2 раза, в среднем с 20 до 40 лет, а количество менструальных циклов на протяжении жизни выросло в 4 раза – в среднем со 100 до 400 [22, 23]. Современная женщина испытывает значительно более длительное воздействие эстрогенов.

В патогенезе ФКБ имеют значение такие факторы, как овариальная недостаточность (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы цикла, относительное преобладание эстрадиола и недостатка прогестерона), изменение рецепции к половым стероидным гормонам, активность пролиферации и апоптоза эпителия, изменение васкуляризации ткани молочной железы [1, 2, 3, 4, 23]. Эстрогены стимулируют пролиферацию эпителия молочной железы, осуществляя митогенный эффект за счет активации выработки протеинов, вовлеченных в контроль клеточного цикла и стимулируя экспрессию генов, необходимых для клеточного деления, в частности протоонкогена c-myc. С увеличением возраста больных ФКБ наблюдается возрастание частоты выраженной и атипичской гиперплазии эпителия с формированием его солидных пролифератов, кистообразования и фиброзированием внутридольковой стромы. При пролиферативных формах ФКБ формируются очаги с избыточным содержанием в эпителии эстрогеновых рецепторов, высокой активностью про-

Степень риска развития РМЖ при различных гистологических вариантах ФКБ [4]

Степень риска РМЖ	Гистологические варианты ФКБ
× 1	Непролиферативная ФКБ; фиброаденомы; апокриновая метаплазия; эктазия протоков; фиброз; аденоз
× 2	Гиперплазия: ФКБ с гиперпролиферацией эпителия; фиброаденомы с гиперпролиферацией; склерозирующий аденоз
× 4	Атипичная протоковая или дольковая гиперплазия
× 6	Атипичная протоковая или дольковая гиперплазия с отягощенной наследственностью
× 12	Протоковая или дольковая карцинома in situ

лиферации и апоптоза клеток. При пролиферативных формах ФКБ в ткани молочной железы наблюдается увеличение содержания альфа-эстрогеновых рецепторов, изменение относительного содержания альфа- и бета-эстрогеновых рецепторов, α- и β-прогестероновых рецепторов; повышение чувствительности эпителия к эстрадиолу; активация комплекса циклинзависимых киназ, альфа-трансформирующего и эпидермального факторов роста; усиление пролиферативной активности эпителия; нарушение процессов апоптоза; усиление васкуляризации паренхимы. Все названные выше патологические механизмы повышают риск развития РМЖ [11].

Морфологические изменения при ФКБ постепенно прогрессируют [3, 24, 25, 26]. Вначале появляются диффузные изменения в виде эктазии протоков, образования кист, фиброза стромы. Затем – очаговые узлы на фоне диффузной патологии. Потом в узлах появляется гиперпролиферация эпителия в протоках или дольке молочной железы. Выделяют эпителиальный, миоэпителиальный и фиброэпителиальный типы пролиферации. На следующей стадии трансформации в пролифератах появляются атипичные клетки. Предрак молочной железы – морфологическое понятие. К основным формам предраковых изменений относят протоковую атипичную гиперплазию эпителия и протоковую карциному in situ; дольковую атипичную гиперплазию эпителия и дольковую карциному in situ.

Коллегия американских патологов рекомендовала подразделять женщин с ФКБ на три категории в зависимости от выявленных при биопсии морфологических изменений, определяющих риск развития РМЖ: 1) непролиферативная ФКБ – риск развития РМЖ не повышен и равен таковому в популяции; 2) пролиферативная ФКБ без атипии – риск РМЖ повышен в 1,5–2 раза по сравнению с популяцией; 3) пролиферативная ФКБ с атипией – риск РМЖ повышен в 4–5 раз по сравнению с популяцией [24, 27] (табл. 4).

Таким образом, ФКБ можно считать биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма и локального неблагополучия в ткани молочной железы. Множественные факторы риска нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани молочной железы, что приводит к развитию ФКБ, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов – РМЖ.

Таким образом, риск развития РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативных формах ФКБ, при пролиферативной ФКБ риск возрастает в 2 раза, при пролиферативной ФКБ с атипией – в 4 раза и достигает наиболее высоких цифр (до 12 раз) при протоковой или дольковой карциноме in situ.

#### Обследование молочной железы

Для диагностики ранних этапов патологии и своевременной коррекции дисгормональных состояний необходимо правильное и достаточное обследование молочных желез.

Осмотр молочных желез у детей и подростков проводится в декретированном возрасте, но нет рекомендаций по инстру-

ментальному обследованию (УЗИ). Патология может развиваться в любом возрасте при наличии органа. Здоровые женщины до 35 лет должны проходить УЗИ молочных желез 1 раз в год. С 35 лет 1 раз в 2 года; до 50 лет присоединяется маммографическое исследование молочных желез, и после 50 лет – 1 раз в год. При дисгормональных нарушениях в репродуктивных органах – УЗИ не реже 1 раза в год, маммография – 1 раз в 2 года до 45 лет, с 45 до 50 лет – 1 раз в 1,5 года и 1 раз в год после 50 лет. В группе с наследственным РМЖ – УЗИ молочных желез 1 раз в 6 мес и маммография 1 раз в год с 30 лет. Пациентки в программах подготовки к ЭКО должны быть максимально обследованы по возрасту и пройти УЗ-контроль через 6 мес или на 3-м месяце беременности. Пациентки с имплантами – обследование перед операцией, далее – по возрасту: УЗИ, маммография на цифровых маммографах с программой «импланты» и МРТ 1 раз в 2 года.

Для врачей клинических специальностей важна правильная интерпретация заключения рентгенолога. Наиболее типичные заключения представлены в табл. 5.

На практике пациенты после маммографии возвращаются с заключением, и врач не имеет возможности самостоятельно прочитать маммограмму. Отсутствие на снимках явной патологии – еще не гарантия отсутствия начальных стадий заболевания. В условиях борьбы за раннюю диагностику при маммографической плотности тканей повышается риск как заболеваемости, так и возможного пропуска патологий. Ультразвуковая диагностика позволяет исследовать плотную ткань и выявить локальные участки изменений на доклиническом этапе развития опухоли.

#### Лечение дисгормональной патологии молочных желез

Учитывая постоянно возрастающий риск заболеваемости РМЖ, на профилактическом этапе важно корректировать дисгормональные состояния тканей молочной железы и тем самым снижать риски возникновения пролиферативных процессов в органе. Одна из проблем, стоящая перед врачом, – не только добиться желаемого результата, но и уменьшить количество жалоб, симптомов ФКМ и снизить частоту онкологической патологии. Единого протокола лечения дисгормональных нарушений не существует, и выявить единственную причину начала физиологических нарушений в тканях практически невозможно. Учитывая клинику, жалобы, результаты осмотра, врач может выбрать основное направление в лечении пациентки. При назначении препарата необходимо учитывать: воздействие – местное, общее; показания и противопоказания; механизм действия; фармакокинетику; начало эффекта.

Данные препараты могут применяться как отдельно, так и в комплексе, действуя на разные факторы патогенеза. Порой в терапию включают препараты йода, микроэлементы, витамины и антиоксиданты, седативные средства, венотоники. Из фитокомплексов хорошо зарекомендовал себя мастопатийный сбор, в который включены следующие травы: пустырник, зверобой, череда, корень валерианы, ромашка (внутри), подорожник, календу-



Типичные диагнозы при рентгенологическом исследовании молочной железы

Диагноз	ACR	Рентгенологическая картина	Рекомендации
Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия	4	Плотный железистый компонент по всей железе	УЗИ
Фиброзно-кистозная мастопатия	3	Железистый и жировой компонент в равных соотношениях	УЗИ
Остаточная фиброзно-кистозная мастопатия	2	Остаточное количество железистой ткани на фоне фиброзно-жировой ткани	При первом посещении дополнительно УЗИ
Фиброзно-жировая инволюция	1	Жировая ткань	-

ла, полевой хвощ. Предложенные фармакологические препараты хорошо зарекомендовали себя как в качестве монотерапии, так и в сочетании с лекарственными препаратами разных групп, в том числе и с гомонами.

Оральная контрацепция, заместительная или менопаузальная гормонотерапия могут быть использованы и для улучшения общего самочувствия женщины с дисгормональными нарушениями и как лечение патологии. Первые месяцы их приема могут сопровождаться усилением симптоматики патологии молочной железы, что ведет к необоснованной отмене необходимой гормональной терапии. Для улучшения качества жизни и снижения симптоматики важно использовать одно из предложенных средств или их комплекс – в зависимости от клинической картины. Перед приемом гормональных средств необходимо полное комплексное обследование пациентки. Диагнозы патологий молочной железы, совместимые с назначением гормональной терапии, представлены в табл. 6.

**Применение лекарственного препарата Мастодинон® для лечения дисгормональных состояний молочной железы**

Препарат Мастодинон® обладает допаминергическим действием, благодаря чему снижается секреция пролактина аденогипофизом, нормализуется продукция гонадотропных гормонов гипофиза, что ведет к устранению недостаточности желтого тела и связанных с этим нарушений менструального цикла и бесплодия. При снижении содержания пролактина создаются предпосылки для обратного развития патологического процесса при ФКМ. Помимо этого, для специального экстракта плодов витекса священного – BNO 1095, входящего в состав препаратов Мастодинон® и Циклодинон®, доказаны еще ряд эффектов, имеющих значение для лечения дисгормональной патологии молочной железы. Так, изофлавоны апигенин, входящий в состав экстракта, является селективным агонистом β-эстрогеновых рецепторов, регулирующих процесс апоптоза и выступающих антагонистами α-эстрогеновых рецепторов. Кроме того, по данным многих клинических исследований, данный экстракт обла-

дает способностью нивелировать воздействие хронического стресса на регуляцию женской репродуктивной функции. Так, по некоторым данным (Atmaka et al., 2012) при применении этого экстракта динамика регресса уровня стрессового напряжения была сопоставимой с применением синтетического антидепрессанта (флуоксетина). Таким образом, применение Мастодинона позволяет воздействовать на основные ключевые звенья патогенеза как циклической мастодии, так и ФКМ.

Для эффективного лечения необходимо правильно определить группу пациенток. Мастодинон® показал себя препаратом выбора в группах:

1. Женщин репродуктивного возраста с циклической мастодией. Эффективность Мастодинона для данной группы доказана в ходе нескольких рандомизированных, двойных, слепых плацебо-контролируемых исследований.
2. Женщин репродуктивного возраста, имеющих морфологические проявления ФКМ.
3. Девочек-подростков с уплотнением молочной железы и мастодией, а также с нерегулярным циклом и появлением молозивных выделений из соска (пролактин в норме или умеренно повышенный).
4. Женщин, планирующих беременность и открыто живущих со своим партнером с жалобами на болезненность молочных желез перед менструацией, молозивные или серозные выделения, участки аденоза – по результатам УЗИ (при наступлении беременности Мастодинон® следует отменить).
5. Женщин после периода лактации с сохранением молозивных выделений из соска через 3 мес после завершения кормления.
6. Женщин с нерегулярным циклом и жалобами на отечность молочных желез во второй фазе.
7. Женщин с заместительной или поддерживающей гормональной терапией и с жалобами на мастодию.

Применение Мастодинона рекомендуется в дозе 30 капель 2 раза в день или по 1 таблетке 2 раза в день за 30 мин до еды курсом не менее 3 мес.

Таблица 6

Перечень диагнозов патологий молочной железы, совместимых с гормональной терапией

Воздействие	Местное	Системное	Системное
Показания	Мастодия, мастопатия (ФКМ)	Нарушение менструального цикла, ПМС, мастопатия	Циклическая мастопатия
Механизм действия	Повышает концентрацию прогестерона в тканях, снижая пролиферативную активность эстрогена	Допаминергическое действие, снижает секрецию пролактина	Подавляет чувствительность эстрогеновых рецепторов
Клинико-фармакологическая группа	Гормональный препарат (прогестерон)	Гомеопатический препарат (витекс священный или Авраамово дерево, стеблелист василистниковидный, цикламен европейский, чилибуха игнация, ирис разноцветный, лилия тигровая)	Селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (индолкарбинол)
Лечение	Патогенетическое	Патогенетическое	Патогенетическое
Начало эффекта	2 дня	14 дней	30 дней



# ВИБУРКОЛ

Комплексное биорегуляционное действие в акушерско-гинекологической практике <sup>[1, 2]</sup>



до



Вибуркол



после

## ПРЕИМУЩЕСТВА:

- \* комплексный состав и действие: обезболивающее, спазмолитическое, дезинтоксикационное, седативное, противовоспалительное <sup>[1, 2]</sup>
- \* благоприятный профиль безопасности <sup>[1-7]</sup>
- \* показан в период беременности и лактации <sup>[1-7]</sup>
- \* совместим с другими препаратами <sup>[1-2]</sup>

## ПОКАЗАНИЯ:

- \* угрожающий выкидыш в I-ом триместре беременности <sup>[4, 5]</sup>
- \* подготовка шейки матки к родам или прерыванию беременности на поздних сроках <sup>[5]</sup>
- \* профилактика аномалий родовой деятельности <sup>[3, 5]</sup>
- \* обезболивание родов <sup>[5, 6]</sup>
- \* воспалительные заболевания, в т.ч. органов малого таза <sup>[7, 8]</sup>



# ОДНО ДВИЖЕНИЕ — И НИКТО НЕ ПЛАЧЕТ

### Список использованной литературы:

1. Шамугия Б.К.; Тимошков М.В.: Биорегуляционный подход к лечению боли // Therapia. – №2 (77). – 2013. – С. 75-78.
2. Возможности применения препарата Вибуркол в педиатрической, акушерской и гинекологической практике // Новости медицины и фармации. - №5 (449). – март 2013. – с.10-11.
3. Крамарский В.А.; Дулакова В.Н.: Антигомотоксическая терапия в профилактике дискоординации родовой деятельности // Биологическая Медицина. – №2. – 2008. – с.23-24.
4. Тираспольский И.В.; Каширина Т.Н.; Бусоргина О.В.; Кузьмин В.Н.; Совдагарова Ю.Э.: Эффективность гомеопатических свечей Вибуркол при обезболивании родов // Биологическая Медицина. – №1. – 1998. – с.35-38.
5. Манухин И.Б.; Каширина Т.Н.; Тираспольский И.В.; Бусоргина О.В.; Хареба Л.В.: Применение гомеопатического метода в акушерстве // Методические рекомендации №137/98 МЗ России. – Москва. – 1998. – 18с.
6. Тираспольский И.В.; Каширина Т.Н.; Бусоргина О.В.; Совдагарова Ю.Э.: Методология и опыт проведения терапии угрожающего выкидыша в первом триместре беременности комплексными гомеопатическими препаратами // Биологическая Медицина. – №1. – 1999. – с.40-44.
7. Леуш С.С., Олейник Ю.В., Олейник Е.А.: Оптимизация лечения воспалительных заболеваний половых органов и профилактика спаечного процесса у женщин репродуктивного возраста // Методические рекомендации МОЗ Украины. – Киев. – 2010. – 32с.
8. Леуш С.С., Олейник Ю.В.: Антигомотоксична терапія гінекологічних захворювань // Методичні рекомендації МОЗ України. – Київ. – 2006. – 30 с.

**Вибуркол**, суппозитории ректальные; PC № UA 6662/01/01 от 15.06.12. Состав: Atropa belladonna D2, Calcium carbonicum Hahnemanni D8, Matricaria recutita D1, Plantago major D3, Pulsatilla pratensis D2, Solanum dulcissimum D4. Побочные действия: в очень редких случаях возможны аллергические реакции, включая кожные высыпания, зуд.

**Производитель.** «Биолигисте Хайльмитель Хель ГмБХ», (Баден-Баден, Германия).

Информация о лекарственном средстве, предназначена для профессиональной деятельности фармацевтических и медицинских работников.

Полная информация о препарате указана в инструкции по медицинскому применению.

# Биорегуляционные возможности препаратов Вибуркол и Лимфомиозот в акушерстве и гинекологии

О.И. Остапенко

ООО «Институт планирования семьи», г. Киев

На современном этапе при лечении акушерско-гинекологических заболеваний (невынашивания беременности, дискоординации родовой деятельности, обезболивании родов, заболеваниях репродуктивной системы у женщины: воспалительных процессах, дисгормональных нарушениях и др.) используется широкий спектр лекарственных средств (ЛС). Среди традиционных ЛС наиболее широко применяются антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), анальгетики, спазмолитики, гормональные препараты. Данные ЛС наряду с достижением быстрых и выраженных терапевтических эффектов вызывают различные побочные эффекты и имеют ряд противопоказаний (заболевания желудочно-кишечного тракта, риск тромбообразования, развитие иммунодефицита и др.) [12]. В связи с этим особого внимания и осторожности требует использование ЛС у беременных и кормящих матерей. Также актуальным является повышение эффективности лечения многих гинекологических заболеваний. Все это побуждает искать новые, более эффективные и безопасные подходы лечения и ЛС, в том числе патогенетические [12, 22].

В обзоре представлена краткая характеристика и обзор клинических исследований по применению патогенетического биорегуляционного подхода и комплексных биорегуляционных препаратов (КБП) Вибуркол, Лимфомиозот, Лимфомиозот Н в акушерстве и гинекологии при различных заболеваниях и нарушениях репродуктивной системы у женщин [1–3]. Результаты исследований демонстрируют, что включение одного или нескольких КБП в традиционные схемы лечения способствует сокращению сроков терапии, уменьшению количества побочных эффектов, а в ряде случаев – и полному отказу от плохо переносимых пациентами ЛС. К тому же они не отягощают течение сопутствующих заболеваний, хорошо переносятся и обладают благоприятным профилем безопасности, могут применяться во время беременности и кормления грудью [4–22].

**Ключевые слова:** Вибуркол, Лимфомиозот, Лимфомиозот Н, биорегуляционный подход, комплексные биорегуляционные препараты, акушерство, гинекология, заболевания репродуктивной системы у женщин.

Важнейшей задачей современного акушерства и гинекологии является охрана репродуктивного здоровья и снижение перинатальной заболеваемости. Одной из актуальных проблем при решении этой задачи является значительное ограничение применения современных ЛС у женщин репродуктивного возраста и у беременных из-за потенциального или доказанного риска эмбриотоксического, тератогенного воздействия на развивающийся эмбрион/плод [7–10, 12]. В связи с этим актуальна оптимизация схем терапии посредством использования таких патогенетических подходов и препаратов, которые благодаря другим принципам действия на организм в составе комплексного лечения обеспечивают повышение как эффективности, так и безопасности для матери и плода, что является приоритетной задачей.

К одному из таких подходов, который позволяет решать изложенные выше задачи, относится биорегуляционный. Реализу-

ется он через использование комплексных биорегуляционных препаратов (КБП). Ранее в литературе использовался термин «антигемотоксические препараты» (АГТП). КБП содержат сверхмалые дозы действующих веществ, которые способствуют активации процессов дренажа и детоксикации, восстановлению процессов саморегуляции в организме. Это, в свою очередь, ведет к активизации процессов самовосстановления/саногенеза. Важное свойство КБП – отсутствие фармакокинетики. Это связано с тем, что сверхмалые дозы действующих веществ не метаболизируются в организме и, следовательно, не требуют дополнительных затрат энергии, а значит, и не оказывают фармакологической нагрузки на организм. По сути, это другая фармакология – «фармакология малых/сверхмалых доз», в отличие от традиционных ЛС – «фармакологии больших доз». Следует отметить, что эти две фармакологии прекрасно сочетаются и дополняют друг друга при условии своевременного и правильного их применения [1–3].

Рассмотрим характеристики и результаты клинических исследований двух КБП, наиболее часто используемых в акушерско-гинекологической практике.

В акушерстве высокую оценку акушеров-гинекологов заслужил КБП Вибуркол (ректальные суппозитории). Его широкий спектр действия обусловлен комплексом потенцированных растительных и минеральных компонентов [4–8]:

- Аптечная ромашка – повышает порог болевой чувствительности;
- Белладонна – оказывает выраженный анальгетический эффект и спазмолитическое действие на шейку матки;
- Сладко-горький паслен – обладает транквилизирующим действием;
- Подорожник – оказывает седативный эффект;
- Карбонатом кальция обусловлено анальгетическое действие;
- Ветреница – оказывает регулирующее действие на вегетативную систему и является одним из наиболее действенных гомеопатических компонентов для обезбоживания родов [4–8].

Благодаря такому спектру действия Вибуркол при оказании акушерско-гинекологической помощи применяется по следующим клиническим показаниям:

- угроза выкидыша в I триместре беременности [8, 9];
- подготовка шейки матки к родам или прерыванию беременности на поздних сроках [9];
- профилактика аномалий родовой деятельности [7, 9];
- обезболивание родов [9, 10];
- хронические воспалительные заболевания органов малого таза [11, 12].

Эффективность и хорошая переносимость КБП Вибуркол в акушерстве и гинекологии изучена и подтверждена целым рядом научно-клинических исследований [5–12].

В клиническом исследовании «Антигемотоксическая терапия в профилактике дискоординации родовой деятельности» (Крамарский В.А. и соавт., 2008) приняли участие 52 беременные женщины, входящие в группу риска по развитию дискоординации родовой деятельности, которые были раз-



делены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 22 женщины, применявшие в конце беременности и во время родов свечи Вибуркол утром и вечером при появлении предвестников боли. При начавшейся родовой деятельности Вибуркол назначали каждые 3–4 ч. Во 2-й группе (30 женщин) применяли традиционные спазмолитики и  $\beta$ -миметики [7].

В результате нарушение сократительной деятельности матки (НСДМ) в 1-й группе имело место у 2 (9,1%) женщин, а во 2-й – у 7 (23,3%), то есть в 2,5 раза чаще. Оперативное родоразрешение имело место только у женщин из 2-й группы, при этом одной из причин операции было НСДМ – у 4 (13,3%). Состояние новорожденных при рождении: в 1-й группе оценка по шкале Апгар составила  $8,1 \pm 0,1$ , во 2-й –  $7,2 \pm 0,2$  балла. Во 2-й группе 3 новорожденных получали интенсивную терапию в связи с рождением в состоянии гипоксии (оценка по шкале Апгар  $5,4 \pm 0,1$  балла).

По результатам исследования были сделаны следующие выводы: у беременных группы риска по развитию дискоординации родовой деятельности применение КБП Вибуркол приводит к *достоверному снижению НСДМ, снижению оперативной активности и улучшению состояния новорожденных* [7].

Интересная работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского медицинского стоматологического института «*Эффективность гомеопатических свечей Вибуркол при обезболивании родов*» (Тираспольский И.В. и соавт., 1998). В исследование было включено 40 рожениц в возрасте от 18 до 35 лет в сроке беременности от 33-й до 41-й недели. Из них 20 составили основную и 20 контрольную группу. С целью обезбоживания роженицы основной группы получали ректальные свечи Вибуркол каждые 2–3 ч в зависимости от интенсивности болевых ощущений на протяжении всего I и в начале II периода родов до появления потуг. Роженицы контрольной группы получали традиционные спазмолитические и обезболивающие ЛС в I период родов. Анальгетический эффект отметили все пациентки основной (100%) и 11 контрольной (55%) групп. Седативный эффект наблюдался у 12 пациенток в основной (60%) и ни у одной – в контрольной группе (0%). Объективно отмечалась нормализация беспокойного поведения всех рожениц в основной и 3 – в контрольной группе. Побочные рефлекторные реакции в виде тошноты и рвоты отсутствовали в основной и наблюдались у 2 женщин в контрольной группе [8].

В заключение авторы отметили, что КБП Вибуркол *соответствует всем современным требованиям, предъявляемым к анальгетикам в родах: оказывает анальгетическое и транквилизирующее действие, устраняет побочные рефлекторные реакции, не обладает отрицательным действием на сократительную деятельность матки и внутриутробное состояние плода*. Все это является основанием для внедрения свечей Вибуркол в широкую клиническую практику с целью обезболивания родов [8].

Подтверждением достоверности высокой эффективности биорегуляционного подхода в целом и КБП Вибуркол в частности в лечении распространенных заболеваний и состояний, требующих коррекции в акушерстве и гинекологии, является включение их в методические рекомендации, утвержденные МЗ Украины. Например, методические рекомендации под редакцией д-ра мед. наук, проф. С.С. Леуш и

соавторов «*Оптимизация лечения воспалительных заболеваний половых органов и профилактика спячного процесса у женщин репродуктивного возраста*» (2010) и «*Антигематоксическая терапия гинекологических заболеваний*» (2006). В данных публикациях отражена эффективность применения КБП Вибуркол, обеспечивающего комплексный эффект (обезболивающий, спазмолитический, дезинтоксикационный, седативный и противовоспалительный) при лечении воспалительных заболеваний органов малого таза [11, 12].

Целесообразность применения свечей Вибуркол обоснована в методических рекомендациях «*Применение гомеопатического метода в акушерстве*» под редакцией проф., д-ра мед. наук И.Б. Манухина и соавт. (1998). В данной работе представлены научно обоснованные рекомендации по применению КБП/АГТП, в том числе Вибуркола, *при угрозе выкидыша в первом триместре беременности, для подготовки шейки матки к родам, прерыванию беременности на поздних сроках, для профилактики аномалий родовой деятельности и обезбоживания родов* [9].

В гинекологии в составе комплексной терапии *острых и хронических воспалительных процессов, доброкачественных новообразований* важное патогенетическое место заняли лимфодренажные КБП *Лимфомиозот* (капли пероральные) и *Лимфомиозот Н* (раствор для инъекций) (таблица) [5, 11, 12, 15–21]. В их состав входят компоненты в сверхмалых дозах растительного, животного и минерального происхождения, тропные к лимфатической системе, что обеспечивает препаратам разнонаправленное комплексное действие. Во-первых, они активируют лимфоотток из тканей, ускоряют выведение токсинов и избыток жидкости из межклеточного пространства тканей (дренажное, дезинтоксикационное действие). Во-вторых, они усиливают барьерные (защитные) функции лимфоузлов (иммунокорректирующее действие). В-третьих, оказывают противовоспалительное и противоэкссудативное действие [1, 3, 4, 6, 13–15].

Эффект дренирования тканей данными КБП также способствует повышению биодоступности применяемых одновременно традиционных ЛС. Например, антибактериальных средств, что позволяет достигать необходимой терапевтической концентрации обычными дозами антибиотиков, применять их самым коротким курсом, минимизировать их побочные эффекты, повышая в целом эффективность лечения [13–16].

В клиническом исследовании «*Лечение хронических воспалительных заболеваний половых органов у женщин фертильного возраста с использованием препаратов Gynasoheel и Lymphomyosot*», проведенном на базе Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины (Подольский В.В. и соавт., 2002), участвовали 50 женщин с различными хроническими заболеваниями половых органов, а именно: хронический вагинит, хронический цервицит, хроническая воспалительная болезнь матки, хронический тазовый перитонит. Пациентки были разделены на 2 группы: 25 женщин основной группы получали только КБП/АГТП, в том числе Лимфомиозот; в контрольной группе 25 женщинам назначали традиционную антибактериальную и противовоспалительную терапию. Курс лечения длился две недели. В процессе лечения у больных основной группы гораздо раньше наступало субъективное улучшение состояния (уменьшение/исчезновение болевого синдрома, выделений из половых органов), что было

**Рекомендации по применению КБП Лимфомиозот, Лимфомиозот Н на различных этапах лечения гинекологических заболеваний**

Острый и подострый период, обострение		Завершение курса лечения
Лимфомиозот Н (раствор для инъекций)		Лимфомиозот (капли)
по 1,1 мл в/м, п/к, в/к		по 10 кап. сублингвально
ежедневно №3-5	2 р/нед №5-10	3 р/день 2-4 нед и более

подтверждено микробиологическими, вирусологическими исследованиями, а также с помощью ультразвукового исследования органов малого таза. Были сделаны выводы, что антигомотоксическая терапия с успехом может быть использована для лечения хронических воспалительных заболеваний женских половых органов. Лимфомиозот в комбинации с органонаправленным противовоспалительным КБП/АГТП дает хороший терапевтический эффект, особенно в тех случаях, когда необходимы повторные курсы лечения, а традиционная антибактериальная и противовоспалительная терапия не дает ожидаемых результатов [17].

Высокий уровень клинической эффективности КБП в Украине демонстрируют многочисленные диссертационные работы в области акушерства и гинекологии. На базе Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика выполнена диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «*Реабилитация репродуктивной функции женщин после перенесенного сальпингоофорита*» (автор Пархоменко А.П., научный руководитель – д-р мед. наук, проф. Вдовиченко Ю.П.). В работе предложены схемы терапии с использованием КБП/АГТП, включая Лимфомиозот. Включение в схемы терапии КБП/АГТП позволяет *снизить частоту обострений и рецидивов сальпингоофоритов у женщин репродуктивного возраста, улучшить показатели иммуногенеза, улучшить эндокринную функцию яичников* [18].

В методических рекомендациях МЗ Украины «*Инфекционно-воспалительные процессы женских половых органов у беременных и их лечение антигомотоксическими препаратами*» (Подольский В.В и соавт., 2006) рекомендуется лечение инфекционно-воспалительных процессов женских половых органов у беременных женщин только с использованием Лимфомиозота и еще 2-х КБП/АГТП (противовоспалительного, иммунокорригирующего). Отмечается, что КБП/АГТП *демонстрируют высокую эффективность и безопасность, в отличие от антибиотиков могут назначаться на ранних сроках беременности*. Применение предложенной схемы лечения инфекционно-воспалительных процессов женских половых органов у беременных *позволяет предотвратить развитие у пациенток осложненной беременности, в частности невынашивания беременности* [19].

Подтверждает эффективность Лимфомиозота и других АГТП клиническое исследование «*Оптимизация методов лечения хронических эндоцервикозов у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека*» (Татарчук Т.Ф., Захаренко Н.Ф., 2005). В исследовании приняли участие 58 больных в возрасте от 21 до 42 лет, разделенных на две группы. На первом этапе всем пациенткам проводили терапию сексуально-трансмиссивных инфекций, элиминацию патогенной микрофлоры и коррекцию гормонального фона. На втором этапе больным контрольной группы (n=30) назначали традиционные иммуномодуляторы и противовоспалительный АГТП местно – в виде мазевых тампонов. Пациенткам основ-

ной группы (n=28) к базовой терапии дополнительно назначали КБП/АГТП, в том числе – Лимфомиозот. Анализ результатов показал тенденцию к ускорению коррекции патологических изменений эпителия шейки матки в сравнении с группой контроля. Через 6 мес после лечения у женщин основной группы наблюдался только один случай рецидива в сравнении с шестью случаями в группе контроля. Авторы пришли к выводу, что использование КБП/АГТП в терапии цервикозов, ассоциированных с вирусом папилломы человека, *повышает эффективность традиционной терапии, обеспечивает снижение количества рецидивов заболевания, а также уменьшает риск возможной малигнизации* [20].

В рандомизированном клиническом исследовании «*Современные особенности лечения полипоза эндометрия*» (Татарчук Т.Ф. и соавт., 2005) изучали эффективность КБП/АГТП в составе комплексной терапии полипоза эндометрия. В исследовании приняли участие 70 женщин в возрасте 35-48 лет, которые были поделены на три группы. Все больные получали гестагены и антибиотики. Женщины первой группы (n=20) также принимали Лимфомиозот и другие КБП/АГТП (энерготропный препарат и регенерирующий слизистую оболочку). Вторую группу составили 20 женщин, которым были назначены традиционные средства и энерготропный КБП/АГТП. Пациентки третьей группы (n=30) получали лишь традиционное лечение [21].

Результаты показали, что наиболее эффективной оказалась терапевтическая схема, которая была применена в первой группе. Сократилась длительность менструального кровотечения, снизилась высеваемость условно-патогенных возбудителей, улучшилась морфологическая характеристика эндометрия. Через месяц после завершения лечения в первой группе не наблюдалось ни одного рецидива полипоза эндометрия, в то время как в третьей группе рецидивы наблюдались у 6,6% пациенток [21].

Сделан вывод о том, что применение КБП/АГТП в комплексном лечении полипоза эндометрия позволяет значительно повысить эффективность терапевтических мероприятий [21].

## ВЫВОДЫ

Рассмотренный выше обзор показывает, что использование биорегуляционного подхода и сверхмалых доз КБП – проверенный временем способ решения ряда актуальных проблем медикаментозной терапии в акушерстве и гинекологии. КБП Вибуркол, Лимфомиозот и Лимфомиозот Н позволяют расширить возможности фармакотерапии. Они имеют как установленную терапевтическую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности, что подтверждается исследованиями, диссертациями и официальными рекомендациями МЗ Украины. Их можно применять как самостоятельно, так и включать в схемы лечения с традиционными ЛС. Это дает акушеру-гинекологу гибкость и более широкие возможности при составлении и проведении более эффективной комплексной терапии [4–21].

*Информация предназначена для профессиональной деятельности фармацевтических и медицинских работников.  
Полная информация о препаратах указана в инструкциях по медицинскому применению.*

### Дополнительная информация о препаратах.

**Лимфомиозот**, капли пероральные. PC № UA/6673/01/01 от 15.06.12. Состав: Araneus diadematus D6, Calcium phosphoricum D12, Equisetum hiemale D4, Ferrum iodatum D12, Fumaria officinalis D4, Gentiana lutea D5, Geranium robertianum D4, Juglans regia ssp. regia D3, Levothyroxinum D12, Myosotis arvensis D3, Nasturtium officinale D4, Natrium sulfuricum D4, Pinus sylvestris D4, Scrophularia nodosa D3, Smilax D6, Teucrium scorodonia D3, Veronica officinalis D3. Побочные действия: в очень редких случаях возможны реакции гиперчувствительности, включая кожные высыпания, зуд, крапивницу.

**Лимфомиозот Н**, р-р для инъекций. PC №UA/2054/01/01 от 17.11.14. Состав: Araneus diadematus D6, Calcium phosphoricum D12, Equisetum hiemale D4, Ferrum iodatum D12, Fumaria officinalis D4, Gentiana lutea D5, Geranium robertianum D4, Levothyroxinum D12, Myosotis arvensis D3, Nasturtium officinale D4, Natrium sulfuricum D4, Pinus sylvestris D4, Scrophularia nodosa D3, Smilax D6, Teucrium scorodonia D3, Veronica officinalis D3. Побочные действия: в единичных случаях могут возникать реакции гиперчувствительности (или анафилактические реакции), а также изменения в месте введения, тошнота, головокружение, потеря сознания, потливость, покраснение лица, общая слабость. В очень редких случаях возможны реакции гиперчувствительности, включая зуд, эритему, отек или сухость.

**Производитель.** «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ», (Баден-Баден, Германия).

## Биорегуляционные возможности препаратов Вибуркол и Лимфомюзот в акушерстве та гинекологии

О.И. Остапенко

На современном этапе при лечении акушерско-гинекологических заболеваний (невиношувания вагітності, дискоординація родової діяльності, знеболювання пологів, захворювання репродуктивной системы у жінок - запальні процеси, дисгормональні порушення та ін.) використовується широкий спектр лікарських засобів (ЛЗ). Серед традиційних ЛЗ найбільш широко застосовуються антибіотики, нестероїдні протизапальні засоби, анальгетики, спазмолітики, гормональні препарати. Дані ЛЗ разом зі швидким вираженим терапевтичним ефектом спричинюють різні побічні ефекти і мають низку протипоказань (захворювання печінки, підшлункової залози, ризик тромбоемболії, розвиток імунodefіциту та ін.) [12]. У зв'язку з цим особливої уваги та обережності вимагає використання ЛЗ у вагітних і матерів-годувальниць. Також актуальним є підвищення ефективності лікування багатьох гинекологічних захворювань. Усе це спонукає шукати нові, більш ефективні та безпечні підходи лікування і ЛЗ, у тому числі патогенетичні [12, 22].

В огляді представлена коротка характеристика і клінічні дослідження щодо застосування біорегуляційного підходу і комплексних біорегуляційних препаратів (КБП) Вибуркол, Лимфомюзот, Лимфомюзот Н в акушерстві та при різних захворюваннях і порушеннях репродуктивной системы у жінок [1–3]. Результати досліджень демонструють, що включення одного або декількох КБП у традиційні схеми лікування сприяє скороченню термінів терапії, зменшенню кількості побічних ефектів, а в ряді випадків – і повної відмови від ЛЗ, що погано переносяться пацієнтами. До того ж вони не обтяжують перебіг супутніх захворювань, добре переносяться і мають сприятливий профіль безпеки, можуть застосовуватися під час вагітності та годування груддю [4–22].

**Ключові слова:** Вибуркол, Лимфомюзот, Лимфомюзот Н, біорегуляційний підхід, комплексні біорегуляційні препарати, акушерство, гинекологія, захворювання репродуктивной системы у жінок.

## Bioregulatory opportunities of Viburkol and Limphomiozot medicines in obstetrics and gynecology

O. Ostapenko

Modern obstetrics and gynecology use a wide range of medicines (drugs) when accompanied by pregnancy and childbirth (miscarriage, discoordination labor, labor pain relief), diseases of the female reproductive system (inflammation, dishormonal disorders, etc.). Among the traditional drugs most widely used antibiotics, NSAIDs, analgesics, antispasmodics, hormones. These drugs, along with the achievement of rapid and pronounced therapeutic effects cause different side effects, and have a number of contra-indications (diseases of the liver, the pancreas, the risk of thrombosis, the development of immunodeficiency, etc.) [12]. In this regard, special attention and care requires the use of drugs in pregnant women and nursing mothers. Also relevant is the increase of efficiency of treatment of many gynecological diseases. All these and many other factors encourage to search for new – more effective and safer treatment approaches and drugs, including pathogenesis [12, 22].

The review presents brief characteristics and clinical researches on the use and integrated bioregulatory approach through the use of complex combination bioregulatory medicines (CBM) Viburkol, Limphomiozot, Limphomiozot N in obstetrics and in various diseases and disorders of the female reproductive system [1–3]. The research results show that the inclusion of one or more of the CBM in the traditional treatment help reduce the duration of therapy, a decrease in some side effects, and in some cases rejection of it. In addition, they do not burden for opportunistic diseases, tolerated well and have a favorable safety profile, can be used during pregnancy and lactation [4–22].

**Key words:** Viburkol, Limphomiozot, Limphomiozot N, bioregulatory approach, combination bioregulatory medicines, obstetrics, gynecology, diseases of the female reproductive system.

### Сведения об авторе

Остапенко Ольга Ивановна – ООО «Институт планирования семьи», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8.  
E-mail: ostapenko@ipf.kiev.ua

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Хайне Хартмут. Значение антигематоксической терапии в регуляторной медицине // Биологическая медицина. – 2004. – № 2. – С. 4–9.
- Клименко В.Г. Основные положения патогенетического биорегуляционного подхода в общей терапевтической практике // Биологическая терапия. – 2013. – № 1. – С. 8–11.
- Ван Брандт Б., Хайне Х. Регуляторная блокада: определение, значение и терапия // Биологическая медицина. – 2006. – С. 4–5.
- Реквег Г.-Г. Гомеопатическая антигематоксикология // Гомеопатическая медицина. – Смоленск, 1997. – 591 с.
- Шамугия Б.К., Тимошков М.В. Биорегуляционный подход к лечению боли // Therapia. – 2013. – № 2 (77). – С. 75–78.
- Возможности применения препарата Вибуркол в педиатрической, акушерской и гинекологической практике // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 5 (449). – С. 10–11.
- Крамарский В.А., Дудакова В.Н. Антигематоксическая терапия в профилактике дискоординации родово-

- деятельности // Биологическая медицина. – 2008. – № 2. – С. 23–24.
- Тираспольский И.В., Каширина Т.Н., Бусоргина О.В., Кузьмин В.Н., Совдагарова Ю.Э. Эффективность гомеопатических свечей Вибуркол при обезболивании родов // Биологическая медицина. – 1998. – № 1. – С. 35–38.
- Манухин И.Б., Каширина Т.Н., Тираспольский И.В., Бусоргина О.В., Хареба Л.В. Применение гомеопатического метода в акушерстве // Методические рекомендации № 137/98 МЗ России. – М., 1998. – 18 с.
- Тираспольский И.В., Каширина Т.Н., Бусоргина О.В., Совдагарова Ю.Э. Методология и опыт проведения терапии угрожающего выкидыша в первом триместре беременности комплексными гомеопатическими препаратами // Биологическая медицина. – 1999. – № 1. – С. 40–44.
- Леуш С.С., Олейник Ю.В., Олейник Е.А. Оптимизация лечения воспалительных заболеваний половых органов и профилактика спаечного процесса у женщин репродуктивного возраста / Методические рекоменда-

- ции МЗ Украины. – К., 2010. – 32 с.
- Леуш С.С., Олейник Ю.В. Антигематоксическая терапия гинекологических заболеваний / Методические рекомендации МОЗ Украины. – К., 2006. – 30 с.
- Чурсина Т.Я., Михалев К.А. Аллопатическая и антигематоксическая терапия острого воспаления: альтернативные или взаимодополняющие пути? // Биологическая терапия. – 2006. – № 1. – С. 17–21.
- Лимфомюзот – эффективный лимфодренажный и противовоспалительный комплексный биологический препарат // Биологическая терапия. – 2013. – № 1. – С. 42–44.
- Антигематоксическая терапия в лечении хронического воспаления в гинекологии: эффективность и безопасность // Мистецтво лікування. – 2008. – № 3 (49). – С. 58–60.
- Ляхно И.В. Антигематоксические препараты и репродуктивная функция женщин // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 3 (6). – С. 31–34.
- Подольский В.В., Дронова В.Л., Подольский В.В. Лечение хронических воспалительных заболеваний половых органов у женщин фертиль-

- ного возраста с использованием препаратов Gynasoheel и Lymphomiosot // Биологическая терапия. 2002. – № 1. – С. 3–7.
- Пархоменко А.П. Реабилитация репродуктивной функции женщин после перенесенного сальпингоофорита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук (МЗ Украины). – К., 2003.
- Подольский В.В., Дронова В.Л., Латышева З.М., Тетерин В.В., Геревич Г.И., Теслюк Р.С., Федун Ю.С. Инфекционно-воспалительные процессы женских половых органов у беременных и их лечение антигематоксическими препаратами // Методические рекомендации МЗ Украины. – К., 2006. – 26 с.
- Татарчук Т.Ф., Захаренко Н.Ф. Оптимизация методов лечения хронических эндоцервикозов у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини // Биологическая терапия. – 2005. – № 4. – С. 14–18.
- Татарчук Т.Ф., Лысяная Т.А., Задорожная Т.Д., Бурлака О.В., Корена К.О. Сучасні особливості лікування поліпозу ендометрія // Биологическая терапия. – 2005. – № 4. – С. 34–36.

Статья поступила в редакцию 1.03.2016



# Хроническая тазовая боль у женщин с тазовым варикозом в практике врача-гинеколога

**А.О. Исламова**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», медицинский центр «Успех», г. Киев  
Медицинские аспекты здоровья женщины, № 6-7 (58-59), 2012

**Варикозная болезнь вен малого таза (ВБВМТ) является актуальной проблемой акушерства и гинекологии, и несмотря на то что в современной литературе приводится несколько тысяч наблюдений успешной диагностики и лечения этого заболевания, она все еще остается недостаточно изученной [1, 7].**

Практическому врачу-гинекологу в своей работе нередко приходится сталкиваться с пациентками, у которых клиника болевого синдрома внизу живота обусловлена варикозным расширением вен малого таза. Трудность диагностики и лечения варикозного расширения вен малого таза заключается в том, что заболевание часто протекает под маской воспалительного процесса. Таким больным неоднократно проводится противовоспалительное лечение, не приносящее положительного эффекта, а рецидивирующий характер болевого синдрома обуславливает снижение качества их жизни [1, 5].

Это заболевание встречается у женщин во все возрастно-биологические периоды жизни, однако наиболее часто диагностируется в репродуктивном возрасте [2]. Распространенность ВБВМТ составляет 15% (от 5,4% до 80%) в общей популяции и не имеет тенденции к снижению [3, 7, 8]. Частота развития этого заболевания обусловлена возрастом пациенток, локализацией процесса, а также наличием сопутствующей гинекологической патологии. Наиболее часто встречается варикозное расширение вен яичников (в 80% случаев), тогда как варикозное расширение вен широкой связки матки наблюдается только у 1% женщин [1].

Основным клиническим проявлением ВБВМТ является синдром хронической тазовой боли, значительно снижающий качество жизни и трудоспособность женщин [1, 4]. Полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений ВБВМТ обуславливают грубые диагностические ошибки, имеющие зачастую самые печальные последствия, а именно – от 12% до 16% неоправданных гистерэктомий. По данным Lechter (1999), в США ежегодно выполняется 70 000 гистерэктомий, которые являются нецелесообразными в связи с хронической тазовой болью на фоне ВБВМТ [6].

Одним из первых ученых, предположивших, что венозная система оказывает значительное влияние на формирование хронического болевого синдрома в нижних отделах живота у женщин, был русский врач В.Ф. Снегирев (1907). При обследовании таких пациенток он отмечал растянутые кровью тазовые венозные сплетения в виде плотных болезненных опухолей – «плетор», поэтому боль при этом состоянии получила название плеторической. В 1954 г. J. Guilhem и H. Vaux, разрабатывая методику тазовой флебографии, описали извитые и расширенные гонадные вены. Схожие изменения обнаружили шведские специалисты из Упсальского университета в 1965–1968 гг. Вместе с тем, несмотря на очевидную варикозную трансформацию гонадных вен, никто из авторов не связал ее с симптомами нарушения оттока из вен малого таза. Первое клиническое описание ВБВМТ осуществили лишь в 1975 г. Craig и Hobbs. Эти ученые предложили алгоритм диагностики, включающий лапароскопию и рентгеноконтрастную флебографию, и первыми пытались ре-

шить данную проблему хирургическим путем – резекцией широкой связки матки и проведением овариоэктомии. Однако отдаленные результаты были весьма плачевны. Hobbs в 1991 г. напишет: «Варикозная болезнь вен малого таза является сосудистой патологией, лечение которой с гинекологических позиций обречено на неудачу...» [1, 3, 6].

## *Этиология и патогенез*

Исследованиями последних лет доказано, что одной из частых причин хронической тазовой боли может быть полнокровие вен таза (дилатация вен и сплетений малого таза, снижение скорости венозного кровотока), что стало возможным после широкого применения доплерографии сосудов малого таза путем цветного дуплексного сканирования у женщин с хронической тазовой болью [4, 7, 8]. Дуплексное сканирование позволяет не только диагностировать ВБВМТ, но и оценивать эффективность проведенного лечения.

Кроме того, сегодня доказано, что ВБВМТ является еще и проявлением системного поражения соединительной ткани. Морфологическая основа дисплазии соединительной ткани – это снижение содержания некоторых видов коллагена или нарушение соотношения между ними, что приводит к уменьшению прочности соединительной ткани. По данным литературы, до 35% практически здоровых людей имеют дисплазию соединительной ткани, 70% из них – женщины. Дисплазия соединительной ткани является мультифакторным заболеванием, основными причинами которого считаются отягощенный перинатальный анамнез, тератогенное воздействие на плод, неблагоприятная экологическая обстановка. К факторам риска, провоцирующим развитие ВБВМТ, относятся условия труда (работа, связанная с длительным вынужденным положением стоя или сидя, тяжелый физический труд), coitus interruptus, сексуальная дисфункция (диспареуния и аноргазмия), многочисленные беременности и роды, гинекологические заболевания (воспалительные заболевания, эндометриоз, опухоли яичников, пролапс гениталий, перегиб широкой связки матки вследствие ретрофлексии матки), нарушения менструального цикла и гиперэстрогения. В последнее время обсуждается неблагоприятное влияние гормональных препаратов, в частности комбинированных контрацептивов, на развитие варикозного расширения вен малого таза [1, 3, 6, 8].

В настоящее время выделяют два варианта течения ВБВМТ:

- варикозное расширение вен промежности и вульвы;
- синдром венозного полнокровия малого таза (англ. – pelvic congestion syndrome).

Однако это разделение весьма условно, так как более чем в половине случаев варикозное расширение вен промежности провоцирует нарушение оттока из вен малого таза и наоборот [3, 5].

## *Клиническая картина*

Основными клиническими проявлениями ВБВМТ являются боль в нижней части живота и повышенная секреция из половых путей [4]. Боль может быть разнообразной

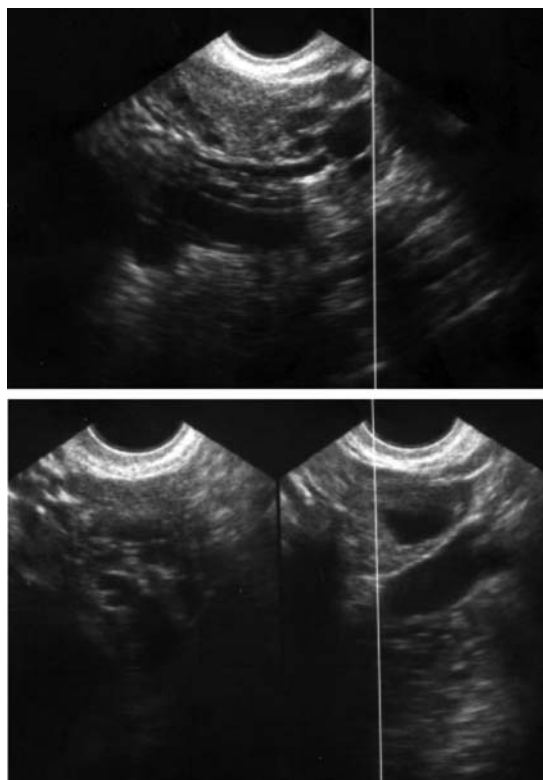


Рис. 1. УЗИ: варикозное расширение вен малого таза

по характеру, интенсивности, иррадиации. Наиболее характерными являются жалобы на ноющую боль с иррадиацией в пояснично-крестцовую и паховую области. У 50% женщин болевой синдром усиливается во второй фазе менструального цикла, при физической нагрузке, длительном вынужденном положении сидя или стоя, при половой жизни. Характерные симптомы заболевания – выраженный предменструальный синдром, дисменорея, болезненность и повышенная чувствительность в области промежности и вульвы. Примерно у каждой второй пациентки обнаруживают варикозное расширение вен промежности, ягодичной области и наружной поверхности бедра. В ряде случаев отмечаются нарушения мочеиспускания, что связано с полнокровием венозного сплетения мочевого пузыря [1, 6]. Невозможность нормально вести привычный образ жизни из-за многочисленных жалоб приводит к нарушению психосоматического состояния у женщин с хронической тазовой болью вследствие тазового варикоза. Многообразие психоневрологических нарушений зачастую ставит врача в тупик, что заставляет его отправлять пациентов на лечение к психиатру или сексопатологу [8].

#### Диагностика

Вагинальное исследование у таких пациенток болезненное. Пальпаторно на внутренних стенках малого таза можно определить тяжи и узелки вен, при осмотре слизистой оболочки отмечается цианоз стенок влагалища. Золотым стандартом в диагностике ВБВМТ является УЗИ венозной системы. При УЗИ варикозно расширенные вены определяются как извитые, червеобразные, анэхогенные структуры, проходящие по ребру матки. Варикозное расширение магистральных (внутренних подвздошных) вен обуславливает появление на эхограммах анэхогенных образований с нечеткими контурами, проходящих по внутренним стенкам таза (рис. 1). Главным критерий застоя в органах малого таза –

увеличение диаметра основных венозных коллекторов: маточных, яичниковых, внутренних подвздошных и дугообразных вен. Косвенным признаком является наличие расширенных внутриорганных (дугообразных) вен в толще миометрия задней стенки матки. Также необходимо проведение УЗИ сосудов таза с доплером для определения скорости кровотока в венах [2–4, 6].

**Целью** нашего исследования являлись разработка схемы патогенетического лечения варикозного расширения вен малого таза у женщин с хронической тазовой болью и оценка ее эффективности.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашей гинекологической клинике было проведено исследование 28 женщин в возрасте 32–47 лет с болевым синдромом, обусловленным варикозным расширением вен малого таза. Контрольную группу составили 12 женщин данного возраста без ВБВМТ. Всем пациенткам при госпитализации и после лечения выполняли трансвагинальное УЗИ венозной системы малого таза с доплерографическим исследованием кровотока в маточных венах на аппаратах Toshiba nemio XG. Оценку интенсивности боли проводили по субъективной характеристике пациенток.

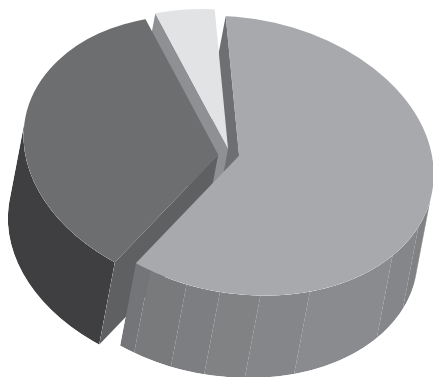
Всем женщинам было назначено комплексное патогенетическое лечение, включающее венотропный препарат на основе диосмина – Флебодиа 600. Данное лекарственное средство – ангиопротектор, широко применяемый во флебологии, – обладает разносторонним действием, что позволяет избежать полипрагмазии в лечении лиц с ВБВМТ. С одной стороны, Флебодиа оказывает флеботонизирующий эффект: уменьшает растяжимость вен, повышает их тонус, уменьшает венозные застои, улучшает лимфатический дренаж (повышает тонус и частоту сокращения лимфатических капилляров, увеличивает их функциональную плотность, снижает лимфатическое давление). С другой стороны, препарат улучшает микроциркуляцию: повышает резистентность капилляров, уменьшает их проницаемость; усиливает сосудосуживающий эффект адреналина, блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбоксана, уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани, улучшает диффузию кислорода и перфузию в кожной ткани, обладает противовоспалительным действием.

Флебодиа назначали по 1 таблетке утром до еды в течение 2 мес. Основным принципом, которого необходимо придерживаться при лечении ВБВМТ, является периодический курсовой прием этого препарата, а также средства лечебной физкультуры: ежедневный восходящий контрастный душ на область промежности, комплекс разгрузочных упражнений, выполняемых лежа («березка», «велосипед», «ножницы» и др.). Также немаловажным является выполнение специальных дыхательных упражнений (медленные глубокие вдох и выдох с включением мышц передней брюшной стенки), направленных на эвакуацию крови из венозных сплетений малого таза.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Консервативная коррекция синдрома хронической тазовой боли на протяжении 2 мес у данной группы обследованных женщин привела к нивелированию болевого синдрома у 92,85% пациенток (рис. 2), что достоверно выше, чем после 1 мес терапии (боль купировалась у 50% женщин). Предложенная патогенетическая терапия обусловила снижение степени выраженности варикозного расширения вен тазовых органов, что подтвердилось положительной эхографической картиной.

■ Улучшение    ■ Значительное улучшение  
 ■ Без изменений



**Рис. 2. Эффективность лечения ВБВМТ препаратом Флебодиа через 2 мес**

Патогенез развития болевого синдрома при варикозном расширении вен малого таза обусловлен многими факторами, но наиболее значимыми из них являются дилатация вен и сплетений малого таза, снижение венозного кровотока, полнокровие и венозный застой в органах малого таза. Снижение венозного полнокровия в органах малого таза на фоне приема препарата Флебодиа способствует уменьшению выраженности варикозного расширения вен тазовых органов, что сопровождается улучшением эхографической картины. Проведенное лечение приводит к нормализации кровотока в

маточных венах и повышению пиковой систолической скорости ( $V_{ps}$ ) в маточных венах с  $1,7 \pm 0,3$  до  $3,5 \pm 0,5$  см/с ( $p < 0,05$ ).

### ВЫВОДЫ

ВБВМТ является актуальной проблемой акушерства и гинекологии. Ее наиболее часто диагностируют в репродуктивном возрасте. Распространенность данного заболевания достигает 15% в общей популяции. Основным клиническим проявлением ВБВМТ является синдром хронической тазовой боли, значительно снижающий качество жизни и трудоспособность женщин. Полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений ВБВМТ обуславливают грубые диагностические ошибки, имеющие зачастую самые печальные последствия, а именно – от 12% до 16% неоправданных гистерэктомий.

Патогенез развития болевого синдрома при варикозном расширении вен малого таза обусловлен многими факторами, но наиболее значимыми из них являются дилатация вен и сплетений малого таза, снижение венозного кровотока, полнокровие и венозный застой в органах малого таза.

Таким образом, предложенное консервативное лечение, способствующее уменьшению дилатации вен и сплетений малого таза, увеличению венозного кровотока и улучшению дренажирования органов малого таза, приводит к купированию болевого синдрома.

Применение препарата Флебодиа в комбинации с комплексом лечебной физкультуры значительно повышает эффективность лечения хронической тазовой боли у женщин с варикозно расширенными венами органов малого таза.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артымук Н.В. Варикозное расширение вен органов малого таза у женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 6. – С. 74-79.
2. Бабаджанова Г.С., Хабибуллаева М.Ф. Диагностика и лечение варикозно расширенных вен малого таза у беременных // Здоровье женщины. – 2009. – № 4 (40). – С. 28-30.
3. Богачев В.Ю. Варикозная болезнь вен малого таза // Consilium medicum. – 2006. – № 1. – С. 20-23.
4. Гаврилов С.Г. Варикозная болезнь вен малого таза: современное состояние // Анналы хирургии. – 2003. – № 1. – С. 7-12.
5. Майоров М.В. Синдром хронической тазовой боли в гинекологической практике // Провизор. – 2003. – № 23. – С. 17-19.
6. Озерская И.А. Ультразвуковая диагностика расширения вен малого таза у женщин репродуктивного возраста // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 29-40.
7. Юценко А.Н. Варикозная болезнь органов малого таза: казуистика или распространенная болезнь // Новости медицины и фармакологии. – 2005. – № 9 (169). – С. 14-16.
8. Scuitrus A.H., Villavicencio J.L., Gallepie D.L. The pelvic venous syndromes: analysis of our experience with 57 patients // J.Vasc. Surg. – 2002. – V. 36, № 5. – P. 881-888.

## ПОЛІЖИНАКС

**Склад:** 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

**Показання.** Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:  
 - бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;  
 - рецидивуючий неспецифічний вагініт;  
 - вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);  
 - вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостере-

жень за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.** Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 дб, профілактичний курс – 6 дб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.



# Потокозалежна вазодилатація у жінок з початковими проявами хронічної ішемії мозку

**М.А. Тріщинська**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Цереброваскулярна патологія призводить до значної інвалідації не тільки осіб похилого віку, але й працездатних верств населення. Функція судинного ендотелію може бути однією із перспективних мішеней для впливу на розвиток хронічної ішемії мозку.

**Мета дослідження:** вивчення та порівняльне оцінювання стану судинорухової функції ендотелію в осіб з початковими проявами хронічної ішемії мозку (ХІМ) залежно від ступеня структурного ураження головного мозку.

**Матеріали та методи.** Були обстежені 306 осіб з початковими проявами ХІМ – з судинними факторами ризику (СФР), відповідними клінічними проявами та нейровізуалізаційними ознаками ураження головного мозку легкого ступеня. Серед обстежених хворих було 27,8% чоловіків та 72,2% жінок. Середній вік хворих склав  $50,6 \pm 7,8$  року.

Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від наявності нейровізуалізаційних змін у головному мозку ймовірно судинного походження, а хворі групи 2 були розподілені на дві підгрупи (А та Б) відповідно до наявності церебральної атрофії. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне, клініко-неврологічне, клініко-інструментальні та клініко-лабораторні дослідження. З метою вивчення ендотеліальної функції хворим робили пробу на потокозалежну вазодилатацію (ПЗВД) із розрахунком відсотку та індексу ендотеліальної вазодилатації (ІЕВ).

**Результати.** Пацієнти різних груп статистично значущо ( $p < 0,001$ ) відрізнялися за показниками ПЗВД, отриманими у ході манжеткової проби. У міру збільшення ступеня ураження головного мозку при початкових проявах ХІМ відзначали зниження відсотка ПЗВД та ІЕВ. Поширена ендотеліальна дисфункція (ЕД) (Ме ( $Q_1-Q_3$ ) відсотка ПЗВД в групі 1 складала 13,8 (10,0–17,6), тоді як в групі 2Б – 7,3 (5,8–9,4).

Серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) найбільш виражені зміни в ендотеліальній функції спостерігали у хворих з АГ II стадії (9,5 (6,7–11,4). Офісний систолічний ( $r = -0,340$ ) та діастолічний ( $r = -0,301$ ) артеріальний тиск (АТ) статистично значущо ( $p < 0,001$ ) корелували з ІЕВ у обстежених пацієнтів.

**Заключення.** 1. Відсоток ПЗВД та ІЕВ значущо зменшувалися при збільшенні вираженості ураження головного мозку у пацієнтів з початковими проявами ХІМ. 2. Найбільше пацієнтів з ознаками поширеної ЕД було серед хворих з нейровізуалізаційними ознаками початкової церебральної атрофії, з АГ, зокрема АГ II стадії. 3. Зв'язок між ступенем підвищення АТ та наявністю поширеної ЕД мав відносно низьку щільність і відповідно сумнівну клінічну значущість.

**Ключові слова:** потокозалежна вазодилатація, початкові прояви хронічної ішемії мозку, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція.

Ендотелій формує внутрішній шар артеріальних, венозних, лімфатичних судин, артеріол, вен та капілярів, вистилає камери серця і представляє собою не тільки бар'єр між просвітом судинної системи і оточуючими тканинами, а бере участь у багатьох фізіологічних функціях, включаючи контроль судинного тону (судинорухова функція) [1]. Окрім регуляції судинного тону ендотелій бере активну участь у контролі цілісності

судинної стінки (проникності, процесів проліферації та репарації), підтриманні гемостатичного балансу, запальних та імунних реакціях [2]. Ендотелій відіграє значну роль у багатьох фізіологічних і патологічних процесах за рахунок вивільнення речовин, які мають протилежно направлену дію. Однією з ключових діючих речовин, що зменшує тонус гладком'язових тканин судин, гальмує активацію тромбоцитів, лейкоцитів, проліферацію судинних клітин та багато іншого, є вільний радикал з коротким періодом життя оксиду азоту (NO) [3]. Зменшення біоеквівалентності NO призводить до порушення балансу між протилежно діючими біологічно активними речовинами, які виділяються ендотелієм, і зумовлює виникнення так званої ендотеліальної дисфункції (ЕД) [4].

Неінвазивний тест на потокозалежну вазодилатацію (ПЗВД) на сьогодні найбільш широко використовують для оцінювання функції судинного ендотелію в організмі людини [5]. Тест на ПЗВД (манжеткова проба) заснований на явищі вазодилатації, яка виникає після гострого збільшення кровотоку, індукованого за допомогою зупинки кровотоку у руці (з використанням манжетки, яку накачують до рівня вище систолічного АТ на 10 мм рт.ст.) протягом 5 хв. Посткомпресійна гіперемія викликає підвищення швидкості ламінарного потоку вздовж довжини судини, що активує рецептори на ендотеліальних клітинах та каталізує посилення синтезу NO, який дифундує у м'язові клітини судин і викликає їхнє розслаблення [6].

Відомо, що ЕД асоціюється з більшістю серцево-судинних захворювань, таких, як артеріальна гіпертензія (АГ), коронарогенні захворювання серця, хронічна серцева недостатність, захворювання периферійних артерій, хронічні захворювання нирок та інсульт [7]. У той самий час, стан ендотеліальної функції в осіб з початковими проявами захворювань, зокрема цереброваскулярної патології, недостатньо висвітлений у літературі. Особливої уваги заслуговують пацієнти з початковими проявами хронічної ішемії мозку (ХІМ), оскільки визначення ступеня ураження судин ще на функціональному рівні (ендотеліальна дисфункція) надає можливість посилити профілактичні заходи з метою гальмування і навіть попередження цереброваскулярного захворювання.

**Мета дослідження:** вивчення та порівняльне оцінювання стану судинорухової функції ендотелію в осіб з початковими проявами ХІМ залежно від ступеня структурного ураження головного мозку.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами були обстежені 306 осіб з початковими проявами ХІМ – з судинними факторами ризику (СФР), відповідними клінічними проявами та нейровізуалізаційними ознаками ураження головного мозку легкого ступеня.

Серед обстежених хворих було 85 (27,8%) чоловіків та 221 (72,2%) жінка. Вік хворих становив від 30 до 65 років (в середньому  $50,6 \pm 7,8$  року) (Ме=51,0,  $Q_1=46$ ;  $Q_3=57$ ).

У дослідження не включали пацієнтів, які перенесли ішемічний чи геморагічний інсульт, з важкою соматичною патологією, психічними захворюваннями, некомпенсованим цукровим діабетом, онкологічною патологією. Окрім того, критерієм виключення була АГ 3-го ступеня і/або III стадії,

Показники ПЗВД у пацієнтів з початковими проявами ХІМ

Група	Діаметр a.brahialis		Відсоток ПЗВД	ІЕВ
	Вихідний	Після компресії		
Контролю	3,5 (3,4-3,7)	4,2 <sup>@</sup> (4,0-4,5)	19,4 <sup>***&amp;@</sup> (16,1-20,0)	0,19 <sup>&amp;@,***</sup> (0,16-0,2)
Група 1	3,4 <sup>^</sup> (3,1-4,0)	4,0 (3,4-4,4)	13,8 <sup>**</sup> (10,0-17,6)	0,14 <sup>^</sup> (0,1-0,18)
Група 2А	3,7 (3,1-4,0)	4,0 <sup>**^</sup> (3,4-4,4)	9,7 <sup>^^</sup> (7,3-12,1)	0,1 <sup>^^</sup> (0,07-0,12)
Група 2Б	3,3 (3,0-3,4)	3,6 <sup>*</sup> (3,3-4,2)	7,3 <sup>*^</sup> (5,8-9,4)	0,07 <sup>^</sup> (0,06-0,09)

Примітки. Значення рівня істотності  $p < 0,05$  ( $^{\wedge}$  –  $p < 0,013$ ) для критерію Манна–Уїтні за відповідним показником: \* – при порівнянні пацієнтів груп 1 та 2А; # – при порівнянні пацієнтів груп 1 та 2Б; \*\* – при порівнянні пацієнтів груп 2А і 2Б; \*\*\* – при порівнянні пацієнтів групи 1 та осіб контрольної групи; & – при порівнянні пацієнтів групи 2А та осіб контрольної групи; @ – при порівнянні пацієнтів групи 2Б та осіб контрольної групи.

серцева недостатність та стенозуювальний атеросклероз судин головного мозку більше 50% за діаметром.

Особи з СФР і відповідними клінічними проявами та без ознак ураження головного мозку ймовірно судинного генезу за даними нейровізуалізаційного обстеження увійшли у групу 1 ( $n=164$ ). Пацієнтів з дрібними (діаметром  $< 15$  мм) поодинокими (до 5) вогнищами у білій речовині півкуль ймовірно судинного походження, криблорами (діаметром  $< 3$  мм), локальним лейкоареозом, без ознак церебральної атрофії було віднесено у групу 2А ( $n=92$ ), у групу 2Б ( $n=50$ ) – хворих з ознаками неважкої кіркової і/або внутрішньої церебральної атрофії (зменшення маси мозку) [8]. У контрольну групу були включені здорові особи ( $n=15$ ) без ознак серцево-судинних захворювань (факторів ризику, анамнестичних та об'єктивних, лабораторно-інструментальних даних).

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне, клініко-неврологічне, клініко-інструментальні та клініко-лабораторні дослідження.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за величиною приросту діаметра артерії або ПЗВД, плечової артерії за допомогою тесту на реактивну гіперемію [9]. Плечову артерію візуалізували за допомогою ультразвукового лінійного датчика 7 МГц. За допомогою компресійної манжети, яку накачували на 10 мм рт.ст. вище систолічного АТ, блокували кровотік у плечовій артерії на 5 хв, а потім проводили швидку декомпресію. В режимі двовимірного ультразвукового сканування визначали зміну діаметра плечової артерії у відповідь на збільшення потоку крові через 1 хв. Різка підвищення кровотоку супроводжувалося підвищенням напруження зсуву, активацією ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і виділенням NO, і відповідно зменшенням тону гладком'язових тканин судин. Прийнято вважати нормальною реакцією плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією її дилатацію на 10% і більше від вихідного рівня. Судинна реакція розглядається як патологічна у ситуаціях, коли приріст діаметра складає менше 10% від вихідного рівня або коли спостерігається вазоконстрикція [10, 11]. Окрім відсотку ПЗВД визначали індекс ендотеліальної вазодилатації (ІЕВ), який розраховували як різницю діаметрів плечової артерії на реактивну гіперемію і в стані спокою ( $\Delta D$ ), віднесено до діаметра у спокої ( $D_0$ ):  $ІЕВ = \Delta D / D_0$ . Нормальним вважали ІЕВ 0,1 і більше, менше – патологічною реакцією [12]. Показник ІЕВ має те саме змістовне навантаження, що і зміна діаметра артерії, яка була оцінена у відсотковому відношенні до вихідної величини (відсоток ПЗВД), але має більш узагальнене значення (округлення до 2-го знаку після коми), і тому відхилення саме ІЕВ має переважно клінічне значення.

Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою програми SPSS 20.0. Використовували непараметричні методи статистики, оскільки розподіл отриманих даних відрізнявся від нормального. Критерій U Манна–Уїтні використовували для порівняння осіб незалежних двох груп за кількісними показниками, тоді як для порівняння осіб більше ніж двох незалежних груп використовували критерій Краскела–Уолліса. Силу кореляційного зв'язку визначали за коефіцієнтом парних кореляцій Спірмана. Значення рівня істотності різниці становив  $p < 0,05$  або  $p < 0,013$  при попарному порівнянні пацієнтів чотирьох груп.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Реакція плечової артерії на ішемію, яка виникає внаслідок компресії судини манжеткою, в нормі призводить до активації eNOS і виділення NO. Після декомпресії плечової артерії спостерігається вазодилатація не менше ніж на 10% від попереднього діаметра при фізіологічній функції ендотелію (судино-рухова функція збережена). Іншими словами, ПЗВД менше 10% (ІЕВ  $< 0,1$ ) від попереднього діаметра плечової артерії свідчить про наявність ЕД. Оскільки дослідження проводиться на периферійній судині, виявлення ЕД у такому судинному ложі може свідчити про поширену дисфункцію, яка стосується не одного судинного басейну.

Відсоток ПЗВД ( $r = -0,495$ ) та ІЕВ ( $r = -0,429$ ) статистично високозначучо ( $p < 0,001$ ) корелювали (за коефіцієнтом Спірмана) залежно від віку обстежених пацієнтів. Зворотний напрямок помірної сили зв'язку вказував на те, що у міру збільшення віку зменшувалася здатність до ПЗВД. Також була встановлена асоціація між віковими категоріями відповідно до класифікації ВООЗ та наявністю поширеної ЕД ( $X^2_{(2)} = 36,1$ ;  $V$ Крамера = 0,344,  $p < 0,001$ ).

У табл. 1 наведені дані ПЗВД у пацієнтів з початковими проявами ХІМ. За показником Краскела–Уолліса пацієнти різних клінічних груп статистично значучо відрізнялися за показниками компресійної проби – ПЗВД та ІЕВ ( $p = 0,000$ ). Хворі усіх клінічних груп мали інші показники манжеткової проби, ніж особи контрольної групи.

Відсотки ПЗВД та ІЕВ зменшувалися у міру прогресування ураження головного мозку на початкових стадіях ХІМ та порівняно з показниками осіб контрольної групи. Щонайменше 50% пацієнтів групи 2А та 75% групи 2Б мали ознаки поширеної ЕД.

Аналіз показників ПЗВД та ІЕВ дозволив виділити групу осіб з ознаками поширеної ЕД. Було встановлено, що наявність поширеної ЕД за даними манжеткової проби статистично значучо асоціювалася із ступенем ураження головного мозку при початкових проявах ХІМ, а саме  $X^2_{(2)} = 81,66$ ;  $V$ Крамера = 0,517 ( $p < 0,001$ ).

Найбільш поширений СФР в обстежених пацієнтів – АГ (202/306 (66,0%). Була встановлена помірна асоціація між наявністю АГ та ЕД за даними манжеткової проби ( $X^2_{(1)} = 13,7$ ;  $V$ Крамера = 0,212,  $p < 0,001$ ). Статистичне оброблення даних про розподіл показників ПЗВД у обстежених пацієнтів в залежності від наявності АГ, наведених у табл. 2, виявила значущу різницю між низкою пацієнтів за здатністю до ПЗВД у відповідь на манжеткову пробу.

Було виявлено, що у 50,0% пацієнтів з АГ спостерігались ознаки поширеної ЕД.

Аналіз даних розподілу показників ПЗВД залежно від ступе-

Таблиця 2

Показники ПЗВД у пацієнтів залежно від наявності АГ

Показник	Без АГ		з АГ	
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>
Da. brahialis вихідний	3,5	3,1-4,0	3,4	3,1-4,0
Da. brahialis після компресії	4,0*	3,6-4,5	3,8*	3,3-4,3
Відсоток ПЗВД	13,3*	10,0-17,9	10,0*	7,5-12,5
ІЕВ	0,14*	0,1-0,19	0,1*	0,075-0,13

Примітка. \* – значення рівня істотності  $p < 0,05$  для критерію Манна-Уїтні при порівнянні пацієнтів з АГ та без такої за вказаним показником по горизонталі.

Таблиця 3

Показники ПЗВД у пацієнтів з різним ступенем відхилення АТ

Ступінь відхилення АТ	АГ 1-го ступеня	АГ 2-го ступеня	Артеріальна гіпотензія	АТ в межах норми
Da. brahialis вихідний	3,5 <sup>§</sup> (3,1-4,0)	3,2 <sup>®</sup> <sup>^</sup> (3,0-4,0)	3,2 <sup>**</sup> <sup>^</sup> (3,1-3,6)	3,7 (3,3-4,0)
Da. brahialis після компресії	3,8 <sup>§</sup> (3,4-4,4)	3,6 <sup>®</sup> <sup>^</sup> (3,3-4,2)	3,8 <sup>**</sup> <sup>^</sup> (3,4-4,3)	4,2 (3,9-4,5)
Відсоток (%) ПЗВД	10,0 <sup>**</sup> <sup>§</sup> (8,6-13,3)	9,7 <sup>*,***</sup> <sup>®</sup> <sup>^</sup> (6,7-12,0)	12,2 (10,0-17,4)	14,3 (9,8-18,4)
ІЕВ	0,1 <sup>**</sup> <sup>§</sup> <sup>^</sup> (0,09-0,14)	0,1 <sup>*,***</sup> <sup>®</sup> <sup>^</sup> (0,07-0,12)	0,13 (0,1-0,18)	0,15 (0,1-0,2)

Примітки. Значення рівня істотності  $p < 0,05$  (<sup>\*</sup> –  $p < 0,013$ ) для критерію Манна-Уїтні при порівнянні за відповідним показником:

\* – пацієнтів з АГ 1-го та 2-го ступеня; <sup>§</sup> – пацієнтів з АГ I ступеня та осіб без АГ; <sup>#</sup> – пацієнтів з АГ 1-го ступеня та осіб з артеріальною гіпотензією;

<sup>®</sup> – пацієнтів з АГ 2-го ступеня та осіб без АГ; <sup>\*\*</sup> – осіб без АГ та з артеріальною гіпотензією, <sup>\*\*\*</sup> – пацієнтів з АГ 2-го ступеня та осіб з артеріальною гіпотензією

Таблиця 4

Показники ПЗВД у пацієнтів з різними стадіями АГ

Показник	АГ I стадії		АГ II стадії		Без АГ	
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>
Da. brahialis вихідний	3,2*	3,0-3,9	3,5	3,1-4,0	3,5 <sup>***</sup>	3,1-4,0
Da. brahialis після проби	3,8	3,3-4,3	3,8 <sup>**</sup>	3,4-4,4	4,0 <sup>***</sup>	3,6-4,5
Відсоток ПЗВД	10,6 <sup>**</sup>	9,7-15,2	9,5 <sup>**</sup>	6,7-11,4	13,3 <sup>^</sup>	10,0-17,9
ІЕВ	0,11 <sup>**</sup>	0,1-0,16	0,09 <sup>**</sup>	0,07-0,11	0,14 <sup>^</sup>	0,1-0,19

Примітки: Значення рівня істотності  $p < 0,05$  (<sup>\*\*</sup> –  $p < 0,017$ ) для критерію Манна-Уїтні при порівнянні за відповідним показником:

\* – пацієнтів з АГ I та II стадії; <sup>^</sup> – пацієнтів з АГ I стадії та осіб без АГ; <sup>#</sup> – пацієнтів з АГ II стадії та осіб без АГ.

ня АГ, наведених у табл. 3, виявив наступні тенденції: особи без АГ та хворі з АГ 1-го і 2-го ступеня статистично значущо відрізнялися за наступними показниками ПЗВД – за діаметром плечової артерії після проби, відсотком ПЗВД та ІЕВ. Пацієнти з АГ I та II ступеня статистично значущо відрізнялися від осіб з артеріальною гіпотензією за відсотком ПЗВД та ІЕВ. У той самий час, особи без АГ та з артеріальною гіпотензією і пацієнти з АГ 1-го та 2-го ступеня не відрізнялися за відсотком ПЗВД та ІЕВ між собою. Таким чином, можна припустити, що поширена ЕД супроводжує саме патологічний стан – АГ, незалежно від ступеня підвищення АТ. Була виявлена асоціація помірної щільності між відхиленням АТ та наявністю поширеної ЕД ( $X^2_{(3)} = 16,8$ ;  $V$ Крамера = 0,234 ( $p = 0,001$ )) і між ступенем АГ та наявністю ЕД за даними манжеткової проби ( $X^2_{(2)} = 15,0$ ;  $V$ Крамера = 0,221 ( $p = 0,001$ )).

Наведені у табл. 4 дані вказують на те, що пацієнти з АГ II стадії статистично значущо відрізнялись від осіб без АГ та пацієнтів з АГ I стадії за відсотком ПЗВД та ІЕВ, тоді як особи без АГ та пацієнти з АГ I стадії не відрізнялися за показниками ПЗВД. Іншими словами, поширена ЕД супроводжує ураження органів-мішеней при АГ та відносно не залежить від ступеня підвищення АТ. У той самий час щільність зв'язку між наявністю поширеної ЕД за даними манжеткової проби та стадією АГ ( $X^2_{(2)} = 32,9$ ;  $V$ Крамера = 0,328,  $p < 0,001$ ) була більше.

Систолічний АТ (офісний) статистично високозначущо ( $p < 0,001$ ) корелював з відсотком ПЗВД ( $r = -0,306$ ) та ІЕВ ( $r = -0,340$ ) у обстежених пацієнтів. Офісний діастолічний АТ статистично високозначущо ( $p < 0,001$ ) корелював лише з

ІЕВ ( $r = -0,301$ ) у обстежених пацієнтів. Зворотний напрямок зв'язку вказує на тенденцію до зниження ІЕВ при підвищенні як систолічного, так і діастолічного офісного АТ.

Був виявлений слабкий кореляційний зворотний зв'язок між кількістю СФР та відсотком ПЗВД ( $r = -0,341$ ,  $p = 0,000$ ) і ІЕВ ( $r = -0,341$ ,  $p = 0,000$ ). Зворотний напрямок зв'язку вказує на тенденцію до зниження ПЗВД у міру збільшення одночасно існуючих СФР. Також було виявлено, що пацієнти з різною кількістю СФР статистично значущо відрізнялися за показниками ПЗВД (за критерієм Краскела-Уолліса:  $X^2_{(5)} = 24,8$ ;  $p = 0,000$ ).

## ВИСНОВКИ

Пацієнти з початковими проявами хронічної ішемії мозку (ХІМ) та різним ступенем ураження головного мозку статистично значущо відрізнялися за показниками потокозалежної вазодилатації (ПЗВД) (за показником Краскела-Уолліса,  $p = 0,000$ ), як між собою, так і у порівнянні із контрольною групою. Відсоток ПЗВД та індексу ендотеліальної вазодилатації значущо зменшувалися у міру збільшення вираженості ураження головного мозку у пацієнтів з початковими проявами ХІМ. Найбільша кількість пацієнтів з ознаками поширеної ендотеліальної дисфункції (ЕД) була серед пацієнтів з нейровізуалізаційними ознаками початкової церебральної атрофії, з артеріальною гіпертензією (АГ), зокрема АГ II стадії. Слід зазначити, що зв'язок між ступенем підвищення артеріального тиску та наявністю поширеної ЕД мав відносно низьку щільність і відповідно сумнівну клінічну значущість.



**Потокозависимая вазодилатация у женщин с начальными проявлениями ишемии мозга**  
**М.А. Трещинская**

Цереброваскулярная патология приводит к значительной инвалидизации не только лиц пожилого возраста, но и трудоспособных слоев населения. Функция сосудистого эндотелия может быть одной из перспективных мишеней для влияния на развитие хронической ишемии мозга (ХИМ).

**Цель исследования:** изучение и сравнительная оценка состояния сосудодвигательной функции эндотелия у лиц с начальными проявлениями ХИМ в зависимости от степени структурного поражения головного мозга.

**Материалы и методы.** Были обследованы 306 пациентов с начальными проявлениями ХИМ – с сосудистыми факторами риска (СФР), соответствующими клиническими проявлениями и нейровизуализационными признаками поражения головного мозга легкой степени. Среди обследованных больных было 27,8% мужчин и 72,2% женщин. Средний возраст больных составил 50,6±7,8 года.

Пациенты были распределены на две группы в зависимости от наличия нейровизуализационных изменений в головном мозге вероятно сосудистого генеза, а больные группы 2 были разделены на две подгруппы (А и Б) в соответствии с наличием церебральной атрофии. Всем пациентам проводили общеклиническое, клинико-неврологическое, клинико-инструментальные и клинико-лабораторные исследования. С целью изучения эндотелиальной функции больным проводили пробу на потокозависимую вазодилатацию (ПЗВД) с расчетом процента и индекса вазодилатации (ИЭВ).

**Результаты.** Пациенты разных групп статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличались по показателям ПЗВД, полученным в ходе манжетковой пробы. По мере увеличения степени поражения головного мозга при начальных проявлениях ХИМ наблюдалось снижение процента ПЗВД и ИЭВ. Распространенная эндотелиальная дисфункция (Me (Q1–Q3) процента ПЗВД в группе 1 составляла 13,8 (10,0–17,6), тогда как в группе 2Б – 7,3 (5,8–9,4). Среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) наиболее выраженные изменения в эндотелиальной функции наблюдались у больных с АГ II стадии (9,5 (6,7–11,4). Офисное систолическое ( $r = -0,340$ ) и диастолическое ( $r = -0,301$ ) артериальное давление (АД) статистически значимо ( $p < 0,001$ ) коррелировало с ИЭВ у обследованных пациентов.

**Заключение.** 1. Процент ПЗВД и ИЭВ значимо уменьшался по мере увеличения выраженности поражения головного мозга у пациентов с начальными проявлениями ХИМ. 2. Наибольшее количество пациентов с признаками распространенной ЭД было среди пациентов с нейровизуализационными признаками начальной церебральной атрофии, с АГ, а именно АГ II стадии. 3. Связь между степенью повышения АД и наличием распространенной ЭД имел относительно низкую плотность и соответственно сомнительную клиническую значимость.

**Ключевые слова:** потокозависимая вазодилатация, начальные проявления хронической ишемии мозга, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция.

**Flow-mediated dilation in women with initial manifestations of cerebral ischemia**  
**M. Trishchynska**

Cerebrovascular pathology leads to significant disability, not only the elderly, but also the able-bodied population. Vascular endothelial function can be one of the most promising targets to influence the development of chronic cerebral ischemia (CCI).

We carried out a study whose purpose was to study and comparative assessment of vasomotor endothelial function in patients with initial manifestations CCI according to the degree of structural brain damage.

**Material and methods.** We examined 306 patients with initial manifestations of CCI – with vascular risk factors (VRF), the relevant clinical manifestations and neuroimaging signs of mild lesions of the brain. Among the examined patients was 27,8% men and 72,2% women. The average age of patients was 50,6±7,8 years.

Patients were divided into two groups depending on visualization changes of the brain probably vascular origin, and patients of Group 2 were divided into two (A and B) groups too according to the presence of cerebral atrophy. All patients conducted general clinical, clinical-neurological, instrumental and clinical laboratory tests. In order to study endothelial function patients underwent flow-mediated dilation (FMD) test with a percentage and the index of vasodilatation (IEV) calculation.

**Results.** Patients of different groups is statistically significant ( $p < 0,001$ ) differed in terms of FMD obtained during the compression test. As the degree of brain lesions in the initial manifestations of CCI observed decrease in the percentage and the IEV, and more patients had widespread endothelial dysfunction (Me (Q1–Q3) FMD percent in group 1 – 13,8 (10,0–17,6) whereas in group 2B – 7,3 (5,8–9,4).

Among hypertensive patients most pronounced changes in the endothelial dysfunction observed in patients with hypertension stage II (9,5 (6,7–11,4). Office systolic ( $r = -0,340$ ) and diastolic ( $r = -0,301$ ) blood pressure was significantly ( $p < 0,001$ ) correlated with IEV patients studied.

**Conclusions.** 1. Percentage of FMD and IEV significantly decreased with increasing severity of brain lesions in patients with initial manifestations of CCI. 2. The greatest number of patients with evidence of ED was common among patients with initial signs of neuroimaging cerebral atrophy, with hypertension, namely hypertension stage II. 3. The relationship between the degree of increase in blood pressure and the presence of a common ED had relatively low density and thus of questionable clinical significance.

**Key words:** flow-mediated vasodilatation, the initial manifestations of chronic brain ischemia, hypertension, endothelial dysfunction.

**Сведения об авторе**

Трещинская Марина Анатольевна – Кафедра неврологии № 1 Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 749-52-57. E-mail: docmarina99@gmail.com

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Pretnar-Oblak, J. Cerebral Endothelial Function Determined by Cerebrovascular Reactivity to L-Arginine [Text] / J. Pretnar-Oblak // Bio Med Research International. – 2014. http://dx.doi.org/10.1155/2014/601515
2. Aird W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms [Text] / W.C. Aird // Circulation Research. – 2007. – V. 100, № 2. – P. 158–173.
3. Harris A.R. Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilatation [Text] / A.R. Harris, Nishiyama S.K., D.W. Wray, R.S. Richardson // Hypertension. – 2010. – № 55. – P. 1075–1085.
4. Celermajer D. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? [Text] / D. Celermajer // J Am Coll Cardiol. – 1997. – V. 30. – P. 325–333.
5. Green D. Point: flow-mediated dilation does reflect nitric oxide-mediated endothelial function [Text] / D. Green // J Appl Physiol. – 2005. – V. 99. – P. 1233–1234; discussion 1237–1238.
6. Niebauer J. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial stress [Text] / J. Niebauer, J.P. Cooke // J Am Coll Cardiol. – 1996. – V. 28. – P. 1652–1660.
7. Rajendran P. The Vascular Endothelium and Human Diseases [Text] / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel, Y. Nishigaki, D. Sakthisekaran, G. Sethi, I. Nishigaki // Int. J. Biol. Sci. – 2013. – V. 9 (10). – P. 1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
8. Wardlaw J. Neuro imaging standards for research into small vessel disease and its contribution to age in gant neurodegeneration [Text] / J. Wardlaw, E. Smith, Ch. Cordonnier et al. // Lancet Neurol. – 2013. – V. 12. – P. 822–838.
9. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in child ren and adults at risk of atherosclerosis [Text] / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
10. Davignon J. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. [Text] / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. – 2004. – V. 109. – P. 27–32.
11. Kuvin J.T. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? [Text] / J.T. Kuvin, R.H. Karas // Circulation. – 2003. – V. 107 (25). – P. 3243–3247.
12. Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.В. Балахонова. – М., 2002. – 39 с.

Статья поступила в редакцию 18.02.2016

# Изучение чувствительности *Atopobium vaginae* к деквалиния хлориду

Guido Lopes dos Santos Santiago<sup>1</sup>, Philipp Grob<sup>2</sup>, Hans Verstraelen<sup>3</sup>, Florian Waser<sup>2</sup>, Mario Vaneechoutte<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory Bacteriology Research, Faculty Medicine & Health Sciences, University of Ghent, De Pintelaan 185, Ghent 9000, Belgium

<sup>2</sup>Medinova AG, Eggbuehlstrasse 14, Zurich 8052, Switzerland

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, De Pintelaan 185, Ghent, Belgium

BMC Research Notes 2012, 5:151

**История вопроса.** *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis* являются основными маркерами бактериального вагиноза. Целью исследования было определение диапазонов минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) для антибактериальных веществ широкого спектра действия и антисептика деквалиния хлорида по отношению к 28 штаммам микроорганизмов, принадлежащих к 4 видам рода *Atopobium*, а именно *A. vaginae*, *A. minutum*, *A. rimaе* и *A. parvulum*.

**Методы.** МИК определялась в специальной среде с микро-разведением.

**Результаты.** МИК и МБК деквалиния хлорида для *Atopobium* spp. варьировали между <0,0625 и 2 мкг/мл.

**Выводы.** Исследование показало, что деквалиния хлорид ингибирует и убивает клинически изолированные штаммы *A. vaginae* в концентрациях, подобных клиндамицину и меньших, чем при использовании метронидазола.

Бактериальный вагиноз (БВ) является полимикробным состоянием, при котором лактобациллы перестают быть преобладающей частью микрофлоры влагалища, а количество анаэробов, таких, как *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis*, возрастает [1, 2]. БВ является наиболее распространенной причиной вагинальных выделений среди женщин детородного возраста [3].

На данный момент существуют два рекомендуемых метода лечения БВ: с применением метронидазола перорально и клиндамицина вагинально [4], при этом для обоих препаратов эффективность терапии на протяжении одного месяца составляет от 60% до 90% [5, 6]. Однако частота рецидивов БВ остается высокой, у 30–50% женщин рецидивы наблюдаются через 2–3 месяца после проведенной терапии, а у 50–70% – в течение 6–12 мес [3, 5, 6]. Существуют данные о резистентности БВ-ассоциированных анаэробных бактерий к метронидазолу (1%) по сравнению с 17% базовой резистентностью к клиндамицину, которая возростала до 53% при повторных курсах терапии [7]. Кроме того, ряд авторов приводят данные о резистентности *A. vaginae* к метронидазолу [8–10].

Поскольку клиническая и микробиологическая эффективность терапии БВ метронидазолом, другими 5-нитроимидазолами и клиндамицином не является полностью удовлетворительной, характеризуется высокой частотой рецидивов [3, 5–9], то альтернативные методы лечения, такие, как местное применение антимикробных препаратов широкого спектра действия и антисептиков, могли бы предложить решение для нивелирования возможной резистентности к антибиотикам.

Одним из таких антисептиков является деквалиния хлорид, который имеет широкий спектр бактерицидной активности против аэробных и анаэробных бактерий, а также дрожжевых грибов [11], клиническая эффективность и безопасность которого при лечении БВ и других вагинальных инфекций, была установлена ранее [12–14].

**Цель исследования:** определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) деквалиния хлорида для штаммов микроорганизмов рода *Atopobium*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Бактериальные штаммы

Три штамма *A. vaginae* (CCUG 44258, CCUG 44125 и CCUG 38953<sup>T</sup>) и по одному штамму *A. minutum* (CCUG 31167), *A. rimaе* (CCUG 31 168), *A. parvulum* (CCUG 32760), *Bacteroides fragilis* ATCC 25285<sup>T</sup> были получены из банка культур университета Гетеборга, Швеция (CCUG).

Остальные изученные штаммы были выделены клинически в ходе исследования в период с 2003 по 2010 г. (табл. 1), переносились в анаэробные условия (при 37 °С в течение не менее 3 дней) и культивировались с использованием Colombia agar (Becton Dickinson (BD), Erembodegem, Бельгия), Schaedler agar (BD) или Tryptic Soy Agar (BD) с добавлением 5% овечьей крови. Все штаммы были идентифицированы с помощью 16S рПНК-геной последовательности.

### Микро-разведенный раствор для анализа

10 240 мкг/мл исходного раствора деквалиния хлорида готовили путем растворения 102,4 мг деквалиния хлорида в 10 мл воды, прошедшей высокоэффективную жидкостную хроматографию. Деквалиния хлорид растворяли с помощью ультразвука (Labsonic 1510, В. Брауэра Melsungen, Germany) в течение 5 мин при 150 Вт и инкубации на водяной бане (37°С) в течение 2 ч.

Серия разведений в пределах 512 мкг/мл – 0,0625 мкг/мл деквалиния хлорида была использована и протестирована в двух экземплярах.

Подготовленный Brucella agar был дополнен витамином К (1 мкг/мл), геминим (5 мкг/мл) и очищенной лошадиной кровью (5%) [10] и перед использованием в течение 2 ч находился в анаэробной камере при 37°С. Все штаммы *Atopobium* spp. высевали на Colombia agar и культивировали в течение 72 ч в анаэробной камере (BugBox, LedTechno, Heusden-Zolder, Бельгия) при 37°С. Каждый штамм суспендировали в физиологическом растворе до 1-й плотности по McFarland ( $3 \times 10^8$  cfu/ml), 1 мл полученной суспензии центрифугировали в течение 5 мин при 7000 дж, затем 900 мкл суспензии удалялись. Оставшиеся 100 мкл бактериальной суспензии вносили в 5 мл предварительно подготовленного Brucella agar в анаэробной камере при температуре 37°С с получением конечной нагрузки  $6 \times 10^6$  КОЕ/мл (колониеобразующая единица/мл) и гомогенизировали.

Для каждого из шести штаммов были использованы два титрационных 96-луночных микропланшета (Axygen, Сан-Франциско, Калифорния). Планшет 1,1 содержал концентрации деквалиния хлорида от 512 мкг/мл до 8 мкг/мл в рядах от А до G и не содержал препарат в ряде H.

Планшет 1,2 содержал от 4 мкг/мл до 0,0625 мкг/мл деквалиния хлорида в рядах от А до G и не содержал препарат в ряде H.

Значения МИК и МБК деквалиния хлорида для 4 видов рода *Atopobium*

Тест №	Вид	Штамм	МИК (мкг/мл)	МБК (мкг/мл)
ST1	<i>Atopobium vaginae</i>	CCUG 44125	0,25	0,25
ST2	<i>Atopobium rimae</i>	CCUG 31168	1	1
ST3	<i>Atopobium vaginae</i>	FB101-3	0,5	0,5
ST4	<i>Atopobium vaginae</i>	FB106b	<0,0625	<0,0625
ST5	<i>Atopobium vaginae</i>	VMF0914COL43	<0,0625	<0,0625
ST6	<i>Atopobium vaginae</i>	VMF0914COL13	<0,0625	<0,0625
ST7	<i>Atopobium vaginae</i>	VMF0907COL23	<0,0625	<0,0625
ST8	<i>Atopobium vaginae</i>	PB2003/009-T1-4	<0,0625	<0,0625
ST9	<i>Atopobium vaginae</i>	PB2003/017-T1-2	<0,0625	<0,0625
ST10	<i>Atopobium vaginae</i>	BVS067	<0,0625	<0,0625
ST11	<i>Atopobium vaginae</i>	CCUG 44258	0,0625	0,0625
ST12	<i>Atopobium vaginae</i>	FB145-BA-14A	<0,0625	<0,0625
ST13	<i>Atopobium vaginae</i>	FB106B	0,0625	0,0625
ST14	<i>Atopobium vaginae</i>	FB158-CNA-2C	<0,0625	<0,0625
ST15	<i>Atopobium vaginae</i>	FB160-CNAB-7A	<0,0625	<0,0625
ST16	<i>Atopobium vaginae</i>	FB160-CNAB-7	<0,0625	<0,0625
ST17	<i>Atopobium vaginae</i>	FB130-CNAB-2aD	0,5	0,5
ST18	<i>Atopobium vaginae</i>	FB010-06	<0,0625	<0,0625
ST19	<i>Atopobium vaginae</i>	CCUG 38953T	<0,0625	<0,0625
ST20	<i>Atopobium vaginae</i>	FB106C	0,0625	0,0625
ST21	<i>Atopobium vaginae</i>	FB101-3C	<0,0625	<0,0625
ST22	<i>Atopobium vaginae</i>	BVS068	0,5	0,5
ST23	<i>Atopobium parvulum</i>	VMF1313W43	2	2
ST24	<i>Atopobium parvulum</i>	VMF1620W23	2	2
ST25	<i>Atopobium parvulum</i>	CCUG 32760	1	1
ST26	<i>Atopobium minutum</i>	CCUG 31167	2	2
ST27	<i>Atopobium vaginae</i>	FB101-2	<0,0625	<0,0625
ST28	<i>Atopobium vaginae</i>	PB2003/189-T1-4	<0,0625	<0,0625

Колонки двух 96-луночных планшетов были заполнены 100 мкл бактериальной суспензии с *Brucella* agar.

Инокулированные планшеты инкубировали при соблюдении анаэробных условий при 37 °С, результаты оценивали через 48 и 72 ч.

Конечная точка МИК была определена как наименьшая концентрация деквалиния хлорида, которая ингибирует видимый рост тест-образцов. Коричневые, темно-красные лунки рассматривались как лунки без роста бактерий, лунки ярко-красного цвета считались лунками с ростом (рисунок).

Из каждой лунки планшетов 1,1 и 1,2 высевали по 25 мкл раствора на чашки с *Colombia* agar (т.е. твердую питательную среду без деквалиния хлорида) с последующим инкубированием в течение 72 ч в анаэробной камере при 37 °С для подтверждения наличия или отсутствия роста микроорганизмов и определения МБК.

Клиндамицин и метронидазол также тестировали с соблюдением аналогичных условий для определения МИК для *A. vaginae* CCUG 44258, CCUG 44125, CCUG 38953T и *B. fragilis* ATCC 25285T.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Значения МИК и МБК 28 штаммов *Atopobium* для деквалиния хлорида приведены в табл. 1.



Величины МИК и МБК для деквалиния хлорида были определены в диапазоне <0,0625–2 мкг/мл со значением МИК-90 в 2 мкг/мл.

Посевы из всех лунок, в которых на основе цвета (ярко-красный цвет) был определен рост бактерий, при последую-



Сравнение МИК (мкг/мл) для клиндамицина и метронидазола в отношении *A. vaginae* и *B. fragilis*

Исследования	<i>Atopobium vaginae</i> CCUG 44258	<i>Atopobium vaginae</i> CCUG 44125	<i>Atopobium vaginae</i> CCUG 38953T	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285T
Метронидазол [Данное исследование] <sup>a</sup>	32	128	32	1
Метронидазол [15] <sup>b</sup>	4	8	16	1
Метронидазол [10] <sup>a</sup>	NT	NT	> 32	NT
Клиндамицин [Данное исследование] <sup>a</sup>	< 0,0625	< 0,0625	< 0,0625	<0,0625
Клиндамицин [8] <sup>c</sup>	< 0,016	< 0,016	< 0,016	NT
Клиндамицин [16] <sup>a,*</sup>	NT	NT	NT	≤0,25 – > 16

МИК: минимальная ингибирующая концентрация; NT: не тестировалось.

<sup>a</sup>Институт клинических и лабораторных стандартов, раствор с микроразведением; <sup>b</sup>метод разведения агара; <sup>c</sup>Е-тест\*

Диапазон на основе МИК 232 клинических изолятов *B. fragilis* (типы штаммов не были включены).

щем культивировании на твердой питательной среде без деквалиния хлорида показали рост бактерий.

Посевы из лунок, в которых визуальная оценка показала отсутствие роста (коричневый темно-красный цвет ростовой среды в лунке) при последующем культивировании на твердой питательной среде без деквалиния хлорида соответственно не показали роста.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что значения МИК аналогичны МБК, то есть деквалиния хлорид оказывает не только бактериостатическое, но и бактерицидное действие.

МИК для клиндамицина и метронидазола в отношении *A. vaginae* CCUG 44258, 44125 и 38953T были сопоставимы с результатами, полученными других исследованиях [8, 15] (табл. 2). МИК для метронидазола в отношении *B. fragilis* ATCC 25285T соответствовала ранее представленным результатам [15] (см. табл. 2).

Петерсен и соавторы (2002) оценивали терапевтическую эффективность 10 мг деквалиния хлорида в популяционном исследовании с участием 121 пациентки с различными вагинальными инфекциями (бактериальный вагиноз, вульво-вагинальный кандидоз, трихомониаз) по данным мониторинга клинических симптомов, рН влагалища и количества лакто-

бацилл. Авторами отмечен положительный эффект деквалиния хлорида в отношении восстановления экосистемы влагалища и хорошая переносимость препарата при минимальном числе побочных эффектов [13].

Вместе с уже изученным широким спектром антибактериальной активности *деквалиния хлорида* в отношении различных микроорганизмов, ассоциированных с развитием БВ (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.) [11, 12], наши данные относительно чувствительности *A. vaginae* к *деквалиния хлориду* подтверждают возможность использования препарата в качестве альтернативного метода лечения БВ и вагинальных инфекций.

Изменение цвета среды, который мы наблюдали при росте бактерий или его отсутствии, было эффективно для определения концентраций МИК, при этом в других публикациях, которые касались определения значений МИК, данный метод ранее не упоминался.

## ВЫВОДЫ

Полученные данные позволили сделать вывод, что *деквалиния хлорид* ингибирует и убивает клинические изоляты *A. vaginae* в концентрациях, подобных клиндамицину и меньших, чем метронидазол [8, 15].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hillier SL, Holmes KK, Marrazzo JM: Bacterial vaginosis. In Sexually transmitted diseases. 4 edition. Edited by: Holmes KK. New York: McGraw-Hill; 2008:737-68.
- Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Delanghe J, Van Simaey L, De Ganck C, Temmerman M, Vaneechoutte M: Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. BMC Microbiol 2004, 4:16.
- Verstraelen H, Verhelst R: Bacterial vaginosis: an update on diagnosis and treatment. Expert Rev Anti Infect Ther 2009, 7:1109-1124.
- Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006, 55(RR-11):1-94.
- Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, Moss LM, Horvath LB, Kuzevska I, Fairley CK: High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J Infect Dis 2006, 193:1478-1486.
- Larsson PG, Forsum U: Bacterial vaginosis-a disturbed bacterial flora and treatment enigma. APMIS 2005, 113:305-316.
- Beigi RH, Austin MN, Meyn LA, Krohn MA, Hillier SL: Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 2004, 191(4):1124-1129.
- De Backer E, Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, Verschraegen G, Temmerman M, Vaneechoutte M: Antibiotic susceptibility of *Atopobium vaginae*. BMC Infect Dis 2006, 6:51.
- Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, Morton AN, Rudland E, Garland SM: The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. J Infect Dis 2006, 194:828-836.
- Ferris MJ, Masztal A, Aldridge KE, Fortenberry JD, Fidel PL Jr, Martin DH: Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. BMC Infect Dis 2004, 4:5.
- Della Casa V, Noll H, Gonser S, Grob P, Graf F, Pohl G: Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. Arzneimittelforschung 2002, 52:699-705.
- Strecker M, Kokemohr H, Teucher T, Schmitz H: Antiseptika gegen vulvovaginitiden. TW Gynäkologie 1993, 6:409-412.
- Petersen EE, Weissenbacher ER, Hengst P, Spitzbart H, Weise W, Wolff F, Dreher E, Ernst U, Della Casa V, Pohl G, Graf F, Kaiser RR: Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study. Arzneimittelforschung 2002, 52:706-715.
- Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, Martinez de Tejada B, Gerber S, Halaalka M, Лърабек J, Fluomizin Study Group: A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (fluomizin) and clindamycin vaginal cream in treatment of bacterial vaginosis: single blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. Gynecol Obstet Invest.
- De Backer E, Dubreuil L, Brauman M, Acar J, Vaneechoutte M: In vitro activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. Clin Microbiol Infect 2010, 16:470-472.
- Karlowsky JA, Walkty AJ, Adam HJ, Baxter MR, Hoban DJ, Zhanel GG: Prevalence of Antimicrobial Resistance among Clinical Isolates of *Bacteroides fragilis* group in Canada in 2010-2011: CANWARD Surveillance Study. Antimicrob Agents Chemother.

# Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atorobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу\*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності\*\*



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосування ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

\*Susceptibility testing of *Atorobium vaginae* for dequalinium chloride. Guido Lopes dos Santos Santiago et al, 2012 BMC Research Notes 2012, 5:151 (<http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/151>). \*\*Інструкція до лікарського засобу Флуомізин

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я





# Ekobiol®

## ІМУНОБІОТИК

### для застосування у гінекології



- Сприяє відновленню місцевого імунітету піхви та загального імунітету організму
- Підвищує ефективність комплексної терапії вагінітів та сальпінгоофоритів\*



# Динаміка цервікальних концентрацій прозапального інтерлейкіну-8 на тлі застосування акушерського песарію

**Н.М. Колесник**

Перинатальний центр м. Києва

У статті наведено результати вивчення цервікальної концентрації інтерлейкіну-8 у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю у 30 тиж.

**Мета дослідження:** визначення динаміки змін вмісту даного прозапального цитокіну у цервікальному слизі на тлі застосування акушерського песарію при лікуванні істміко-цервікальної недостатності.

**Матеріали та методи.** За імуноферментним аналізом вивчали концентрацію інтерлейкіну-8 у цервікальному слизі 72 вагітних із діагностованою істміко-цервікальною недостатністю. Вагітних було поділено на дві групи залежно від концентрації інтерлейкіну-8 на початку дослідження. Щотижня визначали цервікальну концентрацію інтерлейкіну-8. **Результати.** Установлено стрімке зростання вмісту прозапального цитокіну в групі, де його висхідна концентрація була більше 50 мг/мл. У групі вагітних з низьким вмістом інтерлейкіну-8 на тлі акушерського песарію також виявлено збільшення концентрації цитокіну, проте воно було більш поступовим. Окреслено тенденцію до зростання частоти передчасного розродження у разі підвищеної цервікальної концентрації інтерлейкіну-8 при застосуванні акушерського песарію для лікування істміко-цервікальної недостатності.

**Висновок.** Отримані дані свідчать про зниження ефективності лікування істміко-цервікальної недостатності за допомогою акушерського песарію на тлі запальної реакції цервікального слизу.

**Ключові слова:** істміко-цервікальна недостатність, інтерлейкін-8, акушерський песарій.

Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) ускладнює до 30% всіх вагітностей, у 20% випадків стаючи причиною передчасних пологів. Привертає увагу все більше зростання частки ІЦН у структурі передчасних пологів після 28 тиж.

Основою функціональної ІЦН закладається у гестаційні терміни до 18–22 тиж, про що свідчить дослідження R. Romero (2102) – у жінок без симптомів, які мають ультразвукографічне вкорочення шийки матки в ці терміни, властиве збільшення частоти передчасних пологів. Для лікування ІЦН в такі терміни традиційно застосовують накладання циркулярного шва на шийку матки, ефективність якого не має високого рівня доказовості. 2012–2013 роки стали роками повернення до масового застосування натурального прогестерону завдяки доведенню його можливостей у запобіганні подальшому вкороченню та розкриттю шийки матки у вже згаданих жінок, які не мають симптомів [4]. Проте зберігається актуальність питання лікування ІЦН в терміні після 22 тиж у разі значних змін шийки матки, коли істотно її вкорочення, часом згладжування, не залишають можливостей для накладання циркулярного шва. Популярним в таких випадках є застосування різних модифікацій акушерських песаріїв, що, зменшуючи тиск голівки плода на вкорочену шийку матки, запобігає її подальшому розкриттю

[1]. Науковий світ по-різному оцінює ефективність застосування акушерського песарію, що не може не залежати від причин, які призвели до ІЦН. Активізація прозапальної ланки імунного гомеостазу в шийці матки призводить до активації групи ферментів металопротеаз, що зменшують щільність зв'язків у структурі колагену, і, таким чином, лише зумовлює подальше вкорочення та згладжування шийки матки. Тому за наявності ІЦН на тлі підвищеної локальної концентрації прозапальних цитокінів ефективність застосування акушерського песарію викликає певні запитання [5].

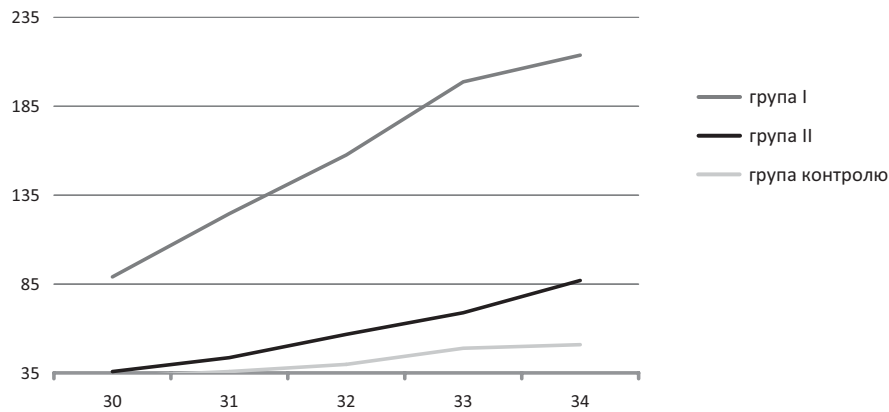
**Мета дослідження:** вивчення динаміки змін цервікальних концентрацій прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) при застосуванні акушерського песарію з метою корекції ІЦН.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 72 вагітні із ІЦН, яку було діагностовано в 28 гестаційних тижнів, госпіталізованих до Перинатального центру м. Києва протягом 2013–2014 рр. До дослідження було включено лише пацієнок із одноплідною вагітністю, цілим плодовим міхуром та підтвердженим діагнозом ІЦН згідно з критеріями Клінічного протоколу «Передчасні пологи» МОЗ України. Контрольну групу склали 30 вагітних із гестаційним терміном 28 тиж з неускладненим перебігом вагітності, що перебували на обліку в жіночій консультації Голосіївського району. У всіх вагітних було визначено концентрацію прозапального цитокіну – інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) у цервікальному слизі. Для цього щіточкою набирали цервікальний слиз, розчиняли у буферному розчині, в якому в подальшому методом імуноферментного аналізу визначали вміст прозапальних цитокінів. Вагітних із ІЦН було розподілено залежно від концентрації прозапальних цитокінів у цервікальному слизі – 40 вагітних з вмістом ІЛ-8 менше 50 пг/мл включено до I групи обстеження, 32 пацієнтки із вмістом ІЛ-8 у цервікальному слизі більше 50 пг/мл – до II групи. Усім пацієнткам із підтвердженим діагнозом ІЦН було встановлено акушерський песарій. Усі вагітні з ІЦН отримали курс токолітичної терапії згідно з Клінічним протоколом «Передчасні пологи». У всіх вагітних щотижня визначали цервікальну концентрацію прозапальних цитокінів до настання 34 тиж. Вивчено ефективність пролонгування вагітності за допомогою акушерського песарію – проаналізовано частоту настання пологів у кожний гестаційний період між 30-м і 34-м тижнями.

Оцінювання статистичної вірогідності отриманих результатів здійснено за допомогою критерію Стьюдента.

Статистичне оцінювання наявності тренду в динамічному ряду цервікальних концентрацій ІЛ-8 здійснювали за допомогою критерію Фостера–Стюарта. В основі методу лежить розділення динамічного ряду на 2 частини, обчислення середнього значення показника (концентрації ІЛ-8) для кожної частини та порівняння отриманих середніх значень із застосуванням критерію Стьюдента. Отримане значення  $p \leq 0,05$  свідчить про істотну зміну показника в динаміці.



**Динаміка вмісту інтерлейкіну-8 у цервікальному слизі у вагітних з ІЦН**

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Підвищення концентрації ІЛ-8 – цитокіну із потужною прозапальною дією – є одним із провідних патогенетичних чинників ІЦН. Під впливом прозапальних біологічно активних речовин активізується каскад реакцій: під впливом простагландинів ініціюється скоротлива діяльність міометрія, численні ферменти – колагенази, металопротеази – порушують нормальну структуру сполучної тканини шийки матки. Результатом є вкорочення та згладжування шийки матки, поступове розкриття маткового зіву.

Як засвідчили результати дослідження, понад половини вагітних із ІЦН мають підвищені концентрації прозапального ІЛ-8, що підтверджує роль локального запального процесу в генезі ІЦН. Такі результати, що відповідають даним рандомізованих міжнародних досліджень, лежать в основі наукового обґрунтування призначення вагінальних форм натурального прогестерону для лікування ІЦН функціонального походження. Одним із біологічних ефектів натурального прогестерону є пригнічення утворення ІЛ-8.

Привертає увагу динаміка концентрації прозапального ІЛ-8 у цервікальному слизі зі збільшенням терміну гестації на тлі застосування акушерського пессарію (малюнок). Так, у вагітних в процесі фізіологічного перебігу вагітності відбувається поступове, але незначне зростання цервікальної концентрації ІЛ-8 до 34 тиж.

У вагітних з ІЦН та вихідними низькими концентраціями ІЛ-8 також спостерігається зростання їх у процесі вагітності в середньому до 87,0 пг/мл в 34 тиж. Проте в групі вагітних, що до встановлення акушерського пессарію мали цервікальну концентрацію ІЛ-8 більше 50 пг/мл, зростання цього показника відбувається більш стрімко, вже в 32 тиж він збільшується вдвічі відносно початкового, а в

34 тиж сягає значення 213,7 пг/мл. Зростання концентрації прозапального цитокіну не може не мати негативного впливу на прогресування ІЦН. Розташування пессарію у піхві спричинює розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, прогресування запального процесу, поширення його на канал шийки матки та сполучнотканинну основу шийки матки. Варто зазначити, що прогресування запального процесу в I групі вагітних відбувалось незважаючи на вагінальне використання комплексного протизапального протимікробного препарату.

Отримані лабораторні дані мали клінічне підтвердження – аналіз ефективності пролонгування вагітності, наведений у таблиці, засвідчив більшу частоту передчасних пологів у вагітних I групи: лише кожна третя вагітна, що з метою лікування ІЦН використовувала акушерський пессарій, доносила вагітність до терміну 35 та більше тижнів, у II групі – 50%.

Таким чином, використання акушерського пессарію з метою лікування ІЦН на тлі запального процесу має недостатню ефективність – зумовлює продукцію прозапальних цитокінів, посилюючи деструктивні зміни сполучної тканини шийки матки. Отримані дані відкривають перспективи для подальшого вивчення патогенезу ІЦН та розробки диференційованого підходу до її лікування.

**ВИСНОВКИ**

1. Понад половина вагітних із істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН) мають підвищену концентрацію інтерлейкіну-8 у цервікальному слизі, що відіграє роль у патогенезі вкорочення та розкриття шийки матки при недоношеній вагітності.
2. Застосування акушерського пессарію з метою лікування ІЦН є менш ефективним на тлі підвищеної концентрації прозапальних цитокінів.

**Пролонгування вагітності в обстежених пацієнток**

Термін пологів	I група, n=42		II група, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
31 тиж	6	14,3*	2	6,7
32 тиж	8	19,0*	3	10,0
33 тиж	8	19,0*	3	10,0
34 тиж	7	16,7*	7	23,3
35 та більше тижнів	13	31,0*	15	50,0

Примітка: \* p≤0,05 при порівнянні між групами.

## Динамика цервикальных концентраций провоспалительного интерлейкина-8 на фоне применения акушерского пессария

**Н.Н. Колесник**

В статье приведены результаты изучения цервикальной концентрации интерлейкина-8 у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью в 30 нед.

**Цель исследования:** определение динамики изменений содержания данного провоспалительного цитокина в цервикальной слизи на фоне применения акушерского пессария для лечения истмико-цервикальной недостаточности.

**Материалы и методы.** По иммуноферментному анализу изучали концентрацию интерлейкина-8 в цервикальной слизи 72 беременных с диагностированной истмико-цервикальной недостаточностью. Беременные были разделены на две группы в зависимости от концентрации интерлейкина-8 в начале исследования. Еженедельно определяли цервикальную концентрацию интерлейкина-8.

**Результаты.** Установлен стремительный рост содержания провоспалительных цитокинов в группе, где его исходная концентрация была больше 50 мг/мл. В группе низкого содержания интерлейкина-8 на фоне акушерского пессария также отмечен рост концентрации цитокина, однако он был более постепенным. Определена тенденция к росту частоты преждевременного родоразрешения при повышенной цервикальной концентрации интерлейкина-8 при применении акушерского пессария для лечения истмико-цервикальной недостаточности.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о снижении эффективности лечения истмико-цервикальной недостаточности с помощью акушерского пессария на фоне воспалительной реакции цервикальной слизи.

**Ключевые слова:** истмико-цервикальная недостаточность, интерлейкин-8, акушерский пессарий.

## Dynamics of cervical concentrations of proinflammatory interleukin - 8 by obstetric pessarium

**N.N. Kolesnik**

The article presents the results of a study on cervical concentrations of interleukin-8 in pregnant women with isthmio-cervical insufficiency in 30 weeks.

**The purpose** of this study is to determine the dynamics of changes of the contents of this proinflammatory cytokine in cervical mucus with the use obstetric pessary for the treatment of isthmio-cervical insufficiency.

**Materials and methods.** By immunoassay analysis was studied the concentration of interleukin-8 in cervical mucus of 72 pregnant women with diagnosed cervical insufficiency. Pregnant women were divided into two groups depending on the concentration of interleukin-8 in the beginning of the study. Weekly determined cervical concentrations of interleukin-8.

**Results.** Was installed the rapid growth of the content of proinflammatory cytokines in the group, where the initial concentration was 50 mg/ml. In the group with low content of interleukin-8 in the background obstetric pessary is also increased concentrations of the cytokine, however, it was more gradual. Defined trend to increased rate of preterm delivery increased if cervical concentrations of interleukin-8 in the application of obstetric pessary for the treatment of isthmio-cervical insufficiency.

**Conclusion.** The data obtained indicate the decrease in the effectiveness of treatment of isthmio-cervical insufficiency by using obstetric pessary on the background of inflammation reaction of cervical mucus.

**Key words:** isthmio-cervical insufficiency, interleukin-8, obstetric pessarium.

### Сведения об авторе

**Колесник Наталья Николаевна** – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (067) 753-78-88. E-mail: dr.n.kolesnik@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Журавлев А.Ю. Течение беременности и родов при коррекции ИЦН с помощью акушерского пессария/А.Ю. Журавлев, Ю.В. Журавлев, В.Г. Дородейко, С.А. Дроздов, В.В. Кичигина// Репродуктивная функция женщин Беларуси в современных экологических условиях (Сборник научных работ IV съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Беларуси). – Минск, 1997. – С. 146–150.
2. Ковпий Ю.В. Дифференцированная тактика ведения беременных с

- функциональной истмико-цервикальной недостаточностью / Ю.В. Ковпий, К.Ю. Сагамонова, И.Г. Шевко и др. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – № 4. – С. 121–126.
3. Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерства та гінекології «Передчасні пологи».
4. DeFranco E. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a

- short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / E. DeFranco, J. O'Brien, C. Adair et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2007. – № 30 (5). – P. 697–705.
5. Gandevani S. The value of interleukin-8 and interleukin-6 in cervical secretion as predictors of preterm delivery /S. Gandevani, A. Garshisbi, S. Faghieh-Zadeh, T. Ghanzenfari // Iranian Journal of Pathology. – 2011. – № 6. – P. 20–26.
6. Liong S. Prediction of spontaneous

- preterm labour in at-risk pregnant women /S. Liong, M. Di Quinzio, G. Fleming, M. Permezeli, G. Rice, H. Georgiou// Reproduction. – 2013. – № 3. – P. 146335–34.
7. Romero R. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data //R. Romero, K. Nicolaidis, A. Conde-Agudelo et al. //Am.J.Obstet Gynecol. – 2012. – № 206 (2). – P. 1–9.

Статья поступила в редакцию 05.02.2016



# Особливості хірургічного лікування прогресуючої варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітних

**В.М. Антонюк-Кисіль, В.М. Єнікеєва, С.І. Лічнер, В.М. Липний, В.В. Дрозд**

КЗ «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради

**Мета дослідження:** розроблення комплексу заходів для безпечного хірургічного втручання з метою запобігання прогресування варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітних з мінімальним впливом на перебіг вагітності, розвиток плоду і коректного виношування вагітності.

**Матеріали та методи.** Хірургічне лікування проведено 76 пацієнткам з прогресуючою варикозною хворобою нижніх кінцівок. Виконано 107 оперативних втручань, переважно у II триместрі (76,3%) і в III триместрі (23,7%) вагітності у плановому порядку. Використовували для знеболювання у 90,8% вагітних місцеву анестезію: її різновид – тумесцентну анестезію за Дж. Кляйном. Для запобігання розвитку синдрому нижньої порожнистої вени у вагітних під час оперативного втручання вкладали вагітну на операційний стіл на лівий бік під кутом 30°.

**Результати.** Розроблений комплекс заходів дозволив отримати у 100% вагітних (за їхньою суб'єктивною оцінкою) позитивний результат хірургічного лікування прогресуючої варикозної хвороби нижніх кінцівок й уберегти їх від ускладнень під час вагітності, пологів і у післяпологовий період. Оцінювання результатів хірургічного лікування проводили на 1-й та на 2-й день і через 2 тиж після операції.

**Заключення.** Тісна співпраця лікаря-акушера і судинного хірурга в спеціалізованому акушерському закладі є визначальною у виборі тактики лікування прогресуючої варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітних. Знання особливостей перебігу вагітності, змін в анатомії і особливості гемодинаміки у венозній системі нижніх кінцівок під час вагітності, виконання малотравматичного хірургічного втручання в оптимальні терміни вагітності висококваліфікованим флебологом дозволяє отримати, за суб'єктивною оцінкою вагітних, 100% позитивний результат.

**Ключові слова:** прогресуюча варикозна хвороба нижніх кінцівок у вагітних, тумесцентна анестезія, синдром нижньої порожнистої вени, хірургічне лікування варикозного розширення підшкірних вен під час вагітності.

Сьогодні для варикозної хвороби нижніх кінцівок характерний тільки ріст кількості захворювання з тенденцією до прогресування в осіб активного репродуктивного віку. Значна поширеність, швидке омолодження, а також велика кількість рецидивів після оперативного втручання з причини варикозної хвороби нижніх кінцівок вимагають сучасної діагностики і адекватного лікування даної патології, яка є важливою медико-соціальною проблемою [17].

Варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок, за даними різних авторів, спостерігається у 2–50% вагітних. Більше як у половини вагітних (60–80%) захворювання виникає під час вагітності і становить 5,6% із всієї екстрагенітальної патології при вагітності [35, 51, 55]. За даними В.В. Петрова, які він надав у 2011 році, у вагітних з варикозною хворобою нижніх кінцівок у 53,7% відзначається прогресування захворювання [40].

Частіше під час вагітності зазнає ураження у вигляді варикозного розширення басейн великої підшкірної вени, ніж ма-

лої підшкірної вени, у співвідношенні 3:1, а у 15% випадків – у поєднанні. Тільки в 9,7% випадків уражається стовбур і/чи закінчення сафенальних вен [64]. Варикозному розширенню у 84,1% в цілому піддаються сафенові колатералі і притоки великої підшкірної вени. Добре розвинута м'язова оболонка магістральних підшкірних вен здатна періодично скорочуватися і протидіяти гідростатичній гравітації. У той самий час, їхні бокові гілки мають тонкостінну будову, втрачають властивість до довготривалої протидії і піддаються розширенню. Розширення бокових підшкірних гілок на стегні і гомілці частіше спостерігається у жінок із вродженою неповноцінністю клапанів чи їхньою невеликою кількістю [28, 64].

Однією з причин високої частоти варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітних є збільшення маси циркулюючої крові на 20–30%. Відбувається гормональна перебудова організму. Рівень прогестерону у сироватці крові збільшується у порівнянні з вихідним у 4,2–4,7 разу, а естрадіолу – у 5,7 разу [48]. За показниками В.Д. Богачева (2002) [6], А.В. Мурашко, З.Х. Кулакова (2007) [32], продукція прогестерону зростає в жіночому організмі у 250 разів, що веде до підвищеного розширення венозної стінки до 150% від норми. М. Lenckovic і співавтори (2009) [61] відзначили, що середня концентрація прогестерону у вагітних з варикозною хворобою значно вища, ніж без варикозного розширення підшкірних вен.

Ще однією особливістю розвитку варикозного розширення підшкірних вен у вагітних, на думку К.Н. Залози (1965) [13] та інших авторів, є збільшення кровотоку у 20 і більше разів до матки, що веде до перевантаження вен малого таза та фізіологічного застою крові у нижніх кінцівках. При цьому підвищується венозний тиск у венах нижніх кінцівок у 2–3 рази, сповільнюється швидкість кровотоку по венах нижніх кінцівок на 50%.

Венозна гіпертензія спричинює розширення просвіту вен у системі великої і/або малої підшкірних вен з формуванням недостатності венозного клапанного апарату, особливо остіальних клапанів. Це зумовлює формування патологічних рефлюксів крові. Вертикальний рефлюкс виникає із загальної стегнової вени у велику підшкірну вену і/або в малу підшкірну вену із підколінної вени, що формує низхідний розвиток варикозного розширення підшкірних вен і діагностується у 67–82% випадків. Висхідний тип розвитку варикозної хвороби нижніх кінцівок фіксують при горизонтальному рефлюксі крові у 14–33% вагітних, коли патологічні рефлюкси крові виникають через комунікантні вени гомілки і/або стегна з глибокої венозної системи нижніх кінцівок у підшкірні вени нижніх кінцівок [40].

Велике значення має спадковість. Наявність цієї патології в обох батьків підвищує ризик наслідування хвороби у 60–81% пацієнток [32, 34, 44]. У жінок виявляють генетичну схильність до варикозного розширення у 3–4 рази частіше, ніж у чоловіків, що пов'язано з «патологічним геном» [9, 21, 51, 62].

На думку В.А. Ніколаєнкової (1970) [36], варикоз, що виник під час вагітності, не зникає, а прогресує з наступною вагітністю. Такої самої думки П.І. Тураєв і співавтори (2002) [46]. Це підтверджує і М.А. Лизін (1989) [26]: у гістоморфо-

логічних дослідженнях стінок підшкірних вен у вагітних встановлено, що зміни у стінках вен виникають у термін 15–25 тиж вагітності. У цей період розширення підшкірних вен виникає більше як у 50% вагітних і залежить від кількості прогестерону.

Судинний хірург у своїй повсякденній роботі, проводячи оперативні втручання при варикозній хворобі нижніх кінцівок у пацієнтів чоловічої і жіночої статі, не спостерігає синдрому нижньої порожнистої вени (СНПВ) або аортокавального синдрому.

СНПВ і/або аортокавальний синдром виявляють виключно у вагітних. За дослідженнями різних авторів, субклінічні прояви СНПВ спостерігаються у 10–73,3% вагітних, а важкі його форми – у 1–3% пацієнток [25]. Найчастіше за все СНПВ виникає після 27–30 тиж вагітності і клінічно проявляється різким зниженням АТ у положенні вагітної на спині, рідше – у сидячому положенні [39, 41].

Незнання цього при оперативному втручанні несе загрозу як вагітній, так і плоду.

В Україні основним лікуванням вагітних із різним ступенем варикозного розширення підшкірних вен нижніх кінцівок з явищами хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок є консервативна терапія, що передбачає носіння еластичного трикотажу (гольфів, панчіх чи колготок), у більшості 2-го класу компресії, використання загальних, а за потреби – й локальних венотоніків (з метою запобігання подальшого розширення підшкірних вен та профілактики погіршення венозної гемодинаміки у нижніх кінцівках) [2, 3, 29]. Питання хірургічного втручання переносять до року після пологів [8, 47, 51, 55].

На думку Т.М. Каюкової (2006) [18], І.Б. Венцківської, Л.А. Жабіцької і співавторів (2008) [10], лікування вагітних з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок і промежини повинно мати виключно індивідуальний підхід до кожного конкретного випадку, бути комплексним, що включає консервативні, фізіотерапевтичні і хірургічні методи, і в тісній співпраці акушера і хірурга (флеболога). Тільки слід зауважити, що хірургу необхідно мати спеціальну підготовку з діагностики, лікування і профілактики патології вен у вагітних з підбором необхідного комплексу лікувально-профілактичних заходів, що дозволять досягти хороших результатів лікування [43].

У певній групі вагітних має місце прогресування варикозної хвороби нижніх кінцівок попри консервативну терапію або неможливість її проведення з тих чи інших причин.

Виникає необхідність ефективного, мінімального за об'ємом хірургічного втручання на поверхневій венозній системі нижніх кінцівок. Частота оперативного втручання становить лише 6% від усієї кількості вагітних з варикозною хворобою нижніх кінцівок [40]. Лікарі-акушери переважно негативно відносяться до різних планових хірургічних втручань у жінок на тлі вагітності. Причина такого негативного відношення є зрозумілою через небезпеку нанести шкоду як матері, так і плоду, високим ризиком післяопераційних ускладнень. Їх проводять тільки в гострих випадках [33]. Проте Г. Лейзерович (1999) [23], Charles і співавтори (2008) [56] і деякі інші автори відзначають, що принципи лікування хірургічної патології у вагітних такі самі, як у невагітних. Планові оперативні втручання, на їхню думку, краще проводити у І триместрі вагітності. У І триместрі вагітності не бажано, оскільки існує ризик самовільного аборту і терапогенної дії анестетиків. Експериментально доведено, що оперативні втручання під час вагітності краще проводити під регіональною або місцевою анестезією. Місцеві анестетики не спричиняють порушень гемостазу, не проникають чи проникають у незначних кількостях через гематоплацентарний бар'єр. Потреба в місцевих анестетиках знижується на

30% з причини впливу прогестерону на чутливість нервового волокна [23, 40, 55].

Р.С. Колеснікова (1977) [22] вважає цілком достатньою при оперативному втручанні з причини варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітних місцеву анестезію за допомогою повзучого інфільтрату за А.В. Вишневським. Анестезія за А.В. Вишневським забезпечує повне знеболення не тільки під час операції, але і протягом декількох годин після операції. Інфільтраційна анестезія полегшує виділення варикозних вузлів, сприяє більш рельєфному виділенню розташування комунікантних вен, блокує інтероцептивний апарат, що є профілактикою надходження больових імпульсів у субкортикальні, кортикальні утворення. Важливим значенням при проведенні місцевої анестезії є те, що низькоконцентрований (0,1–0,2%) розчин новокаїну покращує трофіку тканин кінцівки і в травмованих оперативним втручанням судинах і нервах. Операція під місцевим знеболенням вимагає дуже уважного, обережного ставлення до тканин. Вона не сумісна з грубою технікою виконання. Тому всі маніпуляції (підтягування судин, розширення країв рани та ін.) необхідно виконувати ніжно і, за можливості, плавно.

Ю.Л. Шевченко і співавтори (2005) використовують місцеву інфільтраційну анестезію, у тому числі і тумесцентну, при оперативному втручанні на розширених підшкірних венах нижніх кінцівок [49].

Новіков К.В. і співавтори (2001, 2009) [37, 38], Петров В.В. (2011) [40] також використовують місцеву анестезію при виконанні сегментарних венектомій у вагітних.

Знання закономірності патогенезу захворювання уможливає коррекцію венозного кровотоку шляхом ліквідації патологічних рефлюксів, що сповільнює або може зупинити процес варикозного переродження. Вважається, що варикозна хвороба розвивається в ізольованих сегментах вени, коли внаслідок генетичної неповноцінності венозної стінки і клапанного апарату виникає локальна «комора напруження», що зумовлює подальше прогресування захворювання і розвиток ускладнених форм. Отже, своєчасне усунення хірургічним шляхом під час вагітності патологічно зміненого сегмента вени та зони патологічного рефлюксу крові затримає чи за можливості зупинить процес варикозного переродження [37, 38].

Щодо хірургічного лікування варикозного розширення вен нижніх кінцівок у вагітних, то є лише окремі дані у працях Р.С. Колеснікової (1977) [22], Новікова К.В. (2001, 2009) [37, 38], Петрова В.В. (2011) [40].

Низка авторів – Ф. Curtis (1960) [57], К.Н. Залого (1965) [13], В.І. Кулаков і співавтори (1982) [20] – почали використовувати хірургічні методи лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітних. При цьому були сформувані показання до даного лікування: його доцільно проводити за наявності у вагітних великих варикозних вузлів очевидної клапанної недостатності і вираженого больового синдрому, порушення кровообігу в кінцівці при неефективній консервативній терапії. Хірургічне лікування можна проводити до 8-го місяця вагітності. Автори проводили обмежені за об'ємом оперативні втручання.

На думку Р.С. Колеснікової (1977) [22], показаннями до хірургічного лікування є виражений ретроградний кровотік у підшкірні вени нижніх кінцівок, особливо при явних ознаках клапанної недостатності зазначених вен, субкомпенсованої стадії хронічної венозної недостатності, коли разом з вираженим ретроградним кровотоком через остіальні клапани спостерігається недостатність клапанів комунікантних вен без порушення кровотоку по глибокій венозній системі.

За Г.І. Цибоевою (2005) [47], хірургічне лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок під час вагітності доцільно виконувати за різко вираженої деформації периферійних вен

з вираженою клапанною неспроможністю, як перфорантних, так і поверхневих вен, коли порушена венозна гемодинаміка, що становить загрозу виношуванню плода. Успіх хірургічного лікування залежить від правильного визначення показань до того чи іншого типу оперативного втручання, методики і техніки роз'єднання вено-венозного скидання. При виконанні хірургічного лікування завжди треба урахувувати: терміни вагітності, досягнення мінімальної травми для вагітних зі скороченням тривалості операції, радикальне видалення підшкірних вен з метою адекватної корекції венозної гемодинаміки нижніх кінцівок із дотриманням косметичних принципів виконання хірургічного втручання.

У роботах В.В. Петрова (2011) [40], К.В. Новікова (2001, 2009) [37, 38] ставиться питання і про радикальне лікування певних форм варикозної хвороби у вагітних, що стало можливим завдяки УЗ-ангіоскануванню вен нижніх кінцівок. Під час обстеження виявляли зону патологічного рефлюксу крові та уражений сегмент підшкірних вен. Підґрунтям для подібного твердження є загально визнаний факт, що на початку захворювання варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок розвивається в ізольованому сегменті і внаслідок генетичної слабкості венозної стінки і/або клапанного апарату підшкірної вени спричинює подальше прогресування хвороби і розвиток ускладнених форм. Своєчасне усунення хірургічним шляхом зони патологічного рефлюксу крові і патологічно зміненого сегмента вени затримало або зупинило процес варикозного переродження з позитивним результатом у 87% прооперованих вагітних.

Завдання лікаря-акушера і судинного хірурга – зробити все можливе для комфортного виношування вагітності, запобігти або зменшити ступінь змін у венозній стінці при варикозному розширенні підшкірних вен, активно запобігати тромботичним ускладненням при варикозній хворобі нижніх кінцівок.

**Мета дослідження:** розроблення комплексу заходів для безпечного хірургічного втручання з метою запобігання прогресуванню варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітних з мінімальним впливом на перебіг вагітності і розвиток плода.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі КЗ «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради за період з лютого 2013 р. до листопада 2015 р. спостерігалось 562 вагітних із варикозним розширенням підшкірних вен нижніх кінцівок, що становило 9,8% від усіх вагітних, які народжували в центрі, і 5,3% від кількості вагітних, що лікувались у закладі. Із них у 256 (45,5%) пацієнток відзначено виражене прогресування варикозного розширення підшкірних вен нижніх кінцівок: на одній із кінцівок – у 196 (76,5%) пацієнток, а на двох – у 60 (24,5%). Серед пацієнток, що вперше народжували, прогресуюче варикозне розширення підшкірних вен відзначено у 96 (37,5%), при повторних пологах – у 160 (63,5%).

Для дослідження підшкірних і глибоких вен нижніх кінцівок при прогресуючому варикозному розширенні підшкірних вен нижніх кінцівок використовували апарат УЗД Landwind Mirgor 2 з лінійним датчиком L5–1040E у В-режимі зі спектральною доплерографією виробництва КНР. Використання дуплексного сканування у вагітних з варикозною хворобою нижніх кінцівок дозволило повноцінно визначити як анатомічні особливості будови венозної системи, так і об'єктивізувати порушення флєбодинаміки з її топичною характеристикою, що сприяло випрацюванню раціональної тактики лікування пацієнток, яка базувалась на патогенетичних механізмах розвитку варикозного розширення підшкірних вен, з індивідуальним підходом до кожної пацієнтки. Ультразвукове картографування ділянок патологічних рефлюксів є важливим компонентом у оцінюванні стану венозної системи нижніх кінцівок.

Варіанти варикозного розширення підшкірних вен нижніх кінцівок і промежини у вагітних з варикозною хворобою нижніх кінцівок, що встановили за допомогою ультразвукової доплероангіоскопії (УЗ ДАС):

– первинне варикозне розширення сафенальних і комунікантних вен нижніх кінцівок без ураження глибоких вен нижніх кінцівок і таза – у 528 (93,95%) вагітних;

– вторинне варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок і промежини як однієї з ланок ланцюжка колатерального кровообігу при порушенні венозного відтоку по глибоких венах нижніх кінцівок і таза (за рахунок періодичного гемодинамічно значущого стиснення вагітною маткою клубових і/або нижньої порожнистої вен, що веде до формування підколінно-стегново-сідничного кільця або медіального стегново-клубового кільця, або латерального стегново-клубового кільця (так звані кільця Брауна) – у 32 (5,69%) вагітних;

– вторинне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок при вроджених ангіодисплазіях типу синдрому Кліппеля–Треноне, Вебера–Рубашова – у 2 (0,35%) пацієнток.

Основними проявами венозної недостатності нижніх кінцівок при прогресуючій варикозній хворобі нижніх кінцівок були: набряки м'яких тканин гомілки і/або стоп різного ступеня – у 256 (100%) вагітних, важкість у нижніх кінцівках – у 202 (79,1%) пацієнток, парестезії в ділянці гомілок і стоп у вигляді відчуття тепла, «повзання мурашок» – у 174 (67,5%) вагітних, судоми у м'язах гомілки і/або стопи – у 115 (45,1%) вагітних, свербіж шкірних покривів гомілки – у 66 (25,8%) вагітних. Ці симптоми мали тенденцію до прогресування у процесі вагітності. Оцінювання клінічних проявів захворювання проводили за трибальною шкалою (від 0 до 3) за Rutherford та співавторами (2000) [74]: біль в нижніх кінцівках у 2 бали відзначено у 196 (76,5%) вагітних, у 3 бали – у 60 (23,5%); варикозні вени нижніх кінцівок у 2 бали – у 234 (91,4%) вагітних і у 3 бали – у 22 (8,6%) вагітних; венозні набряки в 1 бал – у 65 (25,4%) вагітних, у 2 бали – у 178 (69,5%) і у 3 бали – у 13 (5,1%) вагітних.

Після з'ясування причин прогресування варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітних лікар-акушер і судинний хірург приймали колегіальне рішення про ефективний метод подальшого лікування даної патології, яке доводило до відомої вагітної. Для цього лікар-акушер зобов'язаний знати мінімум інформації з флєбології, а судинний хірург зобов'язаний знати особливості акушерства. Остаточне рішення про тактику лікування – хірургічну чи продовження консервативної терапії приймала сама вагітна.

З 256 вагітних із прогресуючим розширенням підшкірних вен нижніх кінцівок на оперативне втручання дали згоду 76 (29,7%) вагітних, а з усіх вагітних з варикозним розширенням відсоток оперованих становив 13,5%. Усім 76 вагітним з прогресуючим розширенням підшкірних вен нижніх кінцівок у поєднанні з варикозним розширенням вен зовнішніх статевих органів проводили: сонографію підшкірних і глибоких вен нижніх кінцівок, клубових вен для з'ясування генезу варикозного розширення. При наявності виражених вертикальних і горизонтальних патологічних рефлюксів у басейні малі і/або великої підшкірних вен, у комунікантних венах гомілки і/або стегна виконували їхнє картографування. Оперували 49 (65,8%) пацієнток з варикозно розширеними підшкірними венами нижніх кінцівок без порушень венозного кровотоку по глибоких венах нижніх кінцівок та клубових вен класу С2 і 26 (34,2%) вагітних – з класом С3 (за гавайською класифікацією СЕАР).

Виділено 2 групи вагітних з прогресуючим варикозним розширенням підшкірних вен нижніх кінцівок, що дали згоду на операцію:

– варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок, яке виникло до вагітності, – 14 (18,4%) вагітних;



– варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок, яке виникло під час вагітності, – 62 (81,6%) вагітні.

Проводили клінічне і лабораторне обстеження вагітної, а при потребі – відповідну підготовку вагітної і плода. На оперативне втручання отримували згоду як від вагітної, так і від акушера.

*Показаннями до операції були:*

1. Неefективність згідно з протоколами консервативної терапії, яку проводили вагітним протягом 2–3 міс, що проявлялась:

– вираженим наростаючим болем за ходом варикозно розширених вен нижніх кінцівок;

– вираженим прогресуючим розширенням внутрішньошкірним варикозом на гомілкях, що супроводжувався болем і мав косметичний дефект;

– вираженим прогресуючим варикозом зовнішніх статевих губ, що супроводжувався болем під час сидіння, фізвідправлень і загрожував кровотечею при розродженні природним шляхом;

– нічними судомами у м'язах нижніх кінцівок;

– значним варикозним розширенням підшкірних вен нижніх кінцівок і наростанням набряку м'яких тканин гомілок і стоп.

2. Косметичний дефект нижніх кінцівок і зовнішніх статевих органів через внутрішньошкірний варикоз, варикозне розширення підшкірних вен.

3. Активна профілактика тромботичних і тромбоемболічних ускладнень варикозної хвороби нижніх кінцівок при одночасному проведенні пологів через кесерів розтин.

*Основними причинами варикозного розширення підшкірних вен нижніх кінцівок і статевих губ оперованих вагітних за даними УЗ-сонографії були:*

– патологічний рефлюкс крові через крос у систему великої підшкірної вени і її приустевих гілок – 34 (44,7%) пацієнтки;

– патологічний рефлюкс через підшкірно-підколінне співустя – 7 (9,2%) пацієнток;

– патологічний рефлюкс через підшкірно-стегнове і підшкірно-підколінне співустя – 12 (16,8%) пацієнток;

– патологічний рефлюкс через підшкірно-стегнове і підшкірно-підколінне співустя через перфорантні вени гомілки і стегна – 23 (30,3%) пацієнтки.

Оперативні втручання 76 (100%) вагітним виконували в плановому порядку: у II триместрі – 58 (76,3%) вагітним і у III триместрі – 18 (23,7%) вагітним.

Були з'ясовані наявність і ступінь прояву синдрому нижньої порожнистої вени і/або аортокавального синдрому у вагітних від положення вагітної у ліжку, що дуже важливо для вибору положення вагітної на операційному столі. Крім того, визначали час комфортного перебування вагітної у цьому положенні.

56 (73,7%) пацієнток змушені були знаходитись на лівому боці на операційному столі під кутом 30° або деку операційного столу нахилили на 30° вліво, що дозволило різко зменшити ступінь проявів синдрому нижньої порожнистої вени.

Більшості – 69 (90,8%) вагітним – виконували оперативне втручання на венах як самостійне оперативне втручання і лише 7 (9,2%) – у поєднанні із кесаревим розтином.

При оперативному втручанні тільки на венозній системі нижніх кінцівок у 69 (90,8%) вагітних використовували місцеvu інльтраційну анестезію, різновид її – тумесцентну анестезію за Джозефом Кляйном (1990) [63] з модифікованим нами розчином анестетику і методикою проведення її у вагітних.

Виконано 107 оперативних втручань 76 вагітним: 73 оперативних втручання на одній нижній кінцівці і 34 – на двох нижніх кінцівках ( 22 вагітним на двох нижніх кінцівках одночасно, а 12 вагітним – почергово через день).

*Варіанти оперативних втручань:*

– ізольована приустева перев'язка великої підшкірної вени і її гілок – у 42 (39,2%) вагітних;

– ізольована перев'язка малої підшкірної вени і її гілок – у 12 (11,2%) вагітних;

– одночасна приустева перев'язка малої і великої підшкірних вен і їхніх гілок – у 21 (19,6%) вагітної;

– одночасна приустева перев'язка великої підшкірної вени і/або малої підшкірної вени і їхніх гілок у поєднанні з перев'язкою комунікантних вен стегна і /або гомілки – у 9 (8,4%) вагітних;

– перев'язка приустевої великої і/або малої підшкірних вен і їхніх притоків і/або комунікантних вен гомілки з мініфлебектомією за Мюллером (1996) [69] – у 23 (21,5%) вагітних.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінювання результатів хірургічного лікування проводили на 1-й та на 2-й день і через 2 тиж після операції. Суб'єктивне оцінювання результатів лікування проводили самі вагітні за такими критеріями: біль за ходом вен, судоми у м'язах нижніх кінцівок, стан кінцівки (ступінь проявів варикозного розширення підшкірних вен нижніх кінцівок, набряк м'яких тканин ступні і низу гомілки). Розроблений комплекс заходів дозволив у 100% вагітних отримати позитивний результат хірургічного лікування з прогресуючою варикозною хворобою нижніх кінцівок і уберегти їх від ускладнень.

Крім того, оцінку результатів хірургічного лікування варикозного розширення підшкірних вен нижніх кінцівок намагались об'єктивізувати. Для цього використовували трибальну шкалу (від 0 до 3) за Rutherford і співавтори (2000)[65]: біль у 0 балів – у 73 (96,1%) оперованих, в 1 бал – у 3 (3,9%); варикозні вени – 1 бал – у 76 (100%) оперованих; венозні набряки – 0 балів – у 56 (73,6%) оперованих, 1 бал – у 20 (26,4%) оперованих. За 2 тиж після операції всім 76 прооперованим вагітним виконували контрольну УЗ-сонофлебографію оперованих ділянок. Констатовано, що підшкірно-стегнове і/або підшкірно-підколінне співустя, комунікантні вени гомілки і/або стегна не функціонують (перев'язані). Залишені підшкірні вени стегна і/або гомілки помірного наповнення, у підшкірній клітковині гомілок і стоп відсутні або зовсім незначні ознаки набряку м'яких тканин.

Під час кросу великої підшкірної вени і її гілок у вагітних завдяки знанням з анатомії, особливо венозного кровотоку по варикозно розширеним венам в цій ділянці, при доступі до стовбура великої підшкірної вени УЗ-картографування даної ділянки дозволило із мінімального розрізу довжиною до 2 см з вибором індивідуального доступу до підшкірно-стегнового співустя для кожної вагітної значно знизити труднощі при виконанні кросу і зменшити травматизацію м'яких тканин. У 76 (100%) оперованих вагітних післяопераційні рани зажили первинним натягом. Використовували для зашивання внутрішньодермальні вузлові шви, що не знімаються. Такий тип швів різко зменшує больові відчуття в післяопераційній рані.

У всіх оперованих вагітних зі скомпрометованими венами з метою зменшення больових відчуттів у рані їх виділяли на мінімальній відстані: до 1,5–2 см стовбур великої підшкірної вени в ділянці кросу, а декомпенсовані комунікантні вени виділяли надфасціально довжиною до 1 см. Виконували тільки їхню перев'язку синтетичними нитками, що не розсмоктуються: стовбур 2–3 лігатурами, а гілки – одинарною лігатурою. Ми виходили з того, що у стінках периферійних вен є больові сенсорні волокна. Сен-

сорні больові волокна проходять по довжині венозної стінки і розділяються на багаточисельні колатералі. Деякі з них закінчуються у венозній стінці між інтимою і медією. Інші проникають у паравазальні тканини [50, 53].

Оперативні втручання виконували без премедикації. Проводили психологічну підготовку вагітних з метою зняття у них напруження, яка включає і роз'яснення суті місцевої анестезії. Це так звана розмовна анестезія, яка супроводжує вала і операцію. Жінки під час вагітності мають виражену гіперпрогестеронемію (кількість прогестерону в організмі вагітної збільшується у 4,3–4,5 разу), що асоціюється з анальгезією і анестезією і приводить до зменшення концентрації і дози анестетику до 40%. Крім того, вони вміють завчасно себе підготувати до болю [24, 53].

При переведенні вагітної в операційний зал катетеризується одна з периферійних вен з інфузією фізрозчину рідкою краплею. Присутній під час виконання операції лікар-анестезіолог веде спостереження за вагітною. При потребі запрошуються акушерка, яка спостерігає за станом плода.

Акушерська практика ставить високі вимоги до місцевих анестетиків через те, що у вагітних знижені адаптивні можливості фізіологічних систем організму. Місцеві анестетики для використання у даній групі пацієнток повинні мати мінімальний кардіотоксичний, передбачливий і контрольований вплив на гемодинаміку, високу місцеву анестезувальну активність і достатню тривалість дії. І не менш головне – простота виконання анестезії, та в жодному випадку кровопостачання плода не має порушуватись [56].

Тумесцентна анестезія за Джозефом Кляйном [63], яка використовувалась, відповідає перерахованим вище вимогам, дозволила виконати об'єм оперативного втручання, що був запланований, без погіршення стану матері і плода, з мінімальною концентрацією анестетика і його кількістю.

Передбачення можливості розвитку синдрому нижньої порожнистої вени або аортокавального синдрому у вагітних, особливо у III триместрі, зменшити його вплив на вагітну і плід у 87% пацієнток вирішувалось укладанням їх на операційному столі на лівий бік під кутом до 30° або нахиланням дека операційного столу наліво у 30°. Особливу увагу звертали на посилення активності плода. Раптове посилення активності плода, яке відчуває вагітна, можна розглядати як ознаку значних гемодинамічних порушень, зумовлених аортокавальним синдромом [14].

Оперативне втручання намагались проводити у період часового комфорту, індивідуального для кожної вагітної. Середня тривалість оперативного втручання складала 25±5 хв.

Усі прооперовані вагітні у II триместрі знаходились у стаціонарі до 2 днів і виписувались під спостереження лікаря-акушера за місцем проживання після переконання, що стан вагітної і плода стабільний, а прооперовані вагітні у III триместрі знаходились до пологів у стаціонарі. Проте деякі автори, наприклад К.В. Новіков і співавтори (2001, 2009) [37, 38], рекомендують ведення раннього післяопераційного періоду в денному стаціонарі вдома. У прооперованих вагітних погіршення перебігу вагітності, пологів не відзначено. Плід не потерпав.

У післяопераційний період вагітним одразу рекомендували виконувати дозовані фізичні навантаження (ходьба), щільне бинтування ступні, гомілки у межах компресії класу 2. Систематичне бинтування або носіння еластичного компресійного трикотажу запобігає прогресуванню хвороби і прискорює периферійний кровообіг в оперованій кінцівці у 5 разів [28].

Дезагрегати, антикоагулянти, системні і локальні вено-tonіки призначали виключно за індивідуальними показниками.

## ВИСНОВКИ

Тісна співпраця лікаря-акушера і судинного хірурга в спеціалізованому акушерському закладі є визначальною у виборі тактики лікування прогресуючої варикозної хвороби нижніх кінцівок у вагітних. Це стає можливим за умови, що лікар-акушер знає мінімум інформації з флебології, а судинний хірург – щодо особливостей акушерства (перебіг вагітності).

Знання особливостей перебігу вагітності (наявність синдрому нижньої порожнистої вени, аортокавального синдрому), змін анатомії і гемодинаміки венозної системи нижніх кінцівок, клубових вен та вен таза завдяки УЗ ДАС при вагітності, виконання патогенетичного малотравматичного оперативного втручання в оптимальні терміни вагітності висококваліфікованим флебологом дозволяє майже у 100%, за суб'єктивною оцінкою вагітних, отримати позитивні результати хірургічного лікування.

На думку наших лікарів-акушерів і судинних хірургів та за результатами терапії, хірургічне лікування, особливо прогресуючого варикозного розширення підшкірних вен нижніх кінцівок, зовнішніх статевих органів і промежини, при неефективності консервативної терапії можна рекомендувати для широкого використання в акушерській практиці.

Запропонований об'єм хірургічного лікування прогресуючої варикозної хвороби нижніх кінцівок і промежини одночасно є і паліативним, а для певної групи вагітних – і радикальним. Головне, він дозволяє вагітній комфортно виносити дитину.

## Особенности хирургического лечения прогрессирующей варикозной болезни нижних конечностей у беременных В.Н. Антонюк-Кисель, В.Н. Еникеева, С.И. Личнер, В.М. Липный, В.В. Дрозд

**Цель исследования:** разработка комплекса мероприятий для безопасного хирургического вмешательства с целью предотвращения прогрессирования варикозной болезни нижних конечностей у беременных с минимальным влиянием на течение беременности, развитие плода и корректного вынашивания беременности.

**Материалы и методы.** Хирургическое лечение проведено 76 пациенткам с прогрессирующей варикозной болезнью нижних конечностей. Выполнено 107 оперативных вмешательств, преимущественно во II триместре (76,3%) и в III триместре (23,7%) беременности в плановом порядке. Использовали для обезболивания у 90,8% беременных местную анестезию: ее разновидность – тумесцентную анестезию по Дж. Кляйну. Для предотвращения развития синдрома нижней полой вены у беременных во время оперативного вмешательства укладывали беременную на операционный стол на левый бок под углом 30°.

**Результаты.** Разработанный комплекс мероприятий позволил получить у 100% беременных (по их субъективной оценке) положительный результат хирургического лечения прогрессирующей варикозной болезни нижних конечностей и уберечь их от осложнений во время беременности, родов и в послеродовой период. Оценку результатов хирургического лечения проводили на 1-й и на 2-й день и через 2 нед после операции.

**Заключение.** Тесное сотрудничество врача-акушера и сосудистого хирурга в специализированном акушерском учреждении является определяющим в выборе тактики лечения прогрессирующей варикозной болезни нижних конечностей у беременных. Знание особенностей течения беременности, изменений в анатомии и особенности гемодинамики в венозной системе нижних конечностей во время беременности, выполнение малотравматичного хирургического вмешательства в оптимальные сроки беременности высококвалифицированным флебологом позволяет получить по субъективной оценке беременных 100% положительный результат.

**Ключевые слова:** прогрессирующая варикозная болезнь нижних конечностей у беременных, тумесцентная анестезия, синдром нижней полой вены, хирургическое лечение варикозного расширения подкожных вен во время беременности.

**Features progressive surgical treatment of varicose veins of the lower extremity in pregnancy**  
**V.N. Antonuk-Kissel, V.N. Yenikeyeva, S.I. Lichner, V.M. Lipniy, V.V. Drozd**

**Objective:** to develop a set of measures for the safe surgery in order to prevent the progression of varicose veins of the lower limbs in women with minimal impact on the course of pregnancy, fetal development and correct carrying of a pregnancy.

**Materials and methods.** Surgical treatment was performed in 76 patients with advanced varicose veins of the lower extremities. Achieved 107 surgical interventions, mainly in the II trimester (76.3%) and in the III trimester (23.7%) pregnancies in a planned manner. They were used for pain relief in 90.8% of pregnant local anesthesia: a version thereof - tumescent anesthesia by J. Klein.. To prevent the development of the inferior vena cava syndrome in pregnant women during surgery pregnant stacked on the operating table on your left side at an angle 30°.

**Results.** Developed a set of measures allowed to receive 100% of pregnant women (in their subjective assessment) positive surgical treatment of progressive lower limb varicosity and protect them from complications during pregnancy, childbirth and the postpartum period. The evaluation results of surgery performed on the 1st and the 2nd day after 2 weeks after surgery.

**Conclusion.** Close cooperation between the obstetrician and vascular surgeon in the specialized obstetric institution is decisive in the choice of tactics of treatment progressing of varicose veins of the lower extremities in pregnant women. Knowledge of pregnancy, changes in the anatomy of the lower extremities and hemodynamic characteristics in the venous system during pregnancy, perform minimally invasive surgery at the optimum time of pregnancy highly phlebologist allows you to get on the subjective assessment of pregnant women 100% positive result.

**Key words:** *progressive varicose veins of the lower extremities in pregnant women, tumescent anesthesia, the inferior vena cava syndrome, surgical treatment of varicose saphenous veins during pregnancy.*

**Сведения об авторах**

**Антонок-Кисель Владимир Николаевич** – КЗ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33028, г. Ровно, ул. Міцкевича, 30; тел.: (067) 920-13-33

**Еникеева Виктория Николаевна** – КЗ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33028, г. Ровно, ул. Міцкевича, 30; тел.: (096) 462-57-01

**Личнер Степан Илларионович** – КЗ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33028, г. Ровно, ул. Міцкевича, 30; тел.: (050) 539-32-96

**Липный Виталий Михайлович** – КЗ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33028, г. Ровно, ул. Міцкевича, 30; тел.: (097) 268-37-03

**Дрозд Виктор Васильевич** – КЗ «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33028, г. Ровно, ул. Міцкевича, 30; тел.: (067) 675-43-82

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Алехин Д.И., Николенко Л.А., Персева Е.В., Голошалава Ж.А. Уровень прогестерона у беременных как фактор развития варикозной болезни // Проблемы репродукции. – 2008. – № 6. – С. 87–90.
- Артимук Н.В. Варикозное расширение вен органов малого таза / Н.В. Артимук // Рос. вест. акушера-гинеколога. – 2007. – № 6. – С. 74–77.
- Бенюк В.О., Медведь В.И., Коваль С.Д., Курочка В.В. Комплексная терапия гестаційної варикозної хвороби // Здоровье женщины. – 2011. – № 6 (62). – С. 12–14.
- Бенюк В.О., Медведь В.И., Николюк Т.Р., Коваль С.Д. Особливості ведення післяпологового періоду при гестаційній варикозній хворобі // Здоровье женщины. – 2013. – № 4 (80). – С. 39–42.
- Бенюк В.О., Медведь В.И., Николюк Т.Р., Коваль С.Д. Профилактика ускладнень варикозної хвороби у породілей // Здоровье женщины. – 2010. – № 8 (54). – С. 84–87.
- Богачов В.Ю. Варикозная болезнь во время и после беременности // Гинекология. – 2006. – № 8 (5). – С. 24–28.
- Богачов В.Д. Гормонально-индуцированная флеботомия. Новая проблема современной флебологии // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – № 3. – С. 50–57.
- Буданов П.В. Авланова П.А. Современные возможности профилактики лечения венозной недостаточности во время беременности // Гинекология. – 2009. – № 6. – С. 10–14.
- Василюк М.Д., Шевчук М.Г. Варикозная болезнь нижних конечностей у женщин. – К.:Здоров'я, 1992. – 184 с.
- Венцківська І.Б., Жабіцька Л.А., Венцківський К.О. Вінітан Форте при варикозній хворобі у вагітних // Медицинские аспекты здоровья женщины, 2008. – 2 (11) март. – С. 10–12.
- Герасимова Т.В., Гончук Е.Н. Хроническая венозная недостаточность – общемедицинская проблема или болезнь цивилизации // Здоровье женщины – 2012. – № 2 (68). – С. 23–25.
- Гуртовой Б.Д., Герашенкова З.П. Варикозное расширение вен у беременных // Акушерство и гинекология. – 1977. – № 5. – С. 61–63.
- Залого К.Н. Варикозное расширение вен при беременности и его лечение // Хирургия. – 1965. – № 9. – С. 38–41.
- Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. Петровводск, 1997. – 396 с.
- Золотухин И.А. Особенности лечения и профилактики хронической венозной недостаточности нижних конечностей и ее осложнений при беременности // РМЖ. – 2005. – Т. 13, № 17. – С. 1113–1116.
- Золотухин И.А. Факторы риска хронической венозной недостаточности нижних конечностей и возможности ее медикаментозного лечения // Хирургия. – Consilium Medicum, 2006. – № 1. – С. 40–43.
- Кайдорин А.Г. Пути оптимизации диагностики хирургического лечения неосложненной варикозной болезни: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1997. – 48 с.
- Каюкова Т.М. Хронічна венозна недостатність нижніх кінцівок у вагітних: сучасний погляд на проблему // Жіночий лікар. – 2006. – № 5. – С. 15–16.
- Кузьменко О.В., Михайличенко В.О. и соавт. Инновационные методы хирургического лечения варикозной болезни нижних конечностей :дискуссионные вопросы // Хірургія України. – 2015. – № 1 (53). – С. 112–119.
- Кулаков В.И., Черная В.В., Балуда В.П. Острый тромбоз нижних конечностей в акушерстве. – М.: Медицина, 1982. – 208 с.
- Кулаков В.И., Мурашко А.В., Файзуллин и др. Генетическая предрасположенность к варикозу у беременных: возможное подтверждение? // Проблемы беременности. – 2002. – № 7. – С. 31–35.
- Колесникова Р.С. Лечение заболеваний вен у женщин (в связи с беременностью и родами). – М.: Медицина, 1977. – 183 с.
- Лейзерович Г. Хирургические и гинекологические болезни у беременных // Акушерство: справочник Калифорнийского университета. – М., 1999. – Гл. 15. – С. 318–347.
- Лесной И.И., Климчук Л.В., Лесная И.Н. Особенности восприятия боли у женщин // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – 8 (37) ноябрь. – С. 68–71.
- Леуш С.С., Терентюк В.Г., Карпук П.И. Синдром нижней полой вены у беременных // Український Медичний Часопис. – 2002. – 6/32 X1/X11. – С. 56–59.
- Лызин М.А. Некоторые вопросы патогенеза и профилактики варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей, возникшего при текущей беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – К., 1985. – 24 с.
- Логутова Л.С., Петрухин В.А. и соавт. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 42–48.
- Мамайтаврашвили Д.Г. Спорные вопросы хирургического лечения окклюзирующих заболеваний вен нижних конечностей. – 1967. – 9. – С. 93–95.
- Медведь В.И., Бенюк В.А., Коваль С.Д. Венозные осложнения у беременных // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 7 (35). – С. 29–33.
- Медведь В.И., Данилків О.О. Топічна терапія варикозної хвороби та хронічної венозної недостатності у вагітних //Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 5. – С. 62–64.



31. Мурашко А.В., Кумыкова З.Х. Хроническая венозная недостаточность и беременность // Гинекология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 98–102.
32. Мурашко А.В. Заболевания вен и беременность // Гинекология. – 2005. – Т. 11, № 5. – С. 23–28.
33. Мурашко А.В. Медикаментозная терапия хронической венозной недостаточности во время беременности // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 25–28.
34. Мурашко А.В. Этиология и патогенез хронической венозной недостаточности при беременности // Проблемы беременности. – 2000. – № 2. – С. 16–21.
35. Мозес В.Г. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск, 2006. – 21 с.
36. Николаенкова В.А. К вопросу о патогенезе варикозной болезни вен нижних конечностей // Материалы науч. конф., посвященной 50-летию ин-та: Труды Смолен. мед. ин-та. – 1970. – Т. 29. – С. 161–163.
37. Новиков К.В. Хирургическое лечение варикозной болезни вен нижних конечностей у беременных // Амбулаторная хирургия. – 2001. – № 2 (2). – С. 37–38.
38. Новиков К.В., Воробьев В.В., Абашинов В.Г. Хирургическое лечение варикозной болезни у беременных // Мат. III съезда амбулаторных хирургов РФ // Амбулаторна хірургія. – 2009. – № 3–4 (35–36) ноябрь. – С. 40–41.
39. Падалко А.А., Песжер А.А., Мехедко В.В., Романюк Е.Ю. Особенности проведения сердечно-легочной реанимации у беременных // Здоровье женщины. – 2014. – № 2 (88). – С. 66–69.
40. Петров В.В. Сегментарная флебектомия у беременных с прогрессирующей варикозной болезнью вен нижних конечностей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2011.
41. Персианинов Л.С., Демидов В.Н. Особенности системы кровообращения у беременных и родильниц. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
42. Романенко Т.Г. Хроническая венозная недостаточность во время беременности. Лиотон 1000 гель: опыт лечебно-профилактического применения // Здоровье женщины. – 2011. – № 9 (65). – С. 83–86.
43. Сабельников В.В., Шулепова Е.К. Варикозная болезнь нижних конечностей. Современный взгляд на проблему // Мир медицины. – 2001. – № 3–4. – С. 3–5.
44. Сумская Г.Ф., Ляпина Е.Н. Опыт применения препарата Цикло 3 Форт у беременных с варикозной болезнью // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – 3 (19). – С. 17–18.
45. Серов В.Н., Жаров Е.В. Хроническая венозная недостаточность // Семейная медицина. – 2014. – № 6 (56). – С. 14–20.
46. Тураев П.И., Бобров О.Е., Мендель Н.А., Музь Н.И. Хроническая венозная недостаточность, варикозная и посттромбофлебическая болезнь нижних конечностей. – К.: Феникс, 2002. – 108 с.
47. Цыбоева Г.И. Выбор метода лечения варикозной болезни и ее осложнений у беременных и родильниц: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Душанбе, 2005. – С. 108.
48. Шарав Цэрэнсабуу. Варикозная болезнь вен нижних конечностей при беременности (состояние фетоплацентарной системы): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2004.
49. Шевченко Ю.Л. Основы клинической флебологии / Под редакцией Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.И. Лыткина. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 312 с.
50. Шехоян А.О., Богачев В.Ю. Венозная боль: патофизиология и принципы лечения // Флебология. – 2010. – № 3, 6. – С. 2–5.
51. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М Шехтман – М.: Трианда-Х, 2003. – 816 с.
52. Швальб П.Г. Вопросы ангиологии, сосудистой и оперативной хирургии / П. Швальб. – Рязань, 2005. – С. 3.
53. Arnold J.O., Klement W. Pain evoked by polymodal stimulation of hand veins humans. J. Physiol. 1991. 440: 467.
54. Danilenko-Dixon D.R., Heit J.A., Silverstein M.D. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum a population based case – control study // Am. J. obstet. Gynecol. 2001. – Jan. V. 184. – № 2. – P. 104–110.
55. Delaney A.G. Anesthesia in the pregnant woman. Clin. obstet. Gynecology, 1983. – S. 246–248.
56. Charles P. Gibbs M.O. Анестезия у беременных с неакушерской патологией // Медицина неотложных состояний. – 2008. – 4 (17). – С. 21–23.
57. Curtis A. The surgery of varicose veins in pregnancy and its results / Proc. Roy. Soc. Med. 1960. – V. 53. – P. 840–841.
58. Sodhi M.S., Dodd H. Venous anatomy of the sapheno-femoral area Brit. J. Surg. 1967. 54: 15.
59. Skudder P.A. Jr., Farrington D.R et al. Venosis dysfunction of late pregnancy persists after delivery // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). – 1990. – Vol. 31. – № 6. – P. 748–752.
60. Muller R. Mise au point sur la phlebectomie ambulatoire selon Muller. Phlebologie, 1996. – № 49. – P. 335–344.
61. Lenkovic M., Cabrign L., Giuber F et al. Effect of progesterone and pregnancy on the development of varicose veins // Acta Dermatovenerol Croat, 2009. – V. 17. – № 4. – P. 263–267.
62. Krasinski Z, Sajdak S, Staniszewski R et al. Pregnancy as a risk factor in development of varicose veins in women // Ginekol Pol. – 2006. – V. 77 (6). – P. 441–449
63. Klen J.A. Tumescence technique for regional anesthesia permits lidocaine doses of 35 mg/kg for liposuction // J. Dermatol. Suegr. Oncol. – 1990. – № 16. – P. 248–263.
64. Ramelet A.A., Kern P., Perrin M. Les varices et telangiectasies Masson. Paris. 2003.
65. Rutherford RB., Padberg FT Jr., Comerota J., Kistner RL., Meisner MH., Moneta GL. Venous severity scoring an adjunct to venous outcome assessment // J. Vasc. Surg. 2000. 31:1307–1312.

Статья поступила в редакцию 11.02.2016

# Профілактично-терапевтичні заходи при доброякісних пухлинах матки у вагітних

Л.Б. Маркін, А.Б. Зіменковський, К.Л. Шатилович, Г.Я. Кунинець

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Проаналізовані результати профілактично-терапевтичних заходів із застосуванням венотонічного та ангіопротекторного засобу Нормовен у вагітних після 28 тиж гестації. Установлено, що Нормовен є ефективним, зручним для вживання препаратом у лікуванні вагітних з міомою матки, що покращує матково-плацентарний кровообіг та запобігає розвитку ішемічно-некротичних змін у міоматозних вузлах. **Ключові слова:** вагітність, міома матки, плацентарна дисфункція, Нормовен.

Міома матки на сьогодні залишається одним з найбільш поширених доброякісних пухлинних захворювань статеві системи жінки, що негативно впливає на загальний стан репродуктивного та соматичного здоров'я. Частота її в популяції коливається в межах 7,8–28,0% у структурі інших доброякісних пухлин статевих органів, а поєднання вагітності та міоми матки, за даними різних авторів, зустрічається від 0,5% до 6,0%. У віці понад 35 років міому матки діагностують у кожній 4–5-ї вагітній [1, 3].

На сьогодні існує тенденція до зростання захворюваності на міому матки серед жінок більш молодого віку, які ще не народжували, але бажають мати власних дітей.

Наявність міоми матки при вагітності асоціюється зі збільшенням частоти акушерських та перинатальних ускладнень. Відомо, що міома нерідко стає причиною безпліддя, а при настанні вагітності ускладнює її перебіг [5].

За даними літератури, до особливостей перебігу вагітності при її поєднанні з міомою матки належать: загроза переривання у різні терміни гестації, плацентарна дисфункція, синдром затримки росту плода, швидкий ріст пухлини, порушення трофіки та некроз міоматозного вузла [2, 10]. Ці порушення пояснюються, по-перше, механічними чинниками (стискання, перекручування), по-друге, вегетосудинними та гемодинамічними змінами. Наслідком можуть бути ішемія, венозний застій, численні тромбоутворення у вузлах. Дистрофічні зміни міоматозних вузлів проявляються набряком, крововиливом, дегенерацією, некрозом, гіаліновим переродженням, що зумовлює можливе збільшення розмірів пухлини в період вагітності [9].

При виникненні тенденції до ішемічних змін у міоматозних вузлах, їхнє збільшення найкращою тактикою у III триместрі вагітності є консервативне спостереження за станом вузлів з метою пролонгування гестаційного процесу.

**Мета дослідження:** удосконалення лікувально-профілактичних заходів з метою попередження розвитку ішемічно-некротичних змін у міоматозних вузлах під час вагітності шляхом комплексного використання антиагрегатів та препарату венотонічної й ангіопротекторної дії Нормовену.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходились вагітні з міомою матки в терміні гестації 28 тиж і більше.

Вагітні основної групи спостереження були розподілені на наступні підгрупи:

*I підгрупа* – 25 вагітних з вузловою міомою матки, яким з метою попередження розвитку ішемічно-некротичних змін

у міоматозних вузлах призначали антиагрегат дипіридабол (25 мг тричі на день).

*II підгрупа* – 25 вагітних з вузловою міомою матки, які з метою попередження розвитку ішемічно-некротичних змін у міоматозних вузлах додатково отримували препарат Нормовен у дозі 500 мг двічі на день до розродження. Як відомо, Нормовен володіє протинабряжковим ефектом (шляхом зниження проникності капілярів, збільшення їхньої резистентності, покращання мікроциркуляції та лімфатичного дренажу) та протизапальним ефектом (шляхом зменшення адгезії лейкоцитів на ендотелії судин, що пригнічує активність лейкоцитів, синтез медіаторів запалення та їхню дію на стінку судин).

Контрольну групу спостереження склали 20 пацієнок з неускладненим перебігом III триместра вагітності.

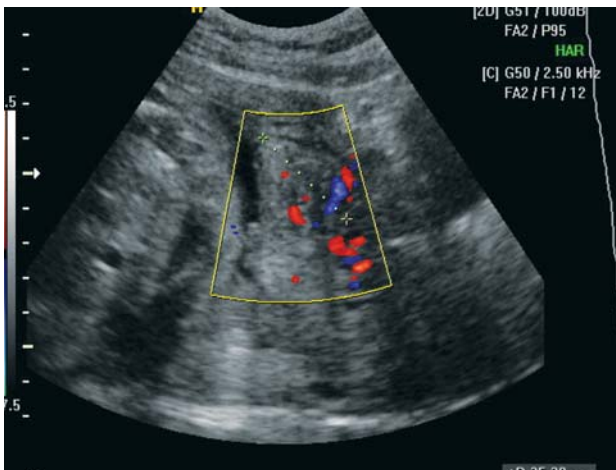
Усім жінкам ще в умовах жіночої консультації проведено ультразвукове дослідження (УЗД) відповідно до вимог клінічного протоколу № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», згідно з яким було діагностовано наявність вузлової міоми матки. При госпіталізації до акушерського стаціонару УЗД включало визначення анатомічних особливостей матки, вимірювання основних фетометричних параметрів, оцінку стану плода відповідно до клінічного протоколу № 900 «Дистрес плода». Додатково здійснювали доплерометричне дослідження (прилад «SA-8000 EX», MEDISON, Південна Корея) стану кровотоку в маткових артеріях (МА), кольорову та пульсову доплерографію міоматозних вузлів з оцінюванням типу васкуляризації та обрахунком індексу резистентності (IP) у вузлах. IP визначається співвідношенням різниці між максимальною систолічною і кінцевою діастолічною швидкістю до максимальної систолічної швидкості кровообігу:  $IP = (A - D) / A$ , де А – максимальна систолічна швидкість кровообігу, D – кінцева діастолічна швидкість кровообігу, M – середня швидкість кровообігу. Під час аналізу результатів доплерометрії урахували рекомендації Л.Б. Маркіна, К.Л. Шатилович (2010) та А. Kurjak, S. Kupesic (2000).

Визначення ефективності запропонованої терапії проводили клінічно на основі скарг вагітних, даних УЗД, доплерометрії у динаміці. Усі зазначені показники вивчали до початку, кожні 10–14 днів від початку лікування та напередодні розродження.

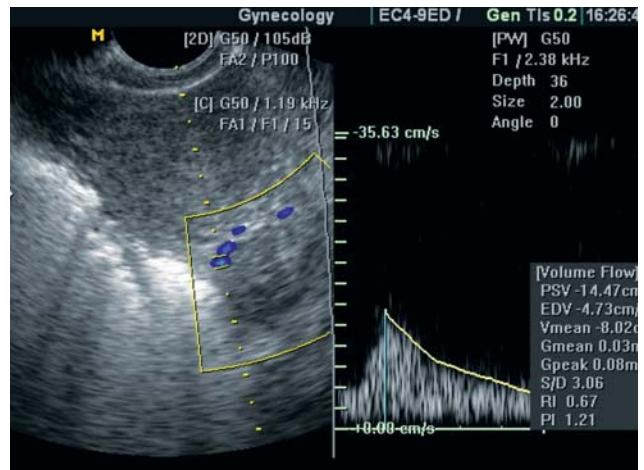
Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel 7.0 та Statistica 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

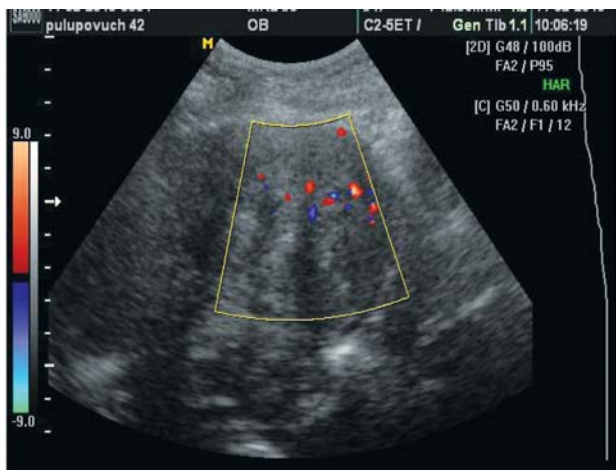
Результати проведених досліджень у групі контролю засвідчили, що у всіх випадках перебіг вагітності не був ускладнений, вік пацієнок становив в середньому  $26,4 \pm 2,3$  року. При УЗД значення показників судинного опору в МА та АП знаходились у межах нормативних значень для певного гестаційного терміну. Усі вагітні даної групи були розроджені через природні пологові шляхи з початком спонтанної родової діяльності.



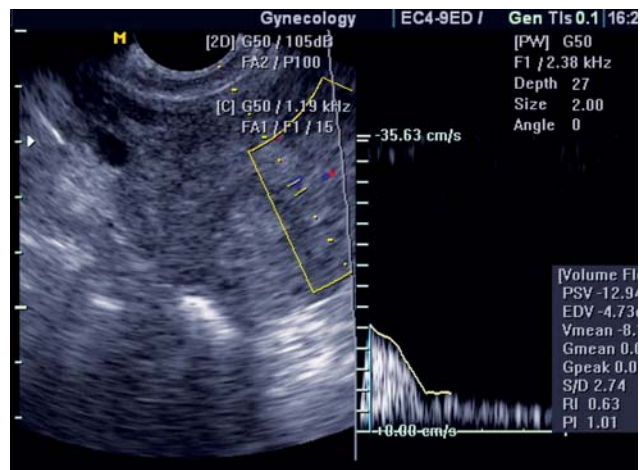
**Мал. 1. Вагітність 31–32 тиж. Вузлива міома матки. Основна група спостереження, I підгрупа. Центрипетальний тип кровотоку у вузлі**



**Мал. 2. Вагітність 31–32 тиж. Вузлива міома матки. Основна група спостереження, II підгрупа. Периферійний тип кровотоку у вузлі**



**Мал. 3. Вагітність 34–35 тиж. Вузлива міома матки. Основна група спостереження, II підгрупа. Хаотичний тип кровотоку у вузлі**



**Мал. 4. Вагітність 37 тиж. Вузлива міома матки. Основна група спостереження, I підгрупа. Пульсова доплерометрія міоматозного вузла. IP=0,63**

Середній вік пацієнток I підгрупи склав  $29,0 \pm 6,7$  року, II –  $28,0 \pm 7,4$  року. При вивченні акушерсько-гінекологічного анамнезу виявлено, що у I підгрупі 11 (44%) жінок були першовагітними, що практично відповідало їхній кількості у II підгрупі – 10 (40%) жінок ( $p > 0,05$ ). Невиношування в анамнезі мало місце у 28% пацієнток I підгрупи та у 24% пацієнток II підгрупи. Слід відзначити, що у 74% жінок основної групи спостереження міома матки була діагностована вперше під час цієї вагітності. У решти пацієнток пухлина матки була виявлена у прегравідарний період.

У результаті УЗ-спостереження у більшості вагітних основної групи були виявлені міоматозні вузли розмірами від 5 см до 10 см в діаметрі, кількістю від 2–3 до 6–7, розміщених переважно по передній, задній стінках, а також в ділянці дна матки. В однієї пацієнтки фіброматозний вузол діаметром 5 см був розміщений в ділянці перешийку, у 2 вагітних мала місце фіброміома гігантських розмірів – більше 16 см в діаметрі. За локалізацією міоматозні вузли були субсерозні та інтрамуральні. У 32% випадках (8 пацієнток) I підгрупи та у 40% випадках (10 пацієнток) II підгрупи спостереження фіброматозний вузол розташовувався в ділянці локалізації плаценти.

Таким чином, порівняльний аналіз акушерського анамнезу засвідчив співставність підгруп порівняння.

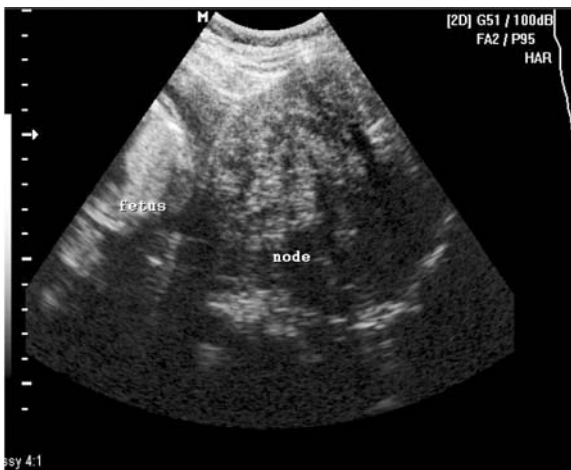
За даними кольорової доплерометрії центрипетальний тип васкуляризації вузлів (наявність кольорових плям переважно у центрі вузла) мав місце у 32% вагітних I та у 28% вагітних II підгрупи, периферійний тип (наявність кольорового «вінчика» по периферії та контуру вузла) – у 56% вагітних I та у 52% вагітних II підгрупи, «невизначений» тип кровотоку (наявність хаотично розташованих кольорових плям у вузлі) – у 12% вагітних I та у 20% вагітних II підгрупи спостереження (мал. 1–3). Нами було відзначено, що подібний «хаотичний» тип кровопостачання вузлів спостерігався у жінок з аденоміозом в анамнезі.

При використанні пульсової доплерометрії IP в артеріальних судинах вузлів у вагітних I та II підгруп спостереження становив відповідно  $0,62 \pm 0,08$  та  $0,67 \pm 0,05$ ;  $p > 0,05$  (мал. 4).

Ріст вузла в середньому на  $0,7 \pm 0,02$  см у I та на  $0,6 \pm 0,04$  см у II підгрупі протягом 10–14-денного спостереження виявили у 6 вагітних з I та у 7 вагітних з II підгрупи. Характерно, що у всіх цих випадках тип кровопостачання був центрипетальним.

Було відзначено, що у випадках розташування вузла на боці, протилежному плаценті та активного росту пухлини, було незначне зниження IP в артеріях вузла (до  $0,55 \pm 0,05$ ;  $p > 0,05$ ), але достовірне зниження – у МА на боці його локалізації (до





**Мал. 5. Вагітність 29–30 тиж. Міома матки. Основна група спостереження, I підгрупа. набряк вузла**

0,32±0,02 за норми 0,37–0,57;  $p < 0,05$ ) [4]. Характерним також було виявлення зростання ІР в МА з протилежного, плацентарного боку (до 0,64±0,07), що супроводжувалось відповідним зростанням ІР в АП (до 0,96±0,05 при нормі 0,77–0,87;  $p < 0,05$ ) [4]. Останнє розцінювалось нами як ефект «обкрадання» системи матка–плацента на користь збільшення кровопостачання вузла. Іншу картину відзначено при співпадінні локалізації вузла та плаценти – зниження ІР в артеріях вузла, зниження резистентності кровотоку в МА, але зростання опору в АП, що свідчило про ефект «обкрадання» фетоплацентарного комплексу знову таки на користь кровопостачання вузла.

Незважаючи на зазначену динаміку 8 з 13 вагітних були народжені через природні пологові шляхи після 37-го тижня вагітності, 5 вагітних (3 з I підгрупи та 2 з II підгрупи спостереження) були прооперовані у термін 34–36 тиж шляхом кесарева розтину у зв'язку з виникненням антенатального дистресу плода.

Наведене вище ще раз підкреслює негативний вплив росту пухлини на стан плода, а також незначний вплив фармакологічних препаратів на ріст доброякісної пухлини матки під час вагітності при зазначених особливостях судинного забезпечення вузлів.

При УЗД міоматозних вузлів структурні зміни у вигляді набряку, який проявлявся суттєвим зниженням ехогенності та дифузною неоднорідною ехоструктурою вузла, були виявлені у 14 вагітних з I підгрупи та у 10 жінок з I підгрупи спостереження (мал. 5).

При цьому мало місце незначне (порівняно з початком обстеження) підвищення ІР в артеріальних судинах вузлів при периферійному та хаотичному типі їхньої васкуляризації (до 0,70±0,04). Достовірних змін з боку резистентності кровотоку в МА та АП, змін з боку плода за даними інших інструментальних методів дослідження [7] у цих випадках відзначено не було. Однак при проведенні УЗД у 8 (32%) вагітних з I підгрупи та у 5 (20%) вагітних з II підгрупи була діагностована гіперплазія плаценти (товщина плаценти складала в середньому 48,5±2,4 мм) (мал. 6). Останнє може бути пов'язане із запуском компенсаторно-приспосувальних реакцій з боку плацентарної тканини у відповідь на зміни кровопостачання міоматозних вузлів, спрямованої на збереження адекватної життєдіяльності плода.

Подальше спостереження на фоні проведення лікувально-профілактичних заходів у II підгрупі відзначало прогресування вагітності, задовільний стан плода та відсутність прогресування ішемічно-некротичних змін у 7 з 10 вагітних (70%). У I підгрупі подібна динаміка була відзначена лише у 6 з 14 пацієнток (42,9%). Отже, додаткове використання Нормовену



**Мал. 6. Вагітність 29–30 тиж. Міома матки. Основна група спостереження, II підгрупа. Гіперплазія плаценти**



**Мал. 7. Вагітність 35 тиж. Основна група спостереження, I підгрупа. Некроз міоматозного вузла. Наявність ехонегативних ділянок у вузлі**



**Мал. 8. Вагітність 38 тиж. Основна група спостереження, I підгрупа. Некроз субсерозного міоматозного вузла**

сприяло збільшенню транспортування венозної крові з міжворсинчастого простору та пов'язаний з цим інтенсифікації васкуляризації і профілактиці прогресування ішемічних і розвитку некротичних змін у міоматозних вузлах.

Заслужують на увагу 11 пацієнок (8 з I та 3 з II підгрупи), у яких незважаючи на проведену корекцію результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень свідчили про виникнення дегенеративних та некротичних змін в міоматозному вузлі. Про некроз вузла свідчили відсутність (або зменшення) кольорових плям та достовірне зростання ІР як в центральних, так і у периферійних артеріях пухлини ( $0,89 \pm 0,08$  та  $0,91, \pm 0,08$  відповідно) (мал. 7, 8). Дані пацієнтки були розроджені передчасно оперативним шляхом. Характерно, що у всіх цих спостереженнях діаметр вузла перевищував 10 см, а у 6 жінок локалізація пухлини була субсерозною.

Таким чином, запропоновані методи консервативного ведення вагітності, ускладненої наявністю вузлової міоми матки, забезпечили профілактику порушень трофіки вузлів, розвитку дистресу плода та доношування вагітності у 56% вагітних з I та у 80% вагітних з II підгрупи спостереження.

**Профилактические-терапевтические мероприятия при доброкачественных опухолях матки у беременных**

**Л.Б. Маркин, А.Б. Зименковский, К.Л. Шатилович, Г.Я. Кининец**

Проанализированы результаты профилактических-терапевтических мероприятий с применением венотонического и ангиопротекторного средства Нормовен у беременных после 28 нед гестации. Установлено, что Нормовен является эффективным, удобным для приема препаратом в лечении беременных с миомой матки, улучшающим маточно-плацентарный кровоток и предотвращающим развитие ишемически-некротических изменений в миоматозных узлах.

**Ключевые слова:** беременность, миома матки, плацентарная дисфункция, Нормовен.

**ВИСНОВКИ**

1. Клінічний перебіг вагітності у жінок з міомою матки у 44% випадків ускладнюється змінами з боку пухлини та вторинним розвитком плацентарної дисфункції.

2. При центрипетальному типі кровопостачання вузлів відзначається розвиток антенатального дистресу плода, пов'язаний з ростом пухлини.

3. Наявність периферійного або хаотичного типу трофіки вузла супроводжується розвитком дегенеративних та некротичних змін у 22% випадків.

4. Компенсаторно-приспосувальною реакцією з боку системи мати-плацента-плід у відповідь на ріст міоми є гіперплазія плаценти.

5. Препарат Нормовен є ефективним, зручним для вживання венотоніком та ангиопротектором у лікуванні вагітних з міомою матки, що покращує матково-плацентарний кровообіг та профілактує порушення трофіки міоматозних вузлів.

**Preventive and therapeutic interventions in benign tumors of the uterus during pregnancy**

**L.B. Markin, A.B. Zimenkovsky, K.L. Shatilovich, G.Y. Kininets**

The results of preventive and therapeutic usage of the drug Normoven with venotonic and angioprotective actions in pregnant women after 28 weeks of gestation have been analyzed. It was established that Normoven is effective, convenient to use in the treatment of pregnant women with uterine fibroids which improves the uterine-placental blood flow and prevents the development of ischemic and necrotic changes in myoma nodes.

**Key words:** pregnancy, uterine fibroids, placental dysfunction, Normoven.

**Сведения об авторах**

**Маркин Леонид Борисович** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 9010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (032) 233-32-11

**Зименковский Андрей Борисович** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

**Шатилович Катерина Леонидовна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: shatik2@ukr.net

**Кунинец Галина Ярославовна** - Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Акушерская тактика при ведении беременных с миомой матки / Л.С. Логутова, С.Н. Буянова, И.И. Левашова [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 3. – С. 24–28.

2. Акушерская тактика при ведении беременных с миомой матки / Н.В. Иванова, А.Е. Бугеренко, О.В. Азиев [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1996. – № 4. – С. 58–59.

3. Вихляева Е.М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки / Е.М. Вихляева // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 3. – С. 21–23.

4. Допплерография плацентарного кровообращения: Пособие для врачей / М.И. Агеева, И.А. Озерская, Е.В. Федорова, В.В. Митьков. – М.: РМАПО, 2006. – 43 с.

5. Лейомиома матки при вагітності й після пологів / А.Г. Коломійцева [та інші] // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 1. – С. 59–63.

6. Маркін Л.Б., Шатилович К.Л. Моніторинг матково-плацентарно-плодового кровообігу при ускладненому перебігу гестаційного процесу // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2010. – № 4 (72). – С. 184–188.

7. Наказ МОЗУ від 27.12.2006 р. № 900 «Дистрес плода». – 8 с.

8. Наказ МОЗУ від 15.07.2011 р. № 417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги». – 162 с.

9. Сидорова И.С. Ведение беременности и родов у больных с миомой матки / И.С. Сидорова // Советская медицина. – 1981. – № 2. – С. 87–90.

10. Сидорова И.С. Миома матки и беременность / И.С. Сидорова. – М.: Медицина, 1985. – 192 с.

11. Kurjak A., Kupesic S. (Ed.) An atlas of transvaginal color Doppler. Second edition // The Parthenon publishing group. – New York. London, 2000.

Статья поступила в редакцию 22.03.2016





# Такі знайомі проблеми

**Хронічний тазовий біль**  
**Варикозне розширення вен**  
**нижніх кінцівок**  
**Порушення кровообігу**  
**під час вагітності**



*Рестраційне  
свідоцтво МОЗ України  
№ UA/4475/01/01 від 21.09.2015  
Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та  
проконсультуйтеся з лікарем.*

## СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ПРЕПАРАТУ НОРМОВЕН

### Склад лікарського засобу:

1 таблетка містить флавоноїдної фракції 500 мг, яка містить діосміну 450 мг, гесперидину 50 мг;

**Показання для застосування.** Хронічна венілімфатична недостатність нижніх кінцівок органічної та функціональної природи (набряки, біль, тяжкість у ногах). Гострий та хронічний геморої.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату в анамнезі.

### Особливі застереження.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Експериментальні дослідження не виявили тератогенної дії препарату. Дослідження за участю жінок у III триместрі вагітності довели ефективність застосування препарату та не виявили ризику для плода.

Не рекомендується годування груддю під час застосування препарату (через відсутність достатньої кількості даних щодо проникнення препарату у грудне молоко).

Діти. Даний лікарський засіб не застосовують дітям.

**Передозування.** На даний час симптоми передозування препарату не описані.

**Побічні ефекти.** Рідко можливі помірні розлади з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, диспепсія, нудота, блювання) або вегетативної нервової системи (головний біль, запаморочення), які не потребують припинення лікування препаратом.

У осіб з підвищеною чутливістю можливий розвиток алергічних реакцій до компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Не виявлена.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*  
[www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua)

Рестраційне посвідчення МОЗ України № UA/4475/01/01 від 18.05.2011  
Перед використанням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем  
**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**



# Изжога беременных: причины и возможности улучшения качества жизни женщин в этот период

М.Б. Щербинина<sup>1</sup>, Т.В. Луговская<sup>2</sup>, Н.А. Иванченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара

<sup>2</sup>Центр Планирования семьи Тамары Луговской, г. Днепропетровск

Изжога беременных является серьезной клинической проблемой, так как значительно ухудшает качество жизни женщины. На сегодняшний день общепринятой является гормональная теория возникновения изжоги беременных. Изменение гормонального фона, прогрессирующее увеличение внутрибрюшного давления и феномен постпрандиального кислотного кармана увеличивают вероятность заброса желудочного содержимого в пищевод и развитие изжоги. Современные и безопасные препараты на основе альгиновой кислоты обеспечивают физиологическое антирефлюксное действие, оттесняют книзу кислотный карман, облегчая, таким образом, симптомы рефлюкса у беременных с изжогой.

**Ключевые слова:** альгинаты, ГЭРБ, изжога у беременных, кислотный карман.

Одной из приоритетных задач современной медицины является улучшение качества жизни пациентов. Это направление особенно актуально в отношении беременных, которым необходимо создавать наиболее благоприятные условия для вынашивания ребенка. В этой связи серьезную клиническую проблему представляет изжога беременных, которая может быть мучительно навязчивой, значительно ухудшая самочувствие женщины. Изжога у беременных является наиболее распространенным патологическим проявлением со стороны пищеварительного тракта. Согласно данным статистики, на протяжении беременности изжогу испытывают от 40% до 80% женщин [1, 2]. Частота возникновения изжоги прогрессивно увеличивается с возрастанием срока гестации. Так, установлено, что в I триместре изжога наблюдается у 26,1% женщин, во II и III триместрах соответственно у 36,1% и 51,2% [3]. Зависимости распространенности изжоги от количества беременностей и родов в анамнезе, а также от возраста беременной, не отмечено.

Известно, что изжога снижает качество жизни значительно, чем гипертоническая болезнь; осложнения, связанные с менопаузой; стенокардия и пептическая язва [4]. Эмпирические данные позволяют утверждать, что качество жизни очевидно будет нарушено при наличии у пациента двух или более эпизодов изжоги в неделю [5]. Получены данные, что у беременных в III триместре гестации наличие изжоги снижает качество жизни на 22,9% по сравнению с женщинами, не имеющими изжоги.

Исходя из современных знаний, изжога рассматривается как основной клинический признак гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В 2008 г. был принят консенсус по ГЭРБ Американской гастроэнтерологической ассоциацией (American Gastroenterological Association – AGA) [6]. Это первый консенсус по ведению пациентов с ГЭРБ, основанный на данных доказательной медицины. В 2012 г. по этой же проблеме вышел в свет аналогичный консенсус Американского колледжа гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology – ACG) [7]. В нашей стране разработаны и приняты Адаптированное клиническое руководство «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» и Унифицированный клинический протокол первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь», утвержденные

Приказом № 943 МЗ Украины от 31.10.2013 г. (<http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>) и являющиеся в настоящее время основными регламентирующими документами по этому заболеванию на территории Украины.

Согласно указанным выше источникам, под ГЭРБ понимают состояние, при котором гастроэзофагеальный рефлюкс вызывает симптомы, причиняющие пациенту физический дискомфорт и/или осложнения [8]. ГЭРБ относится к квазиэндогенным заболеваниям и является, в первую очередь, результатом повреждения структурной и функциональной целостности нижнего пищеводного сфинктера (НПС) как антирефлюксного барьера [8]. Изжогу беременных также относят к ГЭРБ, выделяя как особую форму заболевания, связанную, прежде всего, с особенностями физиологических процессов в организме женщины в этот период. Необходимо подчеркнуть, что изжога, обусловленная беременностью, может самостоятельно разрешиться в послеродовой период, не приводит к формированию эрозивно-деструктивных повреждений слизистой оболочки пищевода. ГЭРБ, имевшая место у женщины до наступления беременности, с появлением или усилением симптоматики во время беременности может осложниться развитием рефлюкс-эзофагита. Симптомы истинной ГЭРБ не исчезают после родоразрешения.

Современные исследования установили, что в формировании изжоги беременных участвует целый комплекс патологических факторов. Как и при классической ГЭРБ, *ведущим механизмом ее развития является дисфункция НПС*, возникающая, в данном случае, под влиянием прогестерона и эстрогена, уровень которых повышается во время гестации. Установлено, что оба гормона в I триместре беременности не влияют на базальный тонус НПС, однако уменьшают прирост его давления в ответ на пищевые стимулы [9]. Во II и III триместрах беременности прогестерон и эстроген снижают также и базальный тонус НПС. Величина снижения может составить 50% от первоначального уровня, максимум снижения приходится на 36-ю неделю гестации [10]. Таким образом, во все сроки беременности гормональный фон «ослабляет» работу НПС, создавая предпосылки для формирования гастроэзофагеального рефлюкса. Гормональная теория возникновения изжоги беременных сегодня является общепринятой [11,12], ее правомерность подтверждается восстановлением базального тонуса НПС после родов, а также его снижением у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, содержащие прогестерон и эстрогены [13].

К факторам риска развития изжоги беременных относят срок гестации, многоплодную беременность, коморбидные состояния (сахарный диабет, неврологические расстройства), применение препаратов, расслабляющих НПС и замедляющих опорожнение желудка, наличие эпизодов изжоги в анамнезе. Также одной из весомых причин в настоящее время признано ожирение: при избыточной массе тела (ИМТ = 25–30) относительный риск возникновения изжоги повышается в 1,7 раза, а при ожирении (ИМТ > 30) – в 2 раза. Роль повышения внутрибрюшного давления с увеличением размеров матки как изолированной причины развития гастроэзофагеального рефлюкса

считается спорной. Однако механические факторы все же имеют место в связи с влиянием гормонов беременности на весь пищеварительный тракт. Наблюдаемое уменьшение перистальтической активности и тонуса грудного отдела пищевода приводит к снижению клиренса пищевода, под которым понимают физиологическое самоочищение его внутренней поверхности. Замедляется и моторика желудка в результате смещения его положения дном матки в более вертикальное положение, вверх и назад. За счет снижения мышечного тонуса затрудняется продвижение желудочного содержимого в кишечник. Эти факторы ведут к повышению внутрижелудочного давления и смещению угла Гиса, что увеличивает вероятность обратного заброса желудочного содержимого в пищевод и является ключевым моментом для усиления реализации эффекта постпрандиального кислотного кармана в кардии и дне желудка.

Предположение о существовании кислотного кармана было впервые выдвинуто в 2001 г. на основании наблюдений, что рН эзофагеального рефлюксата после приема пищи часто более кислый, чем рН желудочного сока [14]. В дальнейшем было доказано, что постпрандиальный кислотный карман располагается в верхнем отделе желудка сразу за НПС и формируется как у здоровых людей, так и у пациентов с ГЭРБ. При этом у пациентов с ГЭРБ кислотный карман достоверно длиннее, чем у здоровых людей (до 15 см по сравнению с максимумом 5 см у здоровых). Кроме того, у пациентов с ГЭРБ кислотный карман располагается проксимальнее и ближе к НПС, чем у здоровых субъектов. Кислотный карман сохраняется до 2 ч после приема пищи, сохраняя высокую кислотность содержимого [15].

Существование кислотного кармана обусловлено несколькими факторами:

1. Неравномерное распределение содержимого желудка после приема пищи согласно данным МРТ-исследования. Доказательствами являются результаты исследований с использованием прокинетики, которые повышают тонус проксимального отдела желудка и содействуют опорожнению желудка. Прокинетик эритромицин снижает риск возникновения кислотного кармана, тогда как суматриптан (желудочный миорелаксант) приводит к противоположному эффекту, что дает возможность предположить, что недостаточное смешивание кислоты с пищей в проксимальном отделе, который является относительно неподвижным, может способствовать развитию кислотного кармана [16].

2. Буферный эффект пищи максимально выражен внутри пищевого комка, вследствие чего самая высокая кислотность наблюдается ближе к слизистой оболочке желудка и дальше от основной массы пищи.

3. Parietalные клетки кардиального отдела желудка интенсивно вырабатывают соляную кислоту, которая собирается на поверхности пищевого комка, образуя слой желудочного сока повышенной кислотности.

Таким образом, в желудке после приема пищи существует два разных по кислотности слоя (рис. 1). По сравнению с рН в теле желудка ( $\text{pH} \geq 2,5$ ) содержимое в верхнем слое имеет более низкий рН ( $\text{pH} = 1,6$ ), что и обеспечивает персистенцию кислых гастроэзофагеальных рефлюксов в постпрандиальный период. Количество рефлюксов, клинические проявления, агрессивность рефлюксата для слизистой оболочки пищевода определяется положением кислотного кармана относительно диафрагмы – чем ближе он к диафрагме, тем выше риск развития кислотного рефлюкса, его частота, время экспозиции кислого содержимого рефлюксата на слизистую оболочку пищевода, то есть клиническая картина заболевания тяжелее.

*Диагностика изжоги беременных* базируется на выявлении жалоб, достаточно разнообразных по описанию. Женщины могут говорить о «несварении», «кислой или горькой отрыжке», которая часто сопровождается изжогой, неопределенном дискомфорте или отрицать наличие изжоги, утверждая, что их беспокоит жгучая боль за грудиной и/или в подложечной области. Вра-

чу необходимо вдумчиво анализировать подобные жалобы, так как их правильная трактовка имеет принципиальное значение.

Интенсивность изжоги варьирует от умеренной до чрезвычайной, иногда она может сопровождаться чувством подкапывания к горлу теплой волны. При выявлении изжоги особое внимание следует уделять условиям возникновения и купирования неприятных ощущений. Наиболее часто изжога наблюдается в пределах первого часа после еды, при этом значение имеют характер и объем пищи, положение туловища.

Причиной изжоги может быть очень горячая или очень холодная, острая либо кислая пища, раздражающая слизистую оболочку пищевода вследствие соответственно температурного фактора, высокой осмотической концентрации или кислотности, например, цитрусовые, пища, приготовленная с использованием томатов, пряности. Изжогой может вызывать большой объем пищи, злоупотребление продуктами, способствующими метеоризму или расслабляющими НПС (перечная мята, сахар, шоколад, алкоголь, кофе, соки, газированные напитки, жиры, репчатый лук и др.).

Изжога усиливается в положении лежа, особенно после обильной еды в дневное время, часто в положении на правом боку. Ночная изжога часто нарушает сон. Изжога может быть связана с наклоном туловища вперед и вниз, выполнением изометрических упражнений и бегом, подъемом тяжестей, иногда с половым актом. Обостряют изжогу курение, такие эмоции, как беспокойство, тревога, применение некоторых лекарственных средств, например, теофиллина, блокаторов кальциевых каналов. Иногда ощущение изжоги сопровождается тягостным чувством тоски, подавленным настроением.

Изжога проходит или ослабевает при изменении положения тела, обычно уменьшается/исчезает, хотя часто кратковременно, после глотка воды или приема антацидов, пищевой соды, молока, щелочной минеральной воды и др. В ответ на избыточное поступление кислого желудочного содержимого в нижний отдел пищевода компенсаторно может увеличиваться секреция слюны. Поэтому у некоторых женщин с выраженной изжогой наблюдается гиперсаливация.

Специфичность изжоги при ГЭРБ составляет 70%. Таким образом, *диагноз с высокой точностью может быть установлен на основании клинической картины* при отсутствии симптомов тревоги, таких, как дисфагия, потеря массы тела, гематемезис и др. В обычных условиях для уточнения характера патологии пищевода пациенту возможно выполнить эндоскопическое и рентгенологическое исследования, суточный рН-мониторинг, пищеводную манометрию, различные провокационные тесты, например тест Бернштейна и др. Однако у беременных прибегать к инструментальным методам необходимо только при наличии строгих показаний, особенно при беременности высокого риска. Это случаи тяжелого течения, резистентные к терапии и/или при подозрении на осложненное течение заболевания, например кровотечением, либо при подозрении на наличие новообразования. В руководстве Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии (American Society for Gastrointestinal Endoscopy – ASGE) по проведению эндоскопии у беременных и кормящих женщин [17] подчеркивается, что безопасным проведение эндоскопических исследований пищеварительного тракта, широко используемых в клинической практике, у беременных изучена недостаточно. Проведение верхней эндоскопии во время беременности сопровождается рядом потенциальных рисков: гиповентиляция и гипотензия плода в результате чрезмерной седации матери во время исследования или вследствие сдавления нижней полой вены маткой, что может привести к уменьшению плацентарного кровотока и гипоксии плода. Кроме того, возможно тератогенное действие медикаментов для седации и провокация преждевременных родов. Поэтому каждая беременная должна быть проинформирована о возможных осложнениях при проведении эндоскопии, а в письменное согласие на проведение эн-

доскопического исследования должны быть включены положения о потенциальном риске для плода и матери.

Основными задачами лечения изжоги беременных являются уменьшение интенсивности и/или частоты гастроэзофагеального рефлюкса, снижение агрессивности рефлюктата, увеличение скорости пищевода клиренса, защита слизистой оболочки пищевода. В целом, лечение представлено двумя направлениями – немедикаментозным и медикаментозным.

Немедикаментозное лечение включает рекомендации по соблюдению женщиной определенного режима питания и образа жизни. Часто соблюдение этих простых приемов значительно снижает симптоматику ГЭРБ, улучшая качество жизни пациенток [18].

В первую очередь необходимо провести коррекцию диеты, объема пищи, характера и время ее приема. Следует избегать продуктов, усиливающих газообразование в кишечнике, а также снижающих тонус НПС. Нужно стремиться ограничить употребление блюд с высоким содержанием жира, таких, как сало, маргарин, сливки, жирная рыба, гусь, утка, свинина, жирная говядина, баранина, а также чеснока, лука, перца, острых соусов и приправ, томатов, томатного сока, кетчупа, мучных изделий (макарон, сдобное печенье и булочки), тортов, пирожных, шоколада, кофе, крепкого чая, алкогольных напитков, газированных напитков, в том числе минеральных вод, цитрусовых, грейпфрутового, ананасового соков, кислых фруктовых соков.

Необходимо убедить женщину, что переедание вредно, а выполнение таких правил, как тщательное пережевывание пищи и прием ее без спешки, благоприятно сказываются на здоровье. Температура пищи не должна быть высокой или низкой, составляя около 37–38°C. При выраженной изжоге рекомендуется дробное питание: прием пищи в течение дня 5–7 раз малыми порциями. Не следует сразу после еды выполнять наклоны вперед или ложиться, желателно не принимать пищу за 2–3 ч до ночного сна. Рекомендуется спать на кровати с приподнятым на 10–15 см изголовьем. При этом следует приподнимать и голову, и плечевой пояс, так как подъем только головы приводит к повышению внутрибрюшного давления и может усугубить рефлюкс. Считается, что оптимальное положение тела во время сна для уменьшения гастроэзофагеального рефлюкса – на левом боку. Следует устранить факторы, дополнительно повышающие внутрибрюшное давление: ношение тесной одежды, тугих поясов, корсетов и т.п., важно следить за регулярным опорожнением кишечника. Благоприятно сказывается на течении ГЭРБ и отказ от курения.

Женщина не должна принимать лекарств, провоцирующих изжогу (антихолинергические, спазмолитики, седативные и транквилизаторы, ингибиторы кальциевых каналов, теофиллин, простагландины, прогестерон, нитраты и др.).

Более тяжелые формы изжоги беременных требуют медикаментозного вмешательства. Для лечения ГЭРБ предусмотрено несколько групп фармакологических препаратов, воздействующих на различные патогенетические механизмы ГЭРБ: антирефлюксные средства (альгинаты/антациды), антисекреторные препараты (блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы – ИПП), лекарственные средства, повышающие тонус НПС (прокинетики, баклофен), вспомогательные средства (препараты, направленные на эрадикацию хеликобактерной инфекции; урсодоксихолевая кислота). В то же время врачу-акушеру приходится думать не только о здоровье матери, но и о здоровье будущего ребенка. Поэтому при появлении каких-либо признаков патологии беременности всегда непросто решиться на применение медикаментозной терапии, оценить ее риск и пользу. К сожалению, до настоящего времени нет результатов контролируемых рандомизированных исследований по лечению ГЭРБ у беременных, поэтому большинство рекомендаций по медикаментозному лечению основаны на данных ретроспективных когортных исследований, сообщениях «случай–контроль». Такая ситу-

ация требует внимательной оценки всех «за» и «против», прежде чем остановить свой выбор на той или иной стратегии лечения.

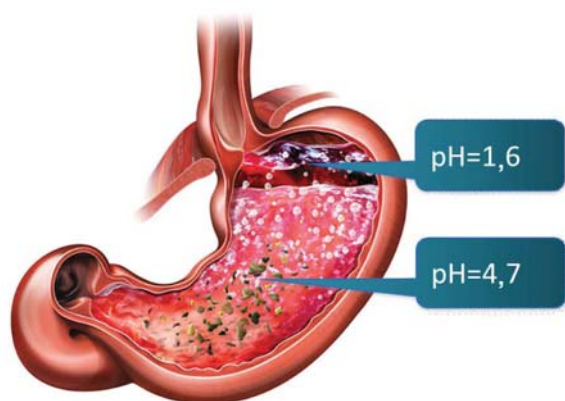
В медикаментозной терапии изжоги беременных предполагается возможность использования препаратов трех основных групп: ИПП, блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина и альгинатов/антацидов.

ИПП и H<sub>2</sub>-блокаторы оказывают влияние на различные структуры париетальных клеток слизистой оболочки желудка, что приводит к эффективному контролю кислотообразования. В то же время, обсуждая целесообразность их назначения, необходимо отметить следующее. Хотя ИПП признаны наиболее эффективными препаратами в лечении ГЭРБ в общей популяции, в 1998 г. были опубликованы результаты применения омепразола, которые показали высокий уровень летальности крысиных эмбрионов у беременных самок. Однако обширная база данных Шведского медицинского регистра новорожденных (Swedish Medical Birth Registry) не зарегистрировала наличие причинно-следственной связи между приемом беременными ИПП и увеличением частоты пороков новорожденных. Сообщения «случай–контроль» демонстрируют безопасность применения лансопразола, рабепразола, пантопразола и эзомепразола во время беременности. Вместе с тем, количество таких исследований ограничено, поэтому в рекомендациях AGA по медикаментозному лечению заболеваний пищеварительного тракта у беременных [6] сделан вывод, что ИПП у беременных могут применяться, если они клинически показаны. При этом подчеркивается, что достоверных данных о применении ИПП у беременных женщин нет, а при их назначении возможны побочные токсичные эффекты. ИПП также входят в схемы антихеликобактерной терапии, проведение которой во время беременности эксперты AGA рекомендуют избегать в связи с высоким риском развития осложнений, обусловленных инфекцией *Helicobacter pylori*, в течение короткого периода гестации и наличием потенциальной тератогенности антибактериальных препаратов, используемых для эрадикации бактерии. Так, препараты, содержащие висмута субсалицилат, входящие в схемы антихеликобактерной терапии, не рекомендуют принимать во время беременности в связи с имеющимися данными о том, что прием салицилатов может приводить к развитию врожденных пороков, раннему закрытию ductus arteriosus, задержке внутриутробного развития [6]. Кроме того, необходимо обратить внимание, что согласно инструкциям, зарегистрированным на территории Украины, назначать омепразол беременным следует при условии, что возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; пантопразол, декслансопразол – только при возникновении острой необходимости; лансопразол, рабепразол не рекомендовано применять во время беременности. В инструкции к оригинальному препарату с действующим веществом эзомепразол указано, что препарат может быть с осторожностью назначен беременным для купирования симптомов кислотозависимых заболеваний.

Для проведения длительной кислотосупрессивной терапии у беременных эксперты AGA предлагают также использовать препараты из группы H<sub>2</sub>-блокаторов (ранитидин, фамотидин) [6]. Такое заключение сделано на основании наблюдательного исследования, проведенного в США, не подтвердившего наличия связи между приемом H<sub>2</sub>-блокаторов во время I триместра беременности и уродствами у новорожденных. Однако в нашей стране в соответствии с зарегистрированными инструкциями применение как ранитидина, так и фамотидина на протяжении всего срока беременности не рекомендуется.

Таким образом, с точки зрения эффективности и безопасности применения при лечении изжоги беременных, на первый план выходят альгинаты и антациды. До недавнего времени врачи-акушеры при изжоге беременных наиболее часто использовали в терапевтических дозах препараты из группы антацидов. Антациды нейтрализуют кислотное содержимое в просвете же-





**Рис. 1. Кислотный карман (J. Fletcher и соавт., 2001)**

лудка, адсорбируют пепсин и желчные кислоты. Клинически действие препаратов проявляется купированием изжоги, исчезновением боли и дискомфорта за грудиной и в верхнем отделе живота. Необходимо, однако, помнить, что антациды, содержащие алюминий, потенциально способны оказывать нейротоксическое действие на плод. Антациды, содержащие магний, нельзя принимать в последние недели беременности из-за токолитических свойств магния. Антациды, содержащие натрия бикарбонат, сопряжены с риском развития метаболического алкалоза в организме матери и/или плода и перегрузкой жидкостью [11]. Кроме того, антациды, снижая кислотность желудка, нарушают физиологию процессов желудочного пищеварения.

В настоящее время в схемах лечения ГЭРБ лучшую альтернативу антацидам представляют альгинаты. Это современные и безопасные препараты на основе альгиновой кислоты, получаемой из морских бурых водорослей (*Laminaria murex*), позволяющие эффективно решать основные проблемы пациентов с ГЭРБ. Нам хотелось бы обратить внимание врачей на ряд уникальных свойств альгинатов, позволивших им добиться признания в лечении ГЭРБ, в том числе изжоги беременных.

В отличие от ИПП и других кислотоснижающих средств, альгинаты обеспечивают физиологическое антирефлюксное действие, обусловленное их физико-химическими качествами. Это действие обусловлено уникальным свойством альгинатов образовывать гелевую структуру и придавать вязкость жидким растворам [19]. Так, сразу после приема внутрь натрия альгинат при контакте с кислым содержимым желудка переходит в гелеобразное состояние. Второй активный ингредиент калия (или натрия) – бикарбонат взаимодействует с соляной кислотой и выделяет углекислый газ, пузырьки которого абсорбируются преципитатом альгинатного геля, превращая его в пену, плавающую на поверхности содержимого желудка, как плот (рафт). Образованный рафт прочный, вязкий, с низкой плотностью, способный удерживаться на поверхности желудочного содержимого. Высокую прочность гелевому слою придают поперечные связи альгината с ионами кальция, образующимися из карбоната кальция (сшивающий агент). Эти свойства обеспечивают рафту устойчивость к восходящему давлению и физически препятствуют обратному забросу содержимого желудка в пищевод (рис. 2).

Рафт остается на поверхности желудочного содержимого до тех пор, пока не будет эвакуирован вместе с ним из желудка. Положительным моментом является то, что гелевый слой не влияет ни на эвакуацию химуса из желудка, ни на pH желудочного содержимого, находящегося под ним, то есть не препятствует нормальным физиологическим процессам в желудке.

Подобно традиционным антацидам, альгинаты не влияют на механизмы выработки соляной кислоты, однако более продолжительно поддерживают интрагастральный pH на значениях, близких к 4, что является неотъемлемым условием до-



**Рис. 2. Механизм действия альгинатов**

стижения клинко-эндоскопической ремиссии ГЭРБ. Относительно влияния на кислотный карман, следует подчеркнуть, что на фоне ИПП его содержимое становится менее кислым, но в связи с тем, что частота и продолжительность рефлюксов не изменяется, симптомы сохраняются за счет слабокислых рефлюксов [20]. Поэтому, на сегодняшний день, новым подходом к лечению ГЭРБ признана терапия, направленная на снижение патогенетической роли кислотного кармана. Доказано, что альгинаты в комбинации с точно рассчитанной дозой антацидов отгесняют кислотный карман дистально от НПС [21], снижая частоту кислотных рефлюксов и облегчая, таким образом, проявления рефлюкса у пациентов с ГЭРБ [20].

Кроме того, альгинаты обнаруживают выраженный регенерационный и цитопротекторный эффект при повреждении тканей. Так, альгинатная масса, попавшая в пищевод при гастроэзофагеальном рефлюксе, вызывает не раздражение его стенок, а лечебное действие за счет pH, близкого к нейтральному значению, и антацидных составляющих.

Еще одно преимущество альгинатов в сравнении с другими кислотоснижающими средствами состоит в том, что они одинаково эффективны в случаях как кислотного, так и щелочного рефлюкса. Альгинаты обладают высокой сорбционной активностью, благодаря чему снижают агрессивные свойства составляющих рефлюксата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизолецитин и др.), препятствуя пептической поражению слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальном рефлюксе.

На фармацевтическом рынке Украины альгинаты представлены препаратами Гавискон и Гавискон Форте (фирма «Рек-китт Бенкисер Хелскер», Великобритания) с активными ингредиентами: натрия альгинатом и калия бикарбонатом – Гавискон Форте, натрия альгинатом, натрия бикарбонатом и кальция карбонатом – Гавискон, которые выпускаются в виде разных лекарственных форм – суспензии, саше и таблеток и имеют официальное показание для лечения изжоги беременных.

Действие альгинатных препаратов начинается уже с первых секунд после приема препарата. Согласно данным проведенных исследований, пациенты отмечают облегчение симптомов ГЭРБ уже через 3,15 мин после приема Гавискона мятной суспензии и через 3,08 мин после приема Гавискона Форте [22]. При этом, в отличие от антацидов, длительность действия альгинатов продолжается до 4 ч [1], так как рафт может оставаться в желудке длительно, создавая условия физиологического покоя для слизистой оболочки пищевода.

В ходе двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования изучалась эффективность Гавискона Форте в купировании симптомов рефлюкс-эзофагита. Исследование проводилось в 13 центрах семейной медицины Великобритании с участием 98 пациентов. Результаты лечения

оценивались по записям дневников пациентов, в которых они два раза в день отмечали частоту и выраженность симптомов. По результатам исследования и пациенты, и врачи отметили достоверное преимущество Гавискона Форте в сравнении с плацебо. Динамику уменьшения выраженности симптомов на 4-й неделе терапии положительно оценили 84% пациентов, тогда как в группе плацебо такую оценку дали только 36% больных ( $p < 0,001$ ). На фоне приема Гавискона Форте наблюдалось большее количество дней, в течение которых симптомы полностью отсутствовали (33%), по сравнению с группой плацебо (14%). В группе Гавискона Форте количество ночей без симптомов ГЭРБ было достоверно больше по сравнению с группой плацебо (67% против 38%,  $p = 0,038$ ) [23].

В ходе открытого многоцентрового исследования изучали эффективность и безопасность использования Гавискона Форте для лечения изжоги во время беременности в клиниках Великобритании и Южной Африки; 150 беременных принимали Гавискон Форте в дозе 5–10 мл по требованию. Большинство женщин (57%) отметили полное купирование симптомов уже через 10 мин после приема препарата. При этом 90% пациенток оценили общую эффективность препарата как «хорошая» и «очень хорошая» (рис. 3) [24].

В исследовании, проведенном во Франции [25], 50 беременных во II и III триместрах беременности с симптомами гастроэзофагеального рефлюкса (изжога, регургитация, диспепсия) принимали суспензию Гавискон на протяжении месяца в дозе 20 мл (2 столовые ложки) 4 раза в день – после еды и на ночь. После 4 нед лечения все женщины отметили улучшение состояния своего здоровья, а именно: снижение частоты, интенсивности и продолжительности симптомов рефлюкса. Лечение было отмечено как «эффективное» в 98% случаев, переносилось хорошо, случаев отказа от лечения не наблюдалось.

К дополнительным преимуществам Гавискона относят его прокинетиическое действие. Альгинаты способствуют восстановлению нормальной перистальтики пищевода, желудка, желчевыводящих путей и кишечника. Вследствие гипотонического воздействия прогестерона на гладкомышечную ткань кишечника у беременных нередко отмечаются запоры. Попадая в кишечник, альгинаты оказывают легкое осмотическое слабительное действие за счет задержки всасывания воды.

Известны пребиотические свойства альгинатов, которые являются питательной средой для кишечной микрофлоры. Установлено, что альгинаты способствуют поддержанию оптимального качественного и количественного состава кишечных микроорганизмов за счет увеличения содержания облигатных (бифидобактерии, лак-

тобациллы) и уменьшения – условно-патогенных и патогенных бактерий, таких, как стафилококки, грибы рода *Candida* и др.

Противоаллергические и иммуномодулирующие свойства Гавискона обусловлены сорбцией иммунных комплексов и иммуноглобулина Е. Кроме того, альгинаты стимулируют секрецию иммуноглобулина А и благотворно влияют на активность макрофагов.

Альгинаты способны сорбировать и элиминировать радионуклиды.

Важно подчеркнуть преимущественно физическую природу действия альгинатов и отсутствие какого-либо иного воздействия на организм человека, в отличие, например, от невсасывающихся антацидов на основе алюминия (повышают уровень алюминия в крови и моче, увеличивают плотность стула, способствуют запорам).

Многочисленные токсикологические исследования, проведенные в мире в 40–70-х годах XX века, подтвердили безопасность использования альгинатов, в частности, альгината натрия. Сообщается о безопасном приеме Гавискона до 6 мес [26]. Не зарегистрировано статистически значимых отличий при применении разных форм препарата (суспензии или таблетки) [27].

Гавискон мятную суспензию назначают перорально по 10–20 мл (2–4 чайные ложки), Гавискон мятные таблетки – по 2–4 таблетки (таблетки необходимо разжевывать), Гавискон Форте мятную суспензию – по 5–10 мл (1–2 чайные ложки) после еды и перед сном. Препарат можно применять как в виде курсовой терапии, так и по требованию. К противопоказаниям относится гиперчувствительность к компонентам препарата. Из особых указаний выделяют соблюдение осторожности у пациентов, находящихся на низкосолевой диете при заболеваниях почек или сердечнососудистой системы.

Таким образом, изжога беременных – состояние, оказывающее значительное влияние на качество жизни беременных, и поэтому нуждается в медицинской коррекции. Оптимальным средством для купирования изжоги во время беременности является безопасный препарат с доказанной эффективностью – альгинат натрия в составе препаратов Гавискон и Гавискон Форте. Альгинаты имеют уникальный терапевтический потенциал: действие в нужном месте (проксимальный отдел желудка) на основе физических принципов без системного эффекта; позитивный результат – быстрое и длительное купирование изжоги; идеально подходит как для терапии «по требованию», так и для курсового лечения; хороший профиль безопасности; защитное действие на слизистую оболочку пищевода и проксимального отдела желудка; улучшение прогноза течения ГЭРБ (при ее наличии).

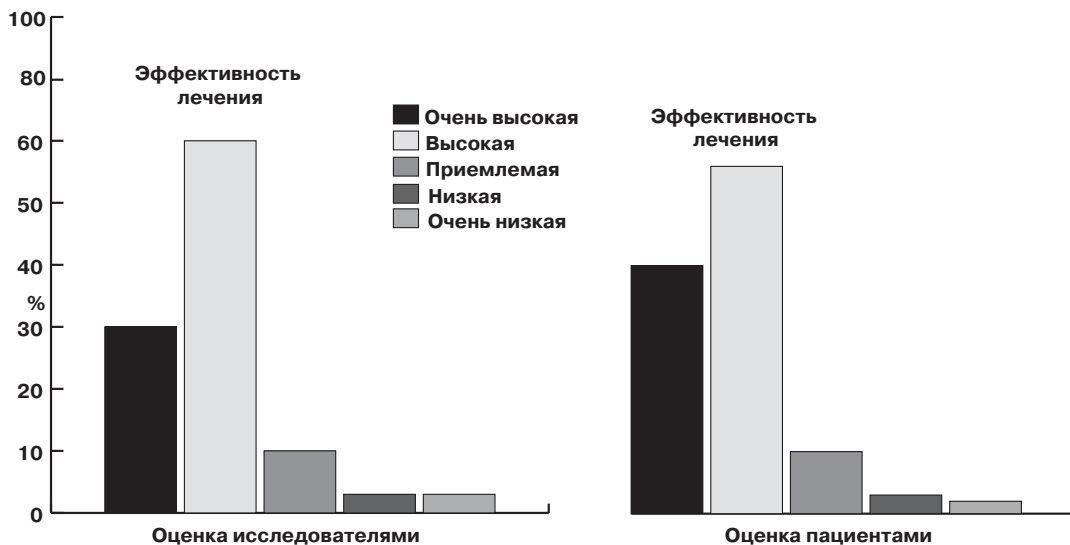


Рис. 3. Оценка эффективности лечения Гависконом изжоги беременных через 4 нед терапии (по S. Lindow и соавт., 2003)

# GAVISCON®



**Гавіскон® – швидке полегшення печії, яке ви відчуваєте!**

- 🔥 Препарат **натурального**<sup>1</sup> походження – на основі водоростей *Laminaria Hyperborea*
- 🔥 Дозволений **протягом усіх триместрів** вагітності<sup>2</sup>
- 🔥 Відчутне **полегшення печії вже з 3-ї хвилини**, що триває до 4-х годин<sup>2,3</sup>
- 🔥 Препарат **не всмоктується**<sup>2</sup>
- 🔥 Унікальний механізм дії, який **не чинить системної дії**<sup>2</sup>



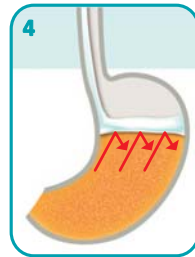
1  
Вміст шлунка закидається у стравохід, викликаючи печію<sup>3</sup>



2  
Гавіскон® огортає стінки стравоходу і знижує відчуття печіння вже через 3 хвилини<sup>4</sup>



3  
Далі він формує еластичний бар'єр на поверхні вмісту шлунка<sup>2...</sup>



4  
...і механічним шляхом запобігає повторним випадкам печії протягом 4-х годин<sup>2</sup>

1. Monika A. Kwiatek, Sabine Roman, et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid®) can eliminate the postprandial "acid pocket" in symptomatic GERD patients. – *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 July; 34(1): 59 – 66.  
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу: Гавіскон® Форте м'ятна суспензія, РП.№UA/6865/01/01. Дата останнього перегляду 04.01.2013. Гавіскон® м'ятна суспензія, РП.№UA/6865/01/02. Дата останнього перегляду 05.10.2012. Гавіскон® м'ятні таблетки, РП.№UA/6865/02/01. Дата останнього перегляду 08.02.2014. 3. Strugala V. Et al. A Randomized, Controlled, Crossover Trial to Investigate Times to Onset of the Perception of Soothing and Cooling by Over-the-Counter Heartburn Treatments. *The Journal of International Medical Research*, 2010;38:449-457. 4. Nagargoje S., Mulgund S. Gastro-esophageal re ux disease (GERD) and raft technology. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, July-August 2013; Vol.1(4): 35-44. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  
У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0 800 505 150.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



**Печія вагітних: причини та можливості покращення якості життя жінок у цей період**  
**М.Б. Щербиніна, Т.В. Луговська, Н.А. Іванченко**

**Heartburn during pregnancy: reasons and opportunities to improve the quality of life of women during this period**  
**M.B. Shcherbinina, T.V. Lugovskaya, N.A. Ivanchenko**

Печія вагітних є серйозною клінічною проблемою, тому що значно погіршує якість життя жінки. На сьогоднішній день загальноприйнятою є гормональна теорія виникнення печії вагітних. Зміна гормонального фону, прогресуюче збільшення внутрішньочеревного тиску і феномен постпрандиальної кислотної кишені збільшують ймовірність закиду шлункового вмісту в стравохід і розвиток печії. Сучасні і безпечні препарати на основі альгінової кислоти забезпечують фізіологічну антирефлюксну дію, відтісняють донизу кислотну кишеню, полегшуючи, таким чином, симптоми рефлюксу у вагітних з печією.

**Ключові слова:** альгірати, ГЕРХ, печія у вагітних, кислотна кишеня.

Heartburn during pregnancy is a serious clinical problem, as it significantly decreases the quality of life of women. Hormonal theory of heartburn during pregnancy is common today. Hormonal changes, a progressive increase in intra-abdominal pressure and the phenomenon of postprandial acid pocket increase the probability of casting of gastric contents into the esophagus and heartburn development. Modern and safer drugs based on alginic acid provide physiological antireflux effect, displace acid pocket down from lower esophageal sphincter. Thereby they facilitate reflux symptoms of pregnant women with heartburn.

**Key words:** alginates, GERD, heartburn in pregnant women, acid pocket.

**Сведения об авторах**

**Щербинина М.Б.** – Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, 49000, г. Днепропетровск, пр. К. Маркса. 35, корпус ДУ № 4; тел./факс: (056) 760-84-38. E-mail: scherbiniina@ua.fm

**Луговская Т.В.** – Центр Планирования семьи Тамары Луговской, 49101, г. Днепропетровск, ул. Свердлова, 6; тел./факс: (056) 740-94-00. E-mail: cps@cps-tl.com

**Іванченко Н.А.** – Центр Планирования семьи Тамары Луговской, 49101, г. Днепропетровск, ул. Свердлова, 6; тел./факс: (056) 740-94-00. E-mail: cps@cps-tl.com

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A., Jacoby H.I. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – V. 14. – P. 669–690.
- Strugala V., Bassin J. et al. Assessment of the Safety and Efficacy of a Raft-Forming Alginate Reflux Suppressant (Liquid Gaviscon) for the Treatment of Heartburn during Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 2012; Article ID 481870, 6 pages, doi:10.5402/2012/481870.
- Malfertheiner S., Malfertheiner M., Kropf S. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy// *BMC Gastroenterol.* – 2012. – № 12. – P. 131 – *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 131. Published online 2012 Sep 24. doi: 10.1186/1471-230X-12-131.
- Revicki D.A., Wood M., Maton P.N. et al. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life // *Am.J. Med.* – 1998. – Vol. 104. – P. 252–258.
- Junghard O., Carlsson R., Lind T. Sufficient control of heartburn in endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease trials // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 1197–1199.
- Kahrilas P.J., Shaheen N.J., Vaezi M.F. et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* – 2008. – 135. – 1383–1391.
- Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Am J Gastroenterol.* – March 2013. – Vol. 108. – P. 308–328.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.
- Fisher R.S., Roberts G.S., Grabowski C.J., Cohen S. Altered lower esophageal sphincter function during early pregnancy // *Gastroenterology.* – 1978. – V. 74, № 6. – P. 1233–1237.
- Van Thiel D.H., Gavaler J.S., Joshi S.N. et al. Heartburn of pregnancy // *Gastroenterology.* – 1977. – V. 72, № 4(Pt. 1). – P. 666–668.
- Madanick R.D., Katz P.O. GERD and Pregnancy // *Practical gastroenterology.* – 2006. – V. 29, № 6. – P. 30–39.
- Richter J.E. Review article: the management of heartburn in pregnancy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – V. 22. – P. 749–757.
- Van Thiel D.H., Gavaler J.S., Stremple J. Lower esophageal sphincter pressure in women using sequential oral contraceptives // *Gastroenterology.* – 1976. – V. 71, № 2. – P. 232–234.
- Fletcher J., Wirz A., Young J. et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal // *Gastroenterology* – 2001. – Vol. 121. – P. 775–783.
- Clarke A.T., Wirz A.A. et al. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket. *Gut* 2008;57:292-297 doi:10.1136/gut.2006.109421.
- Boecxstaens V., Bisschops R. et al. Modulation of the postprandial acid and bile pockets at the gastro-oesophageal junction by drugs that affect gastric motility. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011;33:1370-1377.
- ASGE Guideline: guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women // *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2005. – Vol. 61, № 3. – P. 357–362.
- Katz P.O., Castell D.O. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy // *Gastr. Clin. N. Amer.* – 1998. – V. 27. – P. 153–167.
- Mandel K.G., Daggy B.P., Brodie D.A. et al. Review article alginate raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14. – P. 3–22.
- Rohof W., Bennink R. et al. An Alginate-Antacid Formulation Localizes to the Acid Pocket to Reduce Acid Reflux in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013;11:1585–1591.
- Kwiatk M.A., Roman S. et al. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate the postprandial «acid pocket» in symptomatic GERD patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011; Vol. 34 (1):59–66.
- Strugala V., Dettmar P.W., Sarratt K. et al. A Randomized, controlled, crossover trial to investigate times to onset of the perception of soothing and cooling by over-the-counter heartburn treatments // *J. Int. Med. Res.* – 2010. – Mar–Apr; 38 (2). – P. 449–457.
- Chatfield S. A comparison of the efficacy of the alginate preparation Gaviscon Advance, with placebo in the treatment of gastroesophageal reflux disease // *Curr. Med. Res. Opin.* – 1999. – Vol. 15. – P. 152–159.
- Lindow S.W., Regnell P., Sykes J. et al. An open\_label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy// *Int. J. Clin. Pract.* – 2003. – Vol. 57 (3). – P. 175–179.
- Uzan M., Uzan S. et al. Heartburn and regurgitation in pregnancy. Efficacy and innocuousness of treatment with Gaviscon suspension. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1988 Jul-Sep;83(7–9):569–72.
- Мандел К.Г., Дерги Б.П., Броди Д.А., Джейкоби Г.И. Альгинатсодержащие препараты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Consilium Medicum. Ukraina.* – 2010. – № 2 – С. 4–8.
- Деттмар У., Хэмпсон Ф.Ч., Тойбел Д. и др. Подавление гастроэзофагеального рефлюкса при помощи альгинатов // *РМЖ. Болезни органов пищеварения.* – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 83–86.

Статья поступила в редакцию 19.02.2016

# Плацентарна дисфункція у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину та консервативної міомектомії

**В.І. Гузь**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчити порівняльні аспекти плацентарної дисфункції (ПД) у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину та консервативної міомектомії на підставі оцінювання клініко-лабораторних, гормональних, функціональних і морфологічних особливостей формування та функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

**Матеріали та методи.** Проведене комплексне оцінювання стану фетоплацентарного комплексу у 50 жінок з рубцем на матці після кесарева розтину (1-а група) і у 50 жінок після консервативної міомектомії з приводу лейоміоми матки, виконаної до настання даної вагітності (2-а група). Контрольну групу склали 50 жінок, які народжують уперше, без акушерської і соматичної патології, розроджених через природні пологові шляхи.

**Результати.** Частота повторного абдомінального розродження у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину складає 80,0%, в структурі показань переважають ПД (40,0%), клініко-ехографічні ознаки неспроможності рубця на матці (40,0%) та екстрагенітальна патологія (20,0%). Частота кесарева розтину у жінок з рубцем на матці після консервативної міомектомії складає 40,0%, у структурі показань частіше зустрічаються ПД (50,0%), аномалії пологової діяльності (20,0%), тазове передлежання великого плода (20,0%) та відмова від вагінальних пологів на фоні тривалого безпліддя та використання ДРТ (20,0%). Перинатальні наслідки розродження жінок з рубцем на матці залежать від причин його появи. Для покращення перинатальних наслідків розродження жінок з рубцем на матці слід використовувати індивідуальний підхід з обговоренням можливості розродження жінок через природні пологові шляхи, але тільки у тих випадках, коли це дозволяє стан рубця на матці та функціональний стан фетоплацентарного комплексу.

**Ключові слова:** плацентарна дисфункція, кесарів розтин, консервативна міомектомія.

Проблема плацентарної дисфункції (ПД) є однією з найбільш актуальних у сучасному акушерстві, що пов'язано з негативним її впливом на плід та збільшенням випадків перинатальної смертності [1, 7]. Серед основних причин такої тенденції зазначають наступні: збільшення частоти екстрагенітальної патології, початкових дисгормональних порушень, хронічне інфікування тощо [5].

Особливу групу ризику щодо розвитку ПД складають жінки з рубцем на матці після кесарева розтину і консервативної міомектомії [4, 6]. Останнім часом у структурі показань до операції кесарева розтину питому вагу має рубець на матці, причому акушерські і перинатальні результати розродження цих жінок свідчать про високу частоту різної патології [3]. Крім того, завдяки широкому впровадженню сучасних ендоскопічних технологій збільшується число консерва-

тивної міомектомії у жінок репродуктивного віку, у тому числі і з безпліддям [2].

У той самий час, у вагітних з рубцем на матці після кесарева розтину і консервативної міомектомії спостерігають високий ризик розвитку різних перинатальних ускладнень, а існуючі лікувально-профілактичні заходи не завжди ефективні.

Незважаючи на значне число наукових публікацій з проблеми ПД у жінок з рубцем на матці не можна вважати її повністю вирішеною, особливо в плані ранньої діагностики ПД, а також ефективності застосування лікувально-профілактичних заходів.

Усе наведене вище розкриває актуальність проведення справжнього наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасного акушерства.

**Мета дослідження:** вивчення порівняльних аспектів плацентарної дисфункції у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину та консервативної міомектомії на підставі оцінювання клініко-лабораторних, гормональних, функціональних і морфологічних особливостей формування та функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети і завдань була розроблена програма досліджень, що передбачає проведення клінічного аналізу, комплексу лабораторних та діагностичних методів дослідження та математичний аналіз отриманих даних.

Дослідження були проведені на базі Київського міського пологового будинку № 5. Ми виконали комплексне оцінювання стану фетоплацентарного комплексу у 50 жінок з рубцем на матці після кесарева розтину (1-а група) і у 50 жінок після консервативної міомектомії з приводу лейоміоми матки, виконаної до настання даної вагітності (2-а група). Контрольну групу склали 50 жінок, які народжують уперше, без акушерської і соматичної патології, розроджених через природні пологові шляхи.

На кожному пацієнтку заповнювали розроблену нами карту обстеження, яка дозволяла враховувати дані анамнезу, результати об'єктивного і додаткових методів дослідження, спосіб розродження, наявність і характер ускладнень в пологах та в післяпологовий період.

Були застосовані наступні методи дослідження: загальноклінічні; клініко-лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові); визначення функціонального стану фетоплацентарного комплексу (УЗД, доплерометрія, оцінювання ендокринологічного статусу, вміст плацентарних білків); статистичне оброблення отриманого матеріалу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльний аналіз клініко-анамнестичних даних жінок з рубцем на матці після кесарева розтину та консерва-

тивної міомектомії свідчить про достовірні відмінності за наступними параметрами:

- пацієнтки з консервативною міомектомією є більш старшого віку;
- середня частота вагітностей вища у жінок з рубцем після кесарева розтину, у тому числі за рахунок високого рівня артіфіційних абортів; замірлу вагітність частіше мають жінки після консервативної міомектомії;
- запальні захворювання органів репродуктивної системи і спайковий процес малого таза частіше спостерігали у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину;
- порушення репродуктивної функції найчастіше діагностували у жінок після консервативної міомектомії.

Під час клінічного оцінювання перебігу вагітності у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину у порівнянні з консервативною міомектомією частіше виникає загроза невиношування (22,0% проти 14,0%) та ПД (40,0% проти 18,0%).

Дисгормональні та дисметаболичні порушення починаються у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину з 28-го тижня вагітності та характеризуються достовірним зменшенням ( $p < 0,05$ ) рівня естріюлу (ЕЗ), прогестерону (Пр), плацентарного лактогену (ПЛ), хоріонічного гонадотропіну (ХГ) та специфічного білка плаценти (SP1) при одночасному підвищенні ( $p < 0,05$ ) концентрації кортизолу (К), фетопротеїну ( $\alpha$ -ФП), плацентарного альфа-1-мікроглобуліну (ПАМГ) та альфа-2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ). У жінок з рубцем на матці після консервативної міомектомії тільки напередодні розродження рівень ЕЗ достовірно знижується ( $p < 0,05$ ), а всі інші показники залишаються без достовірних змін ( $p > 0,05$ ).

Дисбаланс системного імунітету та цитокинового статусу спостерігається тільки у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину, починаючи з II триместра вагітності та характеризується достовірним ( $p < 0,05$ ) зниженням вмісту рецепторів лімфоцитів CD3+; CD4+; CD16+; CD20+, лізоциму, ІЛ-4 та ІФН- $\gamma$  при одночасному збільшенні ( $p < 0,05$ ) концентрації рівня CD8+; CD23+; ІЛ-1; ІЛ-2; ІЛ-10 та ФІП- $\alpha$ .

Частота повторного абдомінального розродження у жінок у рубцем на матці після кесарева розтину складає 80,0%, в структурі показань переважають ПД (40,0%); клініко-ехографічні ознаки неспроможності рубця на матці (40,0%) та екстрагенітальна патологія (20,0%). Кількість операцій кесарева розтину у жінок з рубцем на матці після консервативної міомектомії складає 40,0%, в структурі показань частіше зустрічаються ПД (50,0%), аномалії пологової діяльності (20,0%), тазове передлежання великого плода (20,0%) та відмова від вагінальних пологів на фоні тривалого безпліддя та використання ДРТ (20,0%).

Перинатальні наслідки розродження жінок з рубцем на матці залежать від причин його появи. У дітей, народжених жінками після повторного кесарева розтину, вище частота клінічних ознак дистресу плода (16,0% проти 10,0%); морфологічна незрілість (28,0% проти 14,0%); набряклий синдром (22,0% проти 6,0%); вегетативні неврологічні розлади (8,0% проти 4,0%) та постгіпоксична енцефалопатія (24,0% проти 14,0%).

Для практичної охорони здоров'я ми можемо рекомендувати наступні моменти:

- тактика ведення жінок з рубцем на матці залежить від причин його появи;
- у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину необхідна комплексна рання діагностика (з 28-го тижня вагітності) ПД з використанням клініко-функціональних та лабораторних методів дослідження, а також використання медикаментозної корекції відповідно до отриманих результатів додаткових методів дослідження;

– при наявності рубця на матці після консервативної міомектомії комплексне обстеження функціонального стану фетоплацентарного комплексу необхідно проводити безпосередньо перед розродженням, а метод розродження слід визначити з урахуванням отриманих даних;

– при проведенні вагінальних пологів у жінок з рубцем на матці після кесарева розтину та консервативної міомектомії треба враховувати стан рубця на матці та комплексне оцінювання стану плода з використанням його біофізичного профілю;

– розродження жінок з рубцем на матці через природні пологові шляхи дозволяє зменшити рівень ускладнень у матері, а також поліпшити постнатальну адаптацію новонароджених.

## ВИСНОВКИ

Отримані дані свідчать про те, що рубець на матці після консервативної міомектомії є більш сприятливим фактором для функціонального стану фетоплацентарного комплексу, що дозволяє забезпечити високу частоту розродження через природні пологові шляхи в порівнянні з рубцем на матці після кесарева розтину. Для покращення перинатальних наслідків розродження жінок з рубцем на матці слід використовувати індивідуальний підхід з обговоренням можливості розродження жінок через природні пологові шляхи, але тільки у тих випадках, коли це дозволяє стан рубця на матці та функціональний стан фетоплацентарного комплексу.

## Плацентарная дисфункция у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения и консервативной миомэктомии В.И. Гузь

**Цель исследования:** изучить сравнительные аспекты плацентарной дисфункции (ПД) у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения и консервативной миомэктомии на основе оценки клинико-лабораторных, гормональных, функциональных и морфологических особенностей формирования и функционального состояния фетоплацентарного комплекса.

**Материалы и методы.** Проведена комплексная оценка состояния фетоплацентарного комплекса у 50 женщин с рубцом на матке после кесарева сечения (1-я группа) и у 50 женщин после консервативной миомэктомии по поводу миомы матки, выполненной до наступления данной беременности (2-я группа). Контрольную группу составили 50 первородящих без акушерской и соматической патологии, родоразрешенных через естественные родовые пути.

**Результаты.** Частота повторного абдомінального родоразрешения у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения составила 80,0%, а в структуре показаний преобладали плацентарная дисфункция (40,0%), клинико-ехографические признаки несостоятельности рубца на матке (40,0%) и экстрагенитальная патология (20,0%). Уровень кесарева сечения у женщин с рубцом на матке после консервативной миомэктомии составил 40,0%, а в структуре показаний чаще встречались ПД (50,0%), аномалии родовой деятельности (20,0%), тазовое предлежание крупного плода (20,0%) и отказ от влагалищных родов на фоне длительно бесплодия и использования вспомогательных репродуктивных технологий (20,0%). Перинатальные исходы родоразрешения женщин с рубцом на матке зависят от причин возникновения рубца. Для покращення перинатальних наслідків розродження жінок з рубцем на матці слід використовувати індивідуальний підхід з обговоренням можливості розродження жінок через природні пологові шляхи, але тільки у тих випадках, коли це дозволяє стан рубця на матці та функціональний стан фетоплацентарного комплексу.

**Ключевые слова:** плацентарная дисфункция, кесарево сечение, консервативная миомэктомия.



**Placental dysfunction at women with hem on uterus after Cesarean section and conservative myomectomy**  
**V.I. Guz**

**Research objective:** to study comparative aspects of placental dysfunction at women with hem on uterus after Cesarean section and conservative myomectomy on the basis of an estimation of clinical-laboratory, hormonal, functional and morphological features of formation and functional condition fetoplacental complex.

**Material and research methods.** The complex estimation condition of fetoplacental complex at 50 women with hem on uterus after Cesarean section (1 group) and at 50 women after conservative myomectomy, concerning a myoma of the uterus executed before given pregnancy (2 group) is spent. Control group have made 50 first-labours women without obstetrical and somatic pathology, with natural delivery.

**Results of researches.** Frequency repeated abdominal delivery at

women with hem on uterus after Cesarean section has made 80,0%, and in structure of indications prevailed placental dysfunction (40,0%); clinical-ehografical signs of inconsistency of hem on uterus (40,0%) and extragenital pathology (20,0%). Level of cesarean sections at women with hem on uterus after conservative myomectomy has made 40,0%, and in structure of indications met placental dysfunction (50,0%) is more often; anomalies of patrimonial activity (20,0%); pelvic prelying of large fetus (20,0%) and refusal from vaginal labours sorts against long barrenness and use auxiliary reproductive technologies (20,0%). Perinatalnye outcomes of deliveries women with a hem on uterus depend on the reasons of presence of hem. To improve perinatal outcomes delivery of women with uterine scar should use individual approach with a discussion of the possibility of delivery of women through vaginal tract, but only when it allows the state of the uterine scar and functional status placenta .

**Key words:** placental dysfunction, cesarean section, conservative myomectomy.

**Сведения об авторе**

Гузь Владимир Игоревич – Родильный дом № 5, 03118, г. Киев, Краснозвездный проспект, 2

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Венцівський Б.М. Стан імунного та гормонального статусу фетоплацентарного комплексу при недоношуванні вагітності // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 3. – С. 40–43.  
 2. Дубоссарская З.М., Мазорчук Б.Ф. Актуальные проблемы бесплодного брака. – Винница: ВНМУ: 20–23.  
 3. Радзинский В.Е. Плацентарная недостаточность у женщин с рубцом на матке //Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 11–16.  
 4. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фе-

топлацентарная недостаточность / Клинико-диагностические аспекты. – М.: Знание. – С. 126.  
 5. Чайка В.К. Основы репродуктивной медицины: практическое руководство. – Донецк: Альмагедо, 2011. – С. 275–321.  
 6. Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М. Современные аспекты операций кесарева сечения (обзорная информация) – М., 2013. – С. 64.  
 7. Bogatti P. Feto-placentaal haemodynamics in growth retardation: A pulsed Doppler study / Europ. J. Obstet. Gynecol., 2013;31:3:213–219.

Статья поступила в редакцию 08.02.2016

**СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»  
 ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ**

**УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА  
 DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI)  
 СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF**

**CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.**

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

**Адрес для переписки:** ООО «Эксперт ЛТД», а/я 32, г. Киев, 04210, Украина;  
**контактный телефон редакции** +38 044 2302719; +38 044 4637019  
**сайт** www.medexpert.com.ua  
**e-mail:** pediatr@medexpert.com.ua  
**контактное лицо:** Шейко Ирина Александровна

# Діагностичні детермінанти функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із ожирінням і метаболічним синдромом

О.А. Диндар, Т.Р. Никонюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Проведено обстеження 238 вагітних з метою прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом шляхом вивчення факторів ангиогенезу та стану фетоплацентарного комплексу.

**Ключові слова:** вагітність, ожиріння, метаболічний синдром, ангиогенез.

Метаболічний синдром (МС) і ожиріння у жінок репродуктивного віку є істотними чинниками розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Пусковим моментом розвитку патологічних процесів при ожирінні і МС є інсулінорезистентність (ІР) і гіперінсулінемія (ГІ). На сьогодні встановлено, що ІР і ендотеліальна дисфункція – тісно асоційовані стани, що формують порочне коло і призводять до розвитку акушерських і перинатальних ускладнень. Системна запальна реакція, що виникає в організмі на тлі ожиріння і МС, за вагітності підсилюється і трансформується у мультисистемну дисфункцію, яка призводить до розвитку плацентарної недостатності (ПН) [1, 2].

Фетоплацентарний комплекс є провідною ланкою, що визначає перебіг вагітності та стан плода. Частота розвитку ПН при ожирінні коливається від 26% до 86,6%. На сьогоднішній день доведено, що формування адекватного матково-плацентарного кровообігу забезпечується гестаційною перебудовою спіральних артерій, за рахунок заміщення ендотелію ендометріальних і міометральних їхніх відділів клітинами трофобласта так, що спіральні артерії втрачають свій м'язово-еластичний компонент і перетворюються в арктивні дилатовані судини з постійним кровотоком [3].

У результаті неповної інвазії цитотрофобласта в спіральні артерії порушується їхня гестаційна перебудова, що призводить до гіпоперфузії та ішемії плаценти. Унаслідок цього активуються окиснювальні реакції, і в материнський кровообіг потрапляє велика кількість іонізуючих субстанцій плацентарного походження: фрагменти трофобласта, ростові чинники, плацентарні гормони, прозапальні цитокіни [4].

Дані чинники можуть бути першопричиною дисфункції ендотелію в материнському організмі у разі ожиріння і МС. Клінічно ендотеліальна дисфункція на ранніх термінах вагітності може перебігати безсимптомно, проте з 22–24-го тижня зазвичай проявляється першими клінічними симптомами ПН [5].

Великого значення набуває вивчення продукції судинно-ендотеліального фактора росту в зв'язку з його принциповим значенням у розвитку вагітності. В організмі людини домінують формою VEGF є VEGF-A, що експресується переважно активованими ендотеліальними і неендотеліальними клітинами (епітеліальні клітини, моноцити, гладком'язові клітини, макрофаги і трофобласт) [6].

У фізіологічних умовах у міру прогресування вагітності експресія всіх представників сімейства VEGF значно зрос-

тає. Важливим представником даного сімейства є плацентарний фактор росту (P1GF), який за своєю структурою на 50% ідентичний VEGF-A, але має менш виражену митогенну дію на ендотелій. Основним рецептором P1GF є VEGFR-1. Ендотеліальні клітини в стані спокою синтезують мінімальну кількість P1GF. Проте при активації ендотелію його продукція різко зростає, що відіграє важливу роль у процесах VEGF-залежного ангиогенезу. Будучи конкурентом фактора росту судинного ендотелію по відношенню до VEGFR-1, P1GF модулює ангиогенез [7, 8].

Виявлено суттєву різницю в спрямованості дії VEGF і P1GF при регуляції росту судин плаценти: VEGF впливає на ангиогенез із утворенням розгалужених судин (стимуляція рецепторів VEGFR-2 і VEGFR-1), тоді як P1GF бере участь в утворенні судин, що мало розгалужуються (стимуляція VEGFR-1) [9]. З існуючих специфічних інгібіторів ангиогенезу виділяють розчинну форму VEGFR-1 (sFlt-1), яка зв'язує VEGF-A, VEGF-B, P1GF і порушує їхню взаємодію з клітинними рецепторами. Ця форма синтезується активованими ендотеліальними клітинами і моноцитами тільки під час вагітності. Відомо, що sFlt-1 за рахунок зв'язування VEGF-A знижує його біодоступність і інтенсивність процесів ангиогенезу [10, 11].

При розвитку ПН у крові вагітних відзначається зміна концентрації представників сімейства VEGF. За даними низки досліджень, при прогресуванні ПН у жінок із порушенням жирового обміну відзначається швидке збільшення концентрації VEGF у 3 рази, а при розвитку критичних порушень кровообігу – у 3,5 разу. При цьому рівень плацентарного фактора росту знижується на 43% від вихідного [12, 13].

У зв'язку з цим визначення ангиогенних і антиангиогенних чинників, що контролюють розвиток і функціонування нормального матково-плацентарного кровообігу, вивчення механізмів їхніх порушень у жінок із ожирінням і МС має особливе значення для прогнозування розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

**Мета дослідження:** прогнозування перинатальних ускладнень у вагітних із ожирінням і МС шляхом вивчення факторів ангиогенезу та стану фетоплацентарного комплексу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети дослідження було сформовано 5 груп спостереження, в які включено 238 вагітних. У якості критерію включення використовували показник індексу маси тіла (ІМТ).

У 1-у групу увійшли 63 вагітних із МС (згідно з критеріями АТР ІІІ, Ройтберг Г.Є., 2007 р.) і надлишковою масою тіла (ІМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>); 2-а група була сформована з 52 вагітних із МС і I ступенем ожиріння (ІМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>); 3-я група представлена 39 вагітними з МС і II ступенем ожиріння (ІМТ 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>); до 4-ї групи включено 31 вагітну з МС і ожирінням III ступеня (ІМТ

# А К У Ш Е Р С Т В О

Таблиця 1

## Плазменна концентрація судинно-ендотеліальних факторів росту у вагітних груп спостереження, М±m

Показник, нг/мл	Контрольна група, n=53	1-а група, n=63	2-а група, n=52	3-я група, n=39	4-а група, n=31
<i>I триместр вагітності</i>					
VEGF-A	179,9±26,2	176,1±19,2	174,3±13,1	143,6±18,3*, **	139,4±12,1*, **
VEGF-R1 (sFit-1)	1451,23±119,3	1456,14±113,9	1428,36±108,2	1719,11±102,6*, **	1789,13±116,4*, **
PIGF	277,1±19,8	282,9±16,2	269,1±12,7	187,5±16,4*, **	151,3±12,5*, **
<i>II триместр вагітності</i>					
VEGF-A	231,1±22,3	216,3±26,5	212,3±11,9	198,2±16,9*, **	193,7±19,5*, **
VEGF-R1 (sFit-1)	1491,59±184,6	1485,21±99,4	1479,27±181,5	2156,12±209,4*, **	2212,61±189,6*, **
PIGF	649,1±22,7	619,5±24,5	608,6±21,3	358,3±49,2*, **	351,4±23,1*, **
<i>III триместр вагітності</i>					
VEGF-A	293,6±21,1	279,7±17,1	269,9±17,3	126,4±8,7*, **	117,5±10,2*, **
VEGF-R1 (sFit-1)	1496,62±171,6	1499,21±129,1	1503,17±209,5	4538,45±127,3*, **	4952,41±189,6*, **
PIGF	570,2±36,1	541,3±39,7	517,6±22,3	251,1±29,4*, **	239,7±23,9*, **

Примітки: \* – p < 0,05 достовірність показників порівняно з контрольною групою; \*\* – при порівнянні між групами.

Таблиця 2

## Ехографічні показники у вагітних груп спостереження, М±m

Показник	Контрольна група, n=53	1-а група, n=63	2-а група, n=52	3-я група, n=39	4-а група, n=31
<i>28-32 тиж вагітності</i>					
Дозрівання випереджає на 1 позицію термін гестації	-	-	1,9±0,2	5,4±0,5*	10,7±1,1**
Патологія міометрія в зоні плацентажії	-	-	1,9±0,2	2,7±0,2*	10,7±1,1**
Поєднання виснаження або стовщення з випередженням дозрівання	-	-	1,9±0,2	5,4±0,5*	14,3±1,4***
Багатоводдя	-	-	1,9±0,2	5,4±0,5*	14,3±1,4***
Маловоддя	-	-	1,9±0,2	2,7±0,2*	10,7±1,1**
Асиметрична форма ЗРП	-	-	3,9±0,3	10,8±1,1**	21,4±2,2***
Симетрична форма ЗРП	-	-	-	-	3,6±0,3
<i>33-36 тиж вагітності</i>					
Дозрівання випереджає на 1 позицію термін гестації	-	-	3,9±0,3	11,1±1,0*	18,5±1,6**
Патологія міометрія в зоні плацентажії	-	-	3,9±0,3	5,6±0,4*	14,8±1,2**
Поєднання виснаження або стовщення з випередженням дозрівання	-	-	3,9±0,3	11,1±1,0*	18,5±1,6**
Багатоводдя	-	-	3,9±0,3	5,6±0,4*	18,5±1,6**
Маловоддя	-	-	3,9±0,3	8,3±0,8*	14,8±1,3**
Асиметрична форма ЗРП	-	-	9,8±0,8	16,7±1,5*	29,6±3,0**
Симетрична форма ЗРП	-	-	-	2,8±0,3	7,4±0,6
<i>37-40 тиж вагітності</i>					
Дозрівання випереджає на 1 позицію термін гестації	-	-	8,0±0,6	14,3±1,2*	26,9±2,4**
Патологія міометрія в зоні плацентажії	-	-	8,0±0,6	11,4±1,0*	23,1±2,2**
Поєднання виснаження або стовщення з випередженням дозрівання	-	-	8,0±0,6	14,3±1,2*	26,9±2,6**
Багатоводдя	-	-	8,0±0,6	11,4±1,0*	23,1±2,2**
Маловоддя	-	-	4,0±0,4	14,3±1,2**	19,2±1,8**
Асиметрична форма ЗРП	5,7±0,6*	6,3±0,6*	12,0±1,2	22,9±2,6**	42,3±3,6***
Симетрична форма ЗРП	-	-	2,0±0,2	5,7±0,6*	19,2±1,8**

Примітка. Достовірність р відносно 2-ї групи: \* – < 0,05; \*\* – < 0,01; \*\*\* – < 0,001.

40 кг/м<sup>2</sup> і більше). Контрольну групу склали 53 вагітних з нормальними показниками ІМТ (18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), які не мали в анамнезі екстрагенітальної патології.

Дослідження показників ендотеліальної дисфункції проводили тричі протягом вагітності (в 10–12, 20–24,

30–34 тиж). Зразки венозної крові, отримані з кубітальної вени, відстоювали до утворення щільного згустку і центрифугували; об'єм плазми (2 мл) в стерильній пробірці типу «Еппендорф» зберігали за температури 20–25 °С.

Імунохімічне дослідження проводили із застосуванням



Допплерометричні показники у вагітних груп спостереження, М±m

Показник	Контрольна група, n=53	1-а група, n=63	2-а група, n=52	3-я група, n=39	4-а група, n=31
<i>28-32 тиж вагітності</i>					
СДВ КШК АП	3,81±0,22	3,85±0,24	3,92±0,24	3,96±0,31	4,01±0,36
ІР АП	0,73±0,03	0,75±0,02	0,81±0,02	0,79±0,02	0,82±0,03
СДВ КШК СМА	6,61±0,53	6,65±0,52	6,72±0,64	6,75±0,52	6,81±0,49
ІР СМА	0,81±0,05	0,83±0,06	0,92±0,06	0,88±0,05	0,91±0,08
СДВ КШК МА	1,72±0,13	1,75±0,12	1,82±0,12	1,76±0,12	1,84±0,14
ІР МА	0,41±0,02	0,41±0,02	0,42±0,02	0,46±0,04	0,45±0,03
<i>33-36 тиж вагітності</i>					
СДВ КШК АП	3,82±0,21	3,87±0,25	3,93±0,26	3,95±0,28	4,83±0,33*
ІР АП	0,72±0,03	0,71±0,02	0,73±0,04	0,75±0,05	1,21±0,11*
СДВ КШК СМА	6,63±0,52	6,62±0,51	6,58±0,43	6,53±0,41	5,12±0,38*
ІР СМА	0,83±0,05	0,82±0,06	0,79±0,06	0,81±0,05	0,53±0,04*
СДВ КШК МА	1,72±0,11	1,73±0,11	1,74±0,12	1,75±0,13	2,34±0,15*
ІР МА	0,44±0,02	0,45±0,02	0,48±0,03	0,47±0,04	0,61±0,05*
<i>37-40 тиж вагітності</i>					
СДВ КШК АП	3,81±0,24	3,85±0,27	3,93±0,31	4,85±0,31*	6,28±0,35**
ІР АП	0,72±0,03	0,76±0,04	0,81±0,04	1,03±0,05*	1,32±0,08**
СДВ КШК СМА	6,64±0,52	6,41±0,44	6,31±0,41	5,12±0,42*	4,03±0,31**
ІР СМА	0,81±0,05	0,80±0,04	0,79±0,06	0,62±0,05*	0,47±0,03**
СДВ КШК МА	1,72±0,13	1,11±0,14	1,79±0,14	2,12±0,16*	3,21±0,24**
ІР МА	0,42±0,02	0,41±0,04	0,40±0,03	0,69±0,04*	0,79±0,05**

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи: \* – <0,05; \*\* – <0,01.

стандартних наборів реактивів фірми Bender MedSystems GmbH VEGF-R1 людини (BMS268/2), вільного VEGF-A людини (BioLISA BMS277BL) і вільного P1GF людини фірми R&S System (DPG00). Вимірювання оптичної щільності проводили за допомогою плащечного ридера «TECAN» (Австрія) з довжиною хвилі 450 нм. Побудову калібрувального графіка і кінцевий розрахунок концентрації VEGF-A, P1GF і sFlt-I проводили за стандартною для ІФА технологією.

Ехографічні та доплерографічні дослідження виконували на ультразвуковому апараті «Orcheo Life» (Франція). Оцінювання реактивності серцево-судинної системи плода у вагітних груп спостереження здійснювали за допомогою кардіотокографічних досліджень на фетальному моніторі «HEACO» (Велика Британія).

Кількісні дані представлені у вигляді середнього арифметичного і його стандартної похибки (M±m). Статистичне оброблення результатів дослідження проводили із застосуванням пакета програм «Statistica 6,0» (StatSoft Inc., США) з використанням стандартних методів варіаційної статистики і критерію Стьюдента для оцінювання різниці у кількісних ознаках між двома групами при розподілі, близькому до нормального, в інших випадках – непараметричний тест Манна–Уїтні. Різницю вважали статистично значущою при p<0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що при фізіологічному перебігу вагітності відзначається поступове збільшення утворення VEGF-A з 179,9 нг/мл у I триместрі до 293,6 нг/мл у III триместрі та P1GF з 277,1 нг/мл до 570,2 нг/мл відповідно, що зумовлено становленням і активним розвитком плацентарного комплексу. Максимально висо-

кої концентрації P1GF сягає у II триместрі вагітності (649,1 нг/мл) і характеризується поступовим зниженням до III триместру (570,2 нг/мл). Рівень розчинного рецептора до судинно-ендотеліального фактора росту (sFlt-I) протягом усієї вагітності залишається стабільним і характеризується недовірними коливаннями від 1451,23 нг/мл в ранні терміни вагітності до 1496,62 нг/мл наприкінці її (p>0,05) (табл. 1).

Аналізуючи отримані результати, необхідно відзначити, що при порівнянні продукції VEGF-A, sFlt-I і P1GF у вагітних із MC і надлишковою масою тіла (1-а група) та ожирінням I ступеня (2-а група) з контрольною групою не виявлено достовірних відмінностей даних показників, що свідчить про збереження компенсаторно-приспосувальних механізмів і відсутність функціональних змін в ендотелії судин (p>0,05).

У групах вагітних із ожирінням II та III ступеня і MC виявлено зміни в продукції ангіогенних факторів, ступінь проявів яких прогресував у міру збільшення терміну гестації. У групі вагітних із ожирінням III ступеня і MC продукція VEGF-A характеризувалася достовірним зниженням, починаючи з I триместру вагітності (до 139,4 нг/мл) та збільшенням у II триместрі (до 193,7 нг/мл), з вираженим подальшим зниженням у III триместрі (до 117,5 нг/мл).

Показники продукції плацентарного фактора росту в I триместрі у вагітних із ожирінням II та III ступеня і MC знижувались у 1,5 разу, у II триместрі – у 2 рази, у III триместрі – у 2,5 разу відповідно у порівнянні з групою контролю. Продукція розчинного рецептора судинно-ендотеліального фактора росту прогресивно збільшувалася з 1789,13 нг/мл на початку вагітності до 4952,41 нг/мл напередодні пологів. Розчинний рецептор VEGF-A вважається основним регулятором активності циркулювального P1GF за рахунок його зв'язування у сироватці крові. Установлено, що збільшення кількості sFlt-I відповідає зниженню концентрації P1GF у крові.

Параметри КТГ у вагітних груп спостереження, М±m

Показник	Контрольна група, n=53	1-а група, n=63	2-а група, n=52	3-я група, n=39	4-а група, n=31
<i>28-32 тиж вагітності</i>					
Базальна ЧСС, за 1 хв	143,71±2,93	142,66±2,87	142,65±3,13	141,31±3,21	144,73±4,83
Варіабельність ЧСС, за 1 хв	13,71±0,72	13,54±0,83	12,83±0,53	13,42±0,62	13,21±0,58
Число акцелерацій за 1 год	13,12±0,74	13,11±0,91	12,72±0,83	12,83±0,71	12,94±0,68
Амплітуд акцелерацій, уд/хв	23,62±1,12	23,71±1,13	24,13±1,24	24,08±1,08	23,83±1,25
Тривалість акцелерацій, хв	9,81±0,56	9,76±0,63	9,63±0,64	9,73±0,49	9,76±0,53
Число децелерацій за 1 год	-	-	-	-	-
Глибина децелерацій за 1 год	-	-	-	-	-
Тривалість децелерацій, с	-	-	-	-	-
<i>33-36 тиж вагітності</i>					
Базальна ЧСС, за 1 хв	143,72±2,91	144,02±2,98	144,23±3,04	145,08±2,87	146,24±3,52
Варіабельність ЧСС, за 1 хв	13,71±0,72	13,75±0,92	13,4±0,68	13,35±0,54	9,12±0,33*
Число акцелерацій за 1 год	13,11±0,69	13,12±0,87	13,24±0,58	13,31±0,62	13,28±0,47
Амплітуд акцелерацій, уд/хв	23,64±1,12	22,92±1,11	22,89±1,08	23,23±1,16	23,41±1,24
Тривалість акцелерацій, хв	9,82±0,53	9,92±0,51	9,91±0,61	9,73±0,51	9,84±0,62
Число децелерацій за 1 год	-	-	-	-	0,05±0,01*
Глибина децелерацій за 1 год	-	-	-	-	16,12±1,08***
Тривалість децелерацій, с	-	-	-	-	17,03±1,21***
<i>37-40 тижнів вагітності</i>					
Базальна ЧСС, за 1 хв	142,82±2,84	141,74±2,78	143,73±2,61	144,21±2,73	151,81±2,62*
Варіабельність ЧСС, за 1 хв	13,72±0,71	14,02±0,84	14,01±0,83	9,21±0,62*	7,32±0,41**
Число акцелерацій за 1 год	13,12±0,73	12,82±0,84	12,83±0,71	12,42±0,83	12,23±0,88
Амплітуд акцелерацій, уд/хв	23,61±1,21	22,82±2,04	24,23±1,37	22,88±1,42	24,07±1,35
Тривалість акцелерацій, хв	9,87±0,73	9,82±0,84	9,61±0,68	9,59±0,61	7,24±0,41*
Число децелерацій за 1 год	-	-	-	0,05±0,01*	0,10±0,01*
Глибина децелерацій за 1 год	-	-	-	16,21±1,02***	19,34±1,24***
Тривалість децелерацій, с	-	-	-	17,43±1,24***	20,12±1,43***

Примітка. Достовірність р відносно контрольної групи: \* – <0,05; \*\* – <0,01; \*\*\* – <0,001.

Сімейство VEGF відіграє важливу роль у фізіологічному рості плаценти і судинної системи строми ворсин і базальної пластинки, а також регулює інвазію цитотрофобласта, що необхідно для нормальної трансформації спіральних артерій і розвитку повноцінного матково-плацентарного кровообігу. Тому визначення концентрації судинно-ендотеліальних факторів росту в плазмі крові вагітних із МС і ожирінням може бути використано в якості діагностичної детермінанти ПН, а також пов'язаних з цим патологічних станів плода і новонародженого.

Під час оцінювання функціонального стану фетоплацентарного комплексу проводили оцінювання всіх параметрів після 28 тиж вагітності, оскільки до цього терміну достовірні відмінності між контрольною групою і основними групами не були значущими (p>0,05).

При оцінюванні основних ехографічних показників в 28–32 тиж вагітності (табл. 2) не виявлено достовірних відмінностей між контрольною та 1-ю й 2-ю групами спостереження (p>0,05). У порівнянні з цим у 3-й та 4-й групах мали місце достовірні ехографічні зміни, зокрема: порушення об'єму навколоплідних вод у вигляді маловоддя (2,7% та 10,7% відповідно) або багатоводдя (5,4% та 14,3% відповідно), затримки розвитку плода (ЗРП) (10,8% та 21,4% відповідно), особливо асиметричної форми. При цьому ступінь проявів цих порушень у вагітних груп спостереження залежав від величини ІМТ, при зростанні якого мали

місце істотні ехографічні зміни з боку плаценти (35,7%), порушення об'єму навколоплідних вод (25,0%) і ЗРП (25,0%), що характерно для жінок 4-ї групи, і є достовірно вищий у порівнянні з 3-ю групою – 13,5%; 8,1% і 10,8% відповідно.

На наступному етапі досліджень, у 33–36 тиж, загальна частота ехографічних змін плаценти склала у 2-й групі 11,7%; порушень об'єму навколоплідних вод – 7,8% і ЗРП – 9,8%. У 3-й групі рівень цих показників був достовірно вищий – 27,8%; 13,9% і 19,5% відповідно (p<0,05). У вагітних 4-ї групи рівень ехографічних показників складав 51,8%; 33,3% і 37,0% відповідно (p<0,01).

На завершальному етапі досліджень, у 37–40 тиж, слід відзначити збільшення частоти патологічних ехографічних змін, що відображають суттєві порушення стану фетоплацентарного комплексу, особливо у вагітних із МС і ожирінням II–III ступеня (див. табл. 2).

Згідно з проведеними дослідженнями достовірних змін з боку доплерометричних показників у вагітних груп спостереження у термін 28–32 тиж гестації не спостерігалось (p>0,05), на відміну від ехографічних змін у цей термін в 3-й і 4-й основних групах, що свідчить про їхній компенсаторний характер.

Підтвердженням зазначених вище ехографічних показників у 33–36 тиж вагітності є наявність достовірних змін з боку доплерометричних параметрів у пацієнток лише з МС і ожирінням III ступеня (p<0,05).

Досить переконливими є результати проведених доплерографічних досліджень у 37–40 тиж вагітності. За наявності ожиріння II ступеня мало місце достовірне посилення кровотоку в АП і МА при одночасному його уповільненні в СМА ( $p < 0,05$ ). У групі вагітних із ожирінням III ступеня і МС мали місце суттєві патологічні зміни з боку фетоплацентарного кровотоку, але з вищою мірою вираженості ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

При проведенні КТГ-моніторингу у термін 28–32 тиж вагітності не виявлено достовірних відмінностей між параметрами КТГ у вагітних всіх груп спостереження (табл. 4). Достовірні зміни параметрів КТГ встановлені у 33–36 тиж у вагітних із ожирінням III ступеня і МС, зокрема: зниження варіабельності ЧСС при одночасній появі децелерацій з відповідною глибиною і тривалістю ( $p < 0,05$ ).

Найбільш інформативний характер мали параметри КТГ у вагітних із ожирінням II–III ступеня і МС у 37–40 тиж вагітності ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 4).

Таким чином, вважаємо за доцільне проводити лікувально-діагностичні і профілактичні заходи у програмі передгравідарної підготовки, спрямовані на динамічне зниження маси тіла, покращання метаболічних процесів у майбутніх матерів. Проведені комплексні дослідження доводять, що прогноз для вагітних із ожирінням II–III ступеня і МС має несприятливі наслідки щодо розвитку перинатальних ускладнень.

#### Диагностические детерминанты функционального состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с ожирением и метаболическим синдромом

**Е.А. Дындарь, Т.Р. Никонюк**

Проведено обстеження 238 вагітних з метою прогнозування перинатальних ускладнень у жінок з ожирінням і метаболічним синдромом шляхом вивчення факторів ангиогенезу і стану фетоплацентарного комплексу.

**Ключевые слова:** *беременность, ожирение, метаболический синдром, ангиогенез.*

#### ВИСНОВКИ

1. У вагітних із ожирінням II–III ступеня і МС дисфункція ендотелію проявляється зниженням продукції судинного ендотеліального фактора росту в I триместрі на 22,2%, збільшенням у II триместрі на 16,4% та зниженням у III – на 60,0% порівняно з контрольною групою.

2. Для вагітних із ожирінням II–III ступеня і МС характерно зниження продукції плацентарного фактора росту в I триместрі в 1,5 разу, в II триместрі – у 2 рази, а в III – у 2,5 разу порівняно з референтними значеннями.

3. Продукція розчинного рецептора судинно-ендотеліального фактора росту у порівнянні з групою контролю прогресивно зростає протягом вагітності при ожирінні II–III ступеня і МС у I триместрі в 1,2 разу, у II триместрі – в 1,4 разу, у III триместрі – у 3,3 разу, що відображає ступінь вираженості ендотеліальної дисфункції у даного контингенту вагітних.

4. Резюмуючи отримані дані про функціональний стан фетоплацентарного комплексу, було доведено, що наявність ожиріння I ступеня і МС істотно не впливає на функціональний стан фетоплацентарного комплексу. При II ступені ожиріння і МС, особливо наприкінці вагітності та напередодні пологів, ці зміни мають субкомпенсований, а за наявності МС і ожиріння III ступеня – декомпенсований характер.

#### Diagnostic determinants of placenta conditions for pregnant with obesity and metabolic syndrome

**Е.А. Dyndar, T.R. Nykoniuk**

238 pregnant were examined by the factors of angiogenesis and the placenta condition in order to predict perinatal complications of women with obesity and metabolic syndrome.

**Key words:** *pregnancy, obesity, metabolic syndrome, angiogenesis.*

#### Сведения об авторах

**Дындарь Елена Анатольевна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, кафедра акушерства и гинекологии № 3, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33. E-mail: dyndar@ukr.net

**Никонюк Татьяна Робертовна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, кафедра акушерства и гинекологии № 3, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Кузин А.И. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты / А.И. Кузин, Ю.А. Ленгин. – Челябинск: Издательство «ЗАО «Челябинская межрайонная типография», 2011. – 120 с.
- Задонченко В.С. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы / В.С. Задонченко, Т.В. Адашева, О.Ю. Демичева, О.Н. Порывкина // Consilium Medicum, 2009. – 7 (9): 725–33.
- Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В. Оценка степени тяжести плацентарной недостаточности у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 38–43.

- Филиппов О.С., Казанцева А.А. Прогностическая значимость различных методов диагностики фетоплацентарной недостаточности // Проблемы репродукции. – 2003. – № 3. – С. 44–49.
- Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод. – М., 2005. – 230 с.
- Tischer E; Mitchell R; Hartman T. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. The Journal of Biological Chemistry 266 (18): 11947–54., 2011.
- Muller Y.A; Li B; Christinger H.W; Wells J.A. Vascular endothelial growth

- factor: crystal structure and functional mapping of the kinase domain receptor binding site. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 94 (14): 7192–7, 2012.
- Andraweera P.H.; Dekker G.A.; Roberts C.T. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. Human Reproduction Update 18 (4): 436–457, 2012.
- Ferrara N, Gerber H.P. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. Acta Haematol. 106 (4): 148–56, 2012.
- Eremina V, Quaggin S.E. The role of VEGF-A in glomerular development and

- function. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 13 (1): 9–15, 2014.
- Ribatti D. The crucial role of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in angiogenesis: a historical review. Br. J. Haematol. 128 (3): 303–9, 2012.
- Tong J.P, Yao Y.F. Contribution of VEGF and PEDF to choroidal angiogenesis: a need for balanced expressions. Clin. Biochem. 39 (3): 267–74, 2014.
- Matsumoto T, Mugishima H. Signal transduction via vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and their roles in atherogenesis. J. Atheroscler. Thromb. 13 (3): 130–5, 2011.

Статья поступила в редакцию 22.02.2016



# Особливості перебігу вагітності і пологів у першороділей різних вікових груп

**В.В. Маркевич**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення перебігу вагітності у першороділей різних вікових груп.

**Матеріали та методи.** Проведений ретроспективний і проспективний аналіз перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у 100 жінок віком понад 35 років (1-а група) і 100 дівчат-підлітків до 18 років (2-а група). Як група порівняння були вибрані 100 історій пологів жінок у віці 20–25 років (3-я група).

При аналізі перебігу вагітності визначали частоту ускладнень вагітності з урахуванням результатів інструментальних і лабораторних методів дослідження з використанням ультразвукової діагностики і доплерометрії.

**Результати.** Результати проведених досліджень свідчать, що вагітність і пологи у першороділей до 18 років і старших 35 у сучасних умовах належать до чинників високого ризику щодо розвитку акушерської патології. Високий відсоток загрози переривання вагітності, особливо виникнення загрози переривання в ранні терміни вагітності, анемії, диктує необхідність проводити своєчасно і в повному об'ємі профілактичні, діагностичні і лікувальні заходи, спрямовані на пролонгацію вагітності, профілактику анемії, важких форм преєклампсії і плацентарної дисфункції. Жінки до 18 років і понад 35 потребують індивідуального підходу відносно вибору методу розродження з урахуванням усіх чинників ризику. У той самий час, висока частота кесаревих розтинів не дозволила зменшити частоту ускладнень пологів, раннього післяпологового періоду, перинатальної патології і ранньої неонатальної смертності.

**Заключення.** Отримані результати є науковим обґрунтуванням необхідності вдосконалення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у першороділей різних вікових груп для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

**Ключові слова:** першороділля різного віку, вагітність, пологи.

Найбільш сприятливим для народження дітей є вік жінок з 18 до 35 років. Періодом «фізіологічної незрілості» вважається вік молодше 18 років, коли лише формуються основи способу життя, стиль поведінки, що надалі визначатиме фізичне і психічне здоров'я. Іншим, не зовсім сприятливим, періодом для народження дитини є вік після 35 років, коли у більшості жінок відбувається згасання репродуктивної функції. Виявлення особливостей розвитку вагітності, перебіг пологів і післяпологового періоду у першороділей у даних групах, що надалі позначаються як «критичні вікові періоди», представляє значний інтерес для практичної медицини [1–7].

Раніше не проводили досліджень, що визначають достовірну кореляцію між віком першороділля, ступенем перинатального ризику і частотою перинатальної захворюваності, отже, відсутні чіткі межі віку, при яких вагітну достовірно можна відносити до групи високого ризику.

Незважаючи на величезний інтерес до перебігу

вагітності і пологів, а також перинатальні результати у першороділей до 18 і понад 35 років, проблема далека від розуміння і розв'язання.

**Мета дослідження:** вивчення перебігу вагітності і пологів у першороділей різних вікових груп.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Був проведений ретроспективний і проспективний аналіз перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у 100 жінок віком понад 35 років (1-а група) і 100 дівчат-підлітків до 18 років (2-а група), що завершили вагітність пологамі. Групу порівняння сформували за випадковим відбором історій пологів у 100 жінок у віці 20–25 років (3-а група).

На кожну пацієнтку заповнювали спеціально розроблену карту, в якій відзначали дані про вік, професійні шкідливості, соціальний і сімейний стан матері, вік і здоров'я батька дитини, екстрагенітальну патологію, дані про характер менструальної і дітородної функцій, порядковий номер вагітності, результати клінічних обстежень, антропометричні характеристики жінок, індекс маси тіла, розміри таза. Під час аналізу перебігу вагітності визначали частоту ускладнень вагітності з урахуванням результатів інструментальних і лабораторних методів обстеження; під час оцінювання стану і розвитку плода використовували дані УЗД, доплерометрії.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного клінічного аналізу свідчать, що група жінок старше 35 років мала вкрай несприятливий акушерсько-гінекологічний анамнез в порівнянні з групою жінок віком 20–25 років, що не могло не вплинути на перебіг вагітності і майбутніх пологів. Особливо обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез мали першороділля старше 35 років за рахунок вищої частоти безпліддя, міоми матки і дисфункціональних порушень менструально-оваріального циклу. Ці чинники, мабуть, багато в чому визначили настання і виношування вагітності в більш пізньому віці. На підставі викладеного вище можна дійти висновку, що медико-соціальний портрет вагітних у віці 35 років і старше характеризується переважанням жінок, що мають обтяжений соматичний і акушерсько-гінекологічний анамнез, вищу освіту, працюють і матеріально забезпечені. При формуванні тактики ведення цих жінок необхідно враховувати особливості соматичного і акушерсько-гінекологічного анамнезу, які можуть впливати на перебіг вагітності і її результат.

Результати проведених досліджень свідчать, що найчастішим ускладненням під час вагітності у підлітків була загроза її переривання – 49,0% (у 3-й групі – 23,0%;  $p < 0,05$ ), у тому числі протягом усієї вагітності – 8,0% (у 3-й групі – 1,0%;  $p < 0,05$ ), у I триместрі – 39,0% (у 3-й групі – 11,0%;  $p < 0,05$ ). Другим за частотою ускладненням була преєклампсія – 46,0% (у 3-й групі – 28,0%;  $p < 0,05$ ). За тяжкістю

пreeклампися розподілилася таким чином: легкого ступеня – 34,0% (у 3-й групі – 18,0%;  $p < 0,05$ ), середнього – 10,0% (у 3-й групі – 3,0%;  $p < 0,05$ ), важкого – 2,0% (у 3-й групі – 1,0%;  $p < 0,05$ ). Наголошується достовірно вища частота анемії вагітних – 41,0% (у 3-й групі – 12,0%;  $p < 0,05$ ), у тому числі середнього і важкого ступеня – 9,0% (у 3-й групі – 1,0%;  $p < 0,05$ ). Передчасні пологи мали місце у 19,0% у 2-й групі (у 3-й групі – 4,0%;  $p < 0,05$ ). Гестаційний пієлонефрит у 2-й групі – в 14,0% (у 3-й групі – 2,0%;  $p < 0,05$ ), дисбіоз піхви під час вагітності у 2-й групі – 9,0% (у 3-й групі – 2,0%;  $p < 0,05$ ), багатоводдя в 2-й групі – 11,0% (у 3-й групі – 6,0%;  $p < 0,05$ ).

Високий відсоток екстрагенітальної і гінекологічної патології у жінок 35 років і старше призводив до значного підвищення частоти ускладнень під час вагітності як для матері, так і для плода, і збільшення ризику перинатальної і материнської захворюваності.

Найчастішим ускладненням під час вагітності у жінок старше 35 років була пreeклампися – 57,0% (у 3-й групі – в 28,0%;  $p < 0,05$ ), причому у 1-й групі пreeклампися середнього і важкого ступеня мала місце достовірно частіше: у 9,0% жінок 1-ї групи – пreeклампися важкого ступеня (у 3-й групі – в 1,0%;  $p < 0,05$ ). Пreeклампися середнього і важкого ступеня у 1-й групі найчастіше перебігала на фоні соматичної патології: гіпертонічної хвороби, хронічного пієлонефриту, ожиріння, нейроциркуляторної дистонії.

Друга за частотою у жінок 1-ї групи – загроза переривання вагітності – 48,0% (у 3-й групі – у 23,0%;  $p > 0,05$ ), яка у I триместрі спостерігалася в 25,0% (у 3-й групі – у 17,0%;  $p < 0,05$ ). Тазове передлежання плода було у 6,0% жінок віком понад 35 років і частота достовірно не відрізнялася від 3-ї групи (4,0%); поперечне і косе положення плода – в 1,0%; передлежання і низьке розташування плаценти – у 3,0% (у 3-й групі – у 2,0%;  $p > 0,05$ ).

Перебіг вагітності ускладнився плацентарною дисфункцією у 30,0% 2-ї групи і у 76,0% першороділей віком понад 35 років, що достовірно вище за показники 3-ї групи (12,0%). Як методи діагностики використовували ультразвукове дослідження (УЗД) тричі за вагітність і кардіотокографічне дослідження стану плода. Усім вагітним проводили УЗД у встановлені терміни вагітності, за показаннями. Кардіотокографічне дослідження стану плода під час вагітності проведено у 66,0% жінок 3-ї групи, 63,0% – 2-ї групи і всім першороділям віком старше 35 років. Інтранатальну кардіотокографію використовували в 100% випадків.

За даними УЗД зміни в плаценті (кальциноз, збільшення розміру міжворсинчастих просторів) відзначені у 10,0% підлітків і у 70,0% жінок старшого репродуктивного віку. Під час доплерометрії виявлено зниження показників матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку ІА ступеня у 7,0% підлітків і у 50,0% жінок 1-ї групи, ІБ ступеня – у 3,0% «юних першороділей» і в 20,0% «вікових», ІІА ступеня – лише у 6,0% жінок старше 35 років.

За результатами кардіотокографічного дослідження ознаки порушення стану плода відзначені в 10,0% 2-ї групи і у 76,0% першороділей 1-ї групи.

Як свідчать отримані результати, частота кесарева розтину у жінок-підлітків склала 12,0% (у 3-й групі – 9,0%;  $p > 0,05$ ) і достовірно не відрізнялася. Прооперовано в екстреному порядку 4,0% жінок-підлітків (у 3-й групі – 2,0%;  $p > 0,05$ ). У той самий час, більшість жінок старше 35 років були розроджені оперативним шляхом – 72,0%. Частота застосування акушерських щипців склала всього 1,0%. Частота кесарева розтину у першороділей старше 35 років була в 7 разів вище в порівнянні з 20–25-річними.

У структурі показань до операції кесарева розтину у

першороділей старше за 35 років переважали екстрагенітальні захворювання – 42,0%; безпліддя – 19,0%; пreeклампися – 34,0%. З числа запланованих операцій кесарева розтину в екстреному порядку було виконано всього 2,0% унаслідок передчасного розриву плодових оболонок. У екстреному порядку у першороділей старше 35 років виконано 6,0% операцій кесарева розтину за такими показаннями: аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній терапії, дистрес плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти і важка форма пreeкламписі.

Загальна тривалість пологів у підлітків 8 год 40 хв  $\pm$  32 хв у першороділей старше 35 років була достовірно більше в порівнянні з 3-ю групою – 10 год 07 хв  $\pm$  24 хв (у 3-й групі – 8 год 40 хв  $\pm$  14 хв;  $p < 0,05$ ), що пов'язане з високою частотою аномалій пологової діяльності в цій групі (39,0%).

Серед аномалій пологової діяльності у підлітків (24,0%) основну частину склала первинна слабкість пологової діяльності – 11,0% (у 3-й групі – 2,0%;  $p < 0,05$ ); слабкість потуг – 7,0% (у 3-й групі – 1,0%;  $p < 0,05$ ), дискоординувана пологова діяльність – 6,0% (у 3-й групі – 4,0%;  $p > 0,05$ ). У породілей старше 35 років первинна слабкість пологової діяльності склала 12,0% (у 3-й групі – 2,0%;  $p > 0,05$ ), вторинна – 19,0% (у 3-й групі – 2,0%;  $p < 0,05$ ); дискоординувана пологова діяльність мала місце в 13,0% (у 3-й групі – в 4,0%;  $p < 0,05$ ); слабкість потуг – у 7,0% (у 3-й групі – в 1,0%;  $p < 0,05$ ).

У першороділей старше 35 років не спостерігали жодного випадку клінічно вузького тазу. Це пов'язано, мабуть, з плановим оперативним розродженням жінок цієї групи, що скомпromетовані стосовно даного ускладнення пологів.

У пологах і ранній післяпологовий період часто доводилося застосовувати такі операції і заходи: амніотомію – в 10,0% (у 3-й групі – в 8,0%;  $p < 0,05$  і в 2-й – в 16,0%;  $p < 0,05$ ); епізіо- і перинеотомію – в 20,0% (у 3-й групі – в 22,0%;  $p > 0,05$  і в 2-й – 26,0%;  $p < 0,05$ ); ручне відділення плаценти і відділення посліду – в 4,0% (у 3-й групі – в 7,0%;  $p > 0,05$  і в 2-й – в 9,0%;  $p < 0,05$ ); ручне обстеження стінок післяпологової матки – в 5,0% (у 2-й і 3-й групах – по 9,0%;  $p < 0,05$ ); ушивання травм м'яких тканин пологових шляхів – в 9,0% (у 3-й групі – в 14,0%;  $p < 0,05$  і в 2-й групі – в 13,0%;  $p < 0,05$ ).

Причинами кровотеч у третій період пологів у жінок старше 35 років виявилися: дефект плаценти – 1,0%; щільне прикріплення плаценти – 1,0% і гіпотонія матки – 1,0%.

Частота ендометриту у жінок старше 35 років склала 2,0%; лохіо- і гематометрії – 1,0%; субінволюції матки – 4,0%.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, вагітність і пологи у першороділей до 18 і старше 35 років в сучасних умовах належать до чинників високого ризику щодо виникнення акушерської патології. Високий відсоток загрози переривання вагітності, особливо виникнення загрози переривання в ранні терміни вагітності, анемії, диктує необхідність проводити своєчасно і в повному обсязі профілактичні, діагностичні і лікувальні заходи, спрямовані на пролонгацію вагітності, профілактику анемії, важких форм пreeкламписі і плацентарної дисфункції. Жінки до 18 і старше 35 років потребують індивідуального підходу відносно вибору методу розродження з урахуванням всіх чинників ризику. У той самий час, висока частота кесаревих розтинів не дозволила зменшити частоту ускладнень пологів, раннього післяпологового періоду, перинатальної патології і ранньої неонатальної смертності.

## Особенности течения беременности и родов у первородящих различных возрастных групп В.В. Маркевич

**Цель исследования:** изучение течения беременности у первородящих различных возрастных групп.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный и проспективный анализ течения беременности, родов и послеродового периода у 100 женщин старше 35 лет (1-я группа) и 100 девушек-подростков до 18 лет (2-я группа). В качестве группы сравнения были выбраны 100 историй родов женщин в возрасте 20–25 лет (3-я группа).

При анализе течения беременности определяли частоту осложнений беременности с учетом результатов инструментальных и лабораторных методов исследования с использованием ультразвуковой диагностики и доплерометрии.

**Результаты.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что беременность и роды у первородящих до 18 и старше 35 лет в современных условиях относятся к факторам высокого риска по развитию акушерской патологии. Высокий процент угрозы прерывания беременности, особенно возникновение угрозы прерывания в ранние сроки беременности, анемии, диктует необходимость проводить своевременно и в полном объеме профилактические, диагностические и лечебные мероприятия, направленные на пролонгирование беременности, профилактику анемии, тяжелых форм преэклампсии и плацентарной дисфункции. Женщины до 18 лет и старше 35 нуждаются в индивидуальном подходе относительно выбора метода родоразрешения с учетом всех факторов риска. В то же время, высокая частота кесаревых сечений не позволила снизить частоту осложнений родов, раннего послеродового периода, перинатальной патологии и ранней неонатальной смертности.

**Заключение.** Полученные результаты являются научным обоснованием необходимости усовершенствования диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у первородящих различных возрастных групп для снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений.

**Ключевые слова:** первородящие различного возраста, беременность, роды.

## Features of a current of pregnancy and labours at firstlabours woman of various age groups V.V. Markevich

**Research objective:** studying of a current of pregnancy at firstlabours woman various age groups.

**Material and research.** It is spent retrospective and prospective the analysis a current of pregnancy, sorts and the postnatal period at 100 women is more senior 35 years (1 group) and 100 girls-teenagers till 18 years (2 group). As comparison group 100 stories of labours at women at the age of 20–25 years (3 group) have been chosen.

At analysis of pregnancy currents defined frequency of complications of pregnancy taking into account results of tool and laboratory methods of research with use ultrasonic diagnostic and dopplerometria.

**Results.** Results of the spent researches testify that pregnancy and childbirth at firstlabours woman 18 and is more senior 35 years in modern conditions concerns factors of high risk on occurrence obstetrical pathologies. The high percent of threat of interruption of pregnancy, especially occurrence of threat of interruption in early terms of pregnancy, an anaemia, dictates necessity to spend in due time and in full the preventive, diagnostic and medical actions directed on prolongation of pregnancy, preventive maintenance of an anaemia, heavy forms preeclampsia and placentary dysfunction. Women to 18 also are more senior 35 years need an individual approach concerning a method choice delivery taking into account all risk factors. At the same time, high frequency cesarean sections has not allowed to reduce frequency of complications of sorts, the early postnatal period, perinatal pathology and early neonatal death rate.

**The conclusion.** The received results являются a scientific substantiation of necessity of improvement of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions at firstlabours woman of various age groups for frequency decrease obstetrical and perinatal complications.

**Key words:** firstlabours woman of various age, geatation, labours.

### Сведения об авторе

Маркевич Валентина Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойко В.І., Болотна М.А. 2013. Плацентарна дисфункція у юних первородящих у порівняльному аспекті // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: 22:5:1:58–63.
2. Бойко В.І., Болотна М.А. 2015. Діагностика та профілактика плацентарної дисфункції у юних жінок, які народжують вперше // Здоров'я жінчини: 8:110–112.
3. Болотна М.А. 2014. Перинатальна патологія у жінок, які народжують вперше до 18 років // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика:23:6:1:14–17.
4. Болотна М.А. 2014. Вагітні до 18 років – як група ризику акушерської та

- перинатальної патології // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: 23:6:2:20–23.
5. Хаша І.І., Трещак І.І. 2008. Особливості гормонального статусу в період гестації первородящих старше 30 лет // Збірник наукових праць «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної

- генетики». Київ–Луганськ:5:119–121.
6. Яковлева Е.Б. 2011. Частота і структура перинатальної смертності у різних вікових групах жінок, які народжують вперше // Одеський медичний журнал:3:97–103.
  7. Яковлева Э.Б. 2014. Юный возраст матери и состояние здоровья ребенка // Педиатрия:3:62–65.

Статья поступила в редакцию 18.01.2016



# Недостаточность лютеиновой фазы: лабораторные аспекты диагностики

**Мнение Практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproduction Medicine)**

**О.В. Рыкова**

Медицинская лаборатория «Синэво», г. Киев

В статье освещены вопросы возможностей лабораторной диагностики недостаточности лютеиновой фазы в соответствии с документом Американского общества репродуктивной медицины «Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion», Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (Fertil Steril 2015;103: e27-e32. 2015 by American Society for Reproductive Medicine).

**Ключевые слова:** недостаточность лютеиновой фазы, прогестерон, бесплодие, невынашивание беременности.

Роли недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) как причины бесплодия написано и сказано очень много. Одним из основных методов диагностики данной причины репродуктивных нарушений является лабораторная диагностика. Определяя уровни прогестерона, мы ожидаем его низкие уровни. Однако насколько однократная оценка уровня прогестерона во 2-й фазе цикла соответствует реальности гормонального фона женщины и дает основания для постановки диагноза? На какой день определять данный гормон наиболее оптимально? Какие другие тесты позволяют установить данный диагноз? В приказе МЗ Украины от 03.11.2008 г. № 624 относительно данной клинической проблемы предложены следующие рекомендации.

Диагностика недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла:

- определение соотношения уровня прогестерона в 1-й и 2-й фазе менструального цикла (менее чем в 10 раз);
- определение реологических свойств цервикальной слизи (неадекватно высокий цервикальный индекс по шкале Marici);
- определение динамики синдрома «зрачка» (закрытие канала шейки матки после 21-го дня цикла);
- гиполутеиновый тип мазка по данным гормональной кольпоцитологии – сохраняется высокий кариопикнотический индекс при снижении эозинофильного индекса;
- определение разницы базальной температуры (разница между наименьшим значением в 1-й фазе и наибольшим во 2-й фазе должна составлять более 0,4 °С);
- двукратное гистологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия на 22–24-й день цикла (трехдневное отставание эндометрия от фазы цикла).

Таким образом, в арсенале практического врача есть несколько лабораторных тестов, позволяющих поставить диагноз: определение уровня прогестерона в крови, кольпоцитологическое исследование и гистологическое исследование биопсийного материала. В 2015 году Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины опубликовал свое мнение относительно клинической значимости, принципов диагностики и лечения НЛФ «Клиническая значимость недостаточности лютеиновой фазы: мнение комитета» [1]. Этот документ заменил предыдущий, действующий с 2012 года [2]. Какова позиция специалистов данного общества относительно диагностики и лечения?

НЛФ на сегодняшний день описана как у здоровых женщин с нормальным менструальным циклом, так и в ассоциации с другими заболеваниями. И хотя факт ключевой роли

прогестерона в процессах имплантации и эмбрионального развития несомненен, специалисты Американского общества репродуктивной медицины отмечают, что доказательной базы НЛФ как одной из причин невынашивания беременности и бесплодия на сегодняшний день нет.

Нормальное развитие и прогрессирование беременности требует продукции прогестерона желтым телом после овуляции и на протяжении I триместра, пока не установится нормальное функционирование плаценты. Понимая важность овариальной продукции прогестерона в процессах имплантации и развития беременности, следует ожидать, что недостаточная продукция прогестерона играет ключевую роль в причинах невынашивания и бесплодия. Однако как показали исследования, не менее важной для имплантации является ранняя адекватная продукция хорионического гонадотропина (ХГЧ).

Термин НЛФ введен для описания состояний, при которых уровень эндогенного прогестерона не обеспечивает функциональную секреторную активность эндометрия, что приводит к нарушению процессов имплантации и развития эмбриона. Первое описание было сделано в 1949 г., однако до сегодняшнего дня сохраняется полемика о клинической значимости НЛФ. Частично это обусловлено сложностями диагностики данного состояния, а именно отсутствием достоверного диагностического маркера. НЛФ сейчас рассматривают как состояние, связанное с бесплодием, прерыванием беременности в I триместре, короткими циклами, предменструальными изменениями, анорексией, голоданием, физическими нагрузками, стрессом, ожирением, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), эндометриозом, возрастом, неадекватным лечением врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) по 21-гидроксилазе, патологией щитовидной железы и гиперпролактинемией, стимуляцией яичников, индукцией овуляции с или без гонадотропин-рилизинг агонистов, использованием методов ВРТ.

НЛФ может встречаться в послеродовой период, при значительном снижении веса, чрезмерных физических нагрузках и в случайных циклах женщин с нормальным менструальным циклом. Несмотря на то что данное состояние часто ассоциируется с бесплодием, нет установленного факта, что персистенция НЛФ приводит к бесплодию. Более того, как отмечается в документе, для клинической реализации НЛФ необходима персистенция данных изменений в гормональном фоне в большинстве менструальных циклов.

## Клинические состояния, которые потенциально могут нарушать функциональную активность лютеиновой фазы

«Короткая лютеиновая фаза» первично была описана как интервал  $\leq 8$  дней от пика лютеинизирующего гормона (ЛГ). Она ассоциируется с низкими уровнями фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), нарушениями выброса ФСГ и ЛГ или соотношения ФСГ/ЛГ. Именно эти нарушения в фолликулярной фазе приводят к снижению уровня эстрогена и прогестерона в лютеиновую фазу. Однако, учитывая, что короткая лютеиновая фаза может встречаться у мо-

лодых здоровых девушек с регулярным менструальным циклом, клинические последствия короткой лютеиновой фазы остаются до конца неясными – как отмечается в документе.

Нарушения секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), ФСГ и пульсирующего характера выброса ЛГ при гипоталамической аменорее может привести к нарушению секреции эстрогенов и прогестерона в лютеиновую фазу. Снижение пульсирующей секреции ЛГ, приводящее к нарушению секреции прогестерона может также определить проблемы в циклах индукции овуляции у женщин с гипоталамической аменореей.

Нарушения секреции тиреоидных гормонов и пролактина нарушают секрецию ГнРГ и могут привести к нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси: повышенная секреция тиреоидного рилизинг-гормона при гипотиреозе может привести к гиперпролактинемии, стимулируя синтез и секрецию пролактина лактотрофами. Гиперпролактинемия может, в свою очередь, ингибировать секрецию ГнРГ непосредственно путем воздействия на пролактиновые рецепторы или косвенно за счет увеличения уровней гипоталамического допамина и опиоидных пептидов.

К другим состояниям, которые связаны с нарушением лютеинового уровня прогестерона, относятся трансплантация почки, повышенные уровни бета-эндорфина и период лактации. Поскольку условия, которые изменяют нормальную секрецию гонадотропина, приводят к нарушению развития фолликулов и, в конечном счете, функционирования желтого тела, а полученные изменения в секреции половых стероидов в лютеиновую фазу (как уровни, так и продолжительности) могут нарушить процессы нормального развития эндометрия. Предположительно, проводя коррекцию этих изменений, мы будем восстанавливать нормальную секрецию эстрогенов и прогестерона в лютеиновую фазу.

Ожирение связано со снижением фертильности и увеличением количества прервавшихся беременностей, особенно это отмечается при морбидном ожирении. Было проведено определение секреции ЛГ и уровней метаболитов прогестерона в моче у женщин с ожирением и с нормальной массой тела. Как и в случаях женщин с анорексией, у женщин с ожирением отмечается изменение характера секреции ЛГ (снижение амплитуды выброса гормона) и снижение секреции в лютеиновой фазе одного из основных метаболитов прогестерона – прегнандиола глюкоронида. Однако на сегодняшний день клиническая значимость данных гормональных изменений в снижении фертильности остается до конца неизвестной.

Возраст яичников (овариальный резерв) также связан с гормональными нарушениями в лютеиновой фазе и в исследованиях было показано, что с возрастом происходит снижение секреции прогестерона и эстрадиола в лютеиновой стадии. Однако в документе отмечается, что значимость этого фактора в снижении уровня наступления беременности и увеличении уровня потерь остается до конца неясным.

Использование циклов экстракорпоральных методов оплодотворения могут приводить к нарушениям лютеиновой фазы. В циклах с использованием агонистов или антагонистов ГнРГ наблюдается дефицит продукции гормонов в лютеиновую фазу. При использовании агонистов ГнРГ это обусловлено пролонгированной супрессией секреции ЛГ (то есть супрессия может наблюдаться до 3 нед после прекращения приема). При использовании антагонистов ГнРГ также выявляется значительное снижение уровня наступления беременности. И хотя происходит быстрое восстановление уровня секреции ЛГ после прекращения поступления антагонистов, мы можем наблюдать негативное влияние на лютеиновую фазу. Одной из гипотез данного влияния является предположение о супрессии продукции ЛГ под воздействием высокого уровня гонадотропинов в фазу стимуляции. В результате происходит неадекватная стимуляция желтого тела лю-

теинизирующим гормоном и нарушение синтеза прогестерона с преждевременным лютеолизом.

### Какие диагностические критерии для постановки диагноза НЛФ?

Диагностические тесты, предлагаемые для постановки диагноза НЛФ, базируются на следующих физиологических особенностях:

- длительность нормальной лютеиновой фазы 12–14 дней;
- пиковый уровень прогестерона при отсутствии оплодотворения яйцеклетки происходит на 6–8-й день после овуляции;
- секреция прогестерона происходит в пульсирующем режиме;
- изменения эндометрия являются результатом воздействия эстрогенов в фолликулярную фазу и эстрогена и прогестерона в лютеиновую;
- в случаях оплодотворения секреция прогестерона происходит в желтом теле и зависит от уровня секреции ХГЧ;
- недостаточный уровень ХГЧ приводит к недостаточной стимуляции секреции прогестерона желтым телом и низким уровням данного гормона.

Различные методы сейчас рассматриваются для диагностики НЛФ, большинство из них – это лабораторная диагностика:

- определение базальной температуры;
- определение уровня ЛГ в моче;
- уровень прогестерона в крови;
- биопсия эндометрия с патогистологическим исследованием.

Определение базальной температуры предлагается специалистами Американского общества репродуктивной медицины рассматривать сегодня больше как исторический критерий, учитывая все сложности точности оценки и удобства для пациента.

В отношении определения уровня ЛГ в моче: выявление пика секреции (овуляции) с последующим определением длительности лютеиновой фазы. При длительности лютеиновой фазы 11–13 дней подтверждается нормальный менструальный цикл, 8 дней и менее – подтверждение короткой лютеиновой фазы. Однако как отмечается в документе, короткая лютеиновая фаза может наблюдаться и у здоровых женщин.

### Уровень прогестерона в крови

Одним из самых распространенных методов, используемых для постановки диагноза НЛФ, является определение прогестерона в крови. Однако необходимо учитывать, что секреция прогестерона происходит в импульсном режиме, отражая секрецию ЛГ, и в течение 90 мин может быть 8-кратное изменение его уровня. Кроме того, уровень синтеза прогестерона может значительно колебаться в различных менструальных циклах. Это определяет все сложности интерпретации однократного определения уровня прогестерона в крови для постановки диагноза НЛФ.

Другим немаловажным фактором является определение дня исследования данного гормона. При отсутствии беременности пик уровня отмечается на 6–8-й день после овуляции. Именно это определяет необходимость строгого определения дня овуляции и оценка уровня ЛГ в моче может быть рекомендована, однако результаты исследований показывают возможные ложноположительные результаты данного теста овуляции, что требует учета при интерпретации результатов.

Если говорить об уровне прогестерона для диагностики НЛФ, то в документе отмечается, что на сегодняшний день нет стандартизации уровня прогестерона для определения фертильности женщины (нет минимально необходимого уровня), поэтому определение случайного уровня прогестерона не может быть использовано для диагностики адекватности лютеиновой фазы. Кроме того, в секреции прогестерона при наступлении овуляции важную роль играет адекватная секреция ХГЧ, который обеспечивает необходимый для

нормального прогрессирования беременности уровень его синтеза желтым телом. В документе указывается, что низкие уровни прогестерона на момент установления беременности не могут быть использованы как показание к назначению экзогенного прогестерона, учитывая все перечисленные выше особенности лабораторной оценки данного гормона.

### Биопсия эндометрия

Выявление нарушений созревания эндометрия сегодня традиционно рассматривается как один из «золотых стандартов» диагностики НЛФ. Теоретически нарушение нормального синтеза гормонов в лютеиновой фазе должно приводить к нарушению процессов имплантации и раннего развития беременности. При исследовании материала эндометрия ориентируются на микроскопические признаки изменений эндометрия, характерных для лютеиновой фазы. Однако проспективные рандомизированные клинические исследования показали, что данное исследование имеет ограничения в определении недостаточности лютеиновой фазы. В двух рандомизированных исследованиях эндометрия у здоровых, регулярно менструирующих женщин с нормальной фертильностью, нарушения в эндометрии отмечались в 25% циклов, и варибельность этих изменений от цикла к циклу была высокой [3, 4]. Целый ряд других исследований также показал ограничения данного метода в диагностике НЛФ [5]. Были предложены дополнительные биохимические, морфологические и молекулярные маркеры функционирования эндометрия. Однако на сегодняшний день нет достоверных маркеров восприимчивости эндометрия, которые позволяют провести дифференциальную диагностику между женщинами с нормальной фертильностью и с недостаточностью лютеиновой фазы.

### Что делать в случаях, если невозможно провести диагностику НЛФ, какое лечение более предпочтительно?

В первую очередь необходимо исключить возможные причины недостаточности лютеиновой фазы – провести диагностику возможного наличия у женщины нарушений

### Недостатність лютеїнової фази: лабораторні аспекти діагностики. Точка зору Практичного комітету Американського товариства репродуктивної медицини О.В. Рыкова

У статті висвітлено питання можливостей лабораторної діагностики недостатності лютеїнової фази відповідно до документа Американського товариства репродуктивної медицини «Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion», Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (Fertil Steril 2015;103: e27-e32. 2015 by American Society for Reproductive Medicine).

**Ключові слова:** недостатність лютеїнової фази, прогестерон, безпліддя, невиношування вагітності.

в центральном звене регуляции (гипоталамо-гипофизарное звено), заболеваний щитовидной железы, гиперпролактинемии. После исключения данных эндокринных причин можно рассматривать эмпирическое лечение, которое будет способствовать улучшению процессов имплантации, повышению восприимчивости эндометрия, поддерживать развитие беременности на ранних этапах. Данные диагностические задачи могут быть решены путем назначения прогестерона, прогестерона вместе с эстрогенами, введением ХГЧ в лютеиновой фазе, индукцией овуляции в цикле стимуляции с кломифеном или гонадотропинами.

### ВЫВОДЫ

Нарушения лютеиновой фазы могут наблюдаться при некоторых заболеваниях (гиперпролактинемии, патологии щитовидной железы) и могут быть причиной невынашивания беременности и бесплодия. Сегодня рассматривается целый ряд методов диагностики данного состояния: определение базальной температуры, длительности лютеиновой фазы (определение пика уровня ЛГ с последующей оценкой длительности 2-й фазы), уровня прогестерона в крови и патогистологическое исследование биопсийного материала эндометрия. Каждый из методов имеет свои возможности и ограничения в диагностике НЛФ, которые необходимо учитывать практическому врачу при интерпретации полученных результатов. В первую очередь, это относится к одному из наиболее распространенных маркеров диагностики – определению уровня прогестерона в крови. Важно помнить при направлении на данное исследование и последующей интерпретации высокую варибельность определяемого уровня прогестерона (8-кратное колебание уровня в течение 90 мин), отсутствие мировой стандартизации в отношении минимально необходимого для обеспечения фертильности уровня, возможность колебаний уровня гормона в разных циклах и строгое определение дня для исследования – это 6–8-й день после овуляции.

### Insufficient luteal phase: laboratory diagnostic aspects. Opinion of Practice committee of the American society for reproductive medicine O.V. Rykova

The article highlights the issues of laboratory diagnosis of luteal phase deficiency opportunities in accordance with the document of the American society for reproductive medicine «Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion», Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (Fertil Steril 2015;103: e27-e32. 2015 by American Society for Reproductive Medicine).

**Key words:** lack of the luteal phase, progesterone, infertility, miscarriage.

### Сведения об авторе

Рыкова Ольга Васильевна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03142, г. Киев, пр. Акад. Палладина, 46/2. E-mail: o.rykova@synevo.com.ua

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. Fertil Steril 103 (2015): 27–32.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. Fertil Steril 98 (2012): 1112–7.
3. Murray M.J., Meyer W.R., Zaino R.J. et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. Fertil Steril 81 (2004): 1333–43.

4. Myers E.R., Silva S., Barnhart K., Groben P.A. et al. NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. Interobserver and intraobserver variability in the histological dating of the endometrium in fertile and infertile women. Fertil Steril 82 (2004): 1278–82.
5. Coutifaris C., Myers E.R., Guzick D.S. et al. NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. Fertil Steril 82 (2004): 1264–72.

Статья поступила в редакцию 24.03.2016

**Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво**





**СІНЕВО**  
медична лабораторія

# СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр  
досліджень  
на кращому  
світовому  
обладнанні



Міжнародний контроль  
якості досліджень  
і довіра понад 20 тисяч  
лікарів в Україні



**20000**  
ЛІКАРІВ



72 медичні  
лабораторії  
у 16 країнах Європи



Інформаційна підтримка  
та зручні онлайн сервіси  
для лікарів і пацієнтів

0 800 50 70 30 безкоштовно зі стаціонарних телефонів по території України

044 20 500 20

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

 [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)

# Особливості аеробної та анаеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія

І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька, Т.О. Лисяна, Н.Є. Горбань, І.Г. Пономарьова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення особливостей структури мікроекології статевих шляхів у пацієнток з гіперпроліферативними захворюваннями матки та ендометрія з метою підвищення ефективності їхнього лікування.

**Матеріали та методи.** Було проведено вивчення структури мікробного складу статевих шляхів у 121 пацієнтки репродуктивного віку з наявністю гіперпроліферативної патології жіночих статевих органів. Усі обстежені були розподілені на дві групи: I групу склали 45 жінок з проліферативною патологією ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки, II групу – 76 пацієнток, які мали локальну проліферативну патологію ендометрія. Жінки обох досліджуваних груп мали супутню патологію – запальні захворювання статевих органів в анамнезі. У якості контролю були використані дані результатів бактеріологічного обстеження 30 здорових жінок репродуктивного віку.

**Результати.** Бактеріологічне обстеження пацієнток з гіперпроліферативними захворюваннями матки та ендометрія дозволило виявити дестабілізацію екосистеми у більшій частині обстежених. Виявлені дисбіотичні зміни проявлялись формуванням бактеріально-грибкових асоціацій, до складу яких зі значною частотою входять інфекційні агенти «нового покоління» і хламідії.

**Заключення.** У цілому можна стверджувати, що гіперпроліферативні процеси в матці та ендометрії виникають на тлі патологічного мікробіоценозу, який у більшості пацієнток проявляється у вигляді неспецифічного вагініту та вагінозу.

**Ключові слова:** гіперпроліферативні захворювання ендометрія та матки, мікробіоценоз, бактеріологічне обстеження, аеробна та анаеробна мікрофлора.

Згідно з найбільш поширеним поглядом основною причиною розвитку проліферативної патології ендометрія є гіперестрогенія, недостатність лютеїнової фази менструального циклу і відповідно прогестеронова недостатність. Установлена комбінована взаємодія між прогестероном та естрогенами, яка супроводжується стимуляцією проліферативного потенціалу клітинних елементів [1–3].

Клінічні спостереження дозволили встановити значну частоту поєднання лейоміому з проліферативними утвореннями слизової оболонки порожнини матки, такими, як ендометріальні поліпи та початкові стадії внутрішнього ендометріозу. Наукові дослідження підтверджують роль дисбалансу естрогенових рецепторів у формуванні поліпів [4]. Крім гормонів у патогенезі поліпів беруть участь інші біологічно активні речовини, такі, як поліпептидні фактори росту та цитокіни [5].

Дані досліджень свідчать, що гормональні зміни впливають на стан епітелію слизової оболонки та на склад мікрофлори статевих органів. Так, зниження рівня естрогенів супроводжується зниженням насичення епітелію піхви глікогеном, який є необхідним для росту основних представників захисної мікрофлори. В умовах зміненого гормонального го-

меостазу знижується загальний рівень лактобацил та збільшується контамінація статевих шляхів (СШ) потенційно-патогенною транзитною мікрофлорою. У результаті дисбалансу між представниками захисної та умовно-патогенної флори у жінок з міомою реєструються запальні захворювання органів репродуктивної системи, які проявляються у вигляді ізольованих та поєднаних форм та мають тенденцію до частого загострення [6–8].

Існує інформація, що в патогенезі запальних захворювань, крім прямої дії окремих збудників на клітини організму, суттєве значення має їхня токсична активність. Вірулентність мікробної флори, що спричинює поширеність інфекції, пов'язана з бактеріальними екзо- та ендотоксинами, які спричиняють лізис еритроцитів та лейкоцитів, а також призводять до протеолізу клітин. Ендотоксин, який виділяють кишкові бактерії, порушує мікроциркуляцію та систему згортання крові [9, 10].

Потенційними збудниками запальних процесів статевих органів можуть бути різноманітні мікроорганізми, які є представниками резидентної вагінальної мікрофлори та у високих концентраціях або в асоціаціях з іншими мікроорганізмами можуть бути причиною висхідної інфекції СШ. Змішані інфекції становлять значну частину всіх випадків інфекційних захворювань статевого тракту, причому відзначається сполучення трьох і більше збудників. Сучасні дані свідчать про збільшення частоти виявлення мікробних асоціацій у пацієнтів за умов зниження імунологічної реактивності організму [11–13].

Запальні захворювання СШ найчастіше пов'язані з активізацією грампозитивної кокової флори, яка здатна адаптуватися до несприятливих умов зовнішнього середовища, антисептиків, антибіотиків. Домінують позиції займають стафілококи, які мають багато факторів агресії і власного захисту. Золотистий стафілокок синтезує летальний токсин, дермонекротоксин, лейкоцидин, гемолізін та ентеротоксин. До факторів патогенності стафілококів належить їхня здатність продукувати плазмокоагулазу, лецитіназу, викликати гемоліз еритроцитів [14, 15].

Серед ентеробактерій як чинників інфекційних ускладнень провідна роль належить ешерихіям, клебсіелам. Клебсіела має капсульний термостабільний антиген, який гальмує фагоцитоз, руйнує комплемент, що призводить до послаблення захисної спроможності організму [16, 17].

Разом з бактеріями у формуванні запальних процесів геніталій беруть участь гриби роду *Candida*. Розвиток кандидозу зумовлюють гормональні порушення, вірусне інфікування, імунодефіцити, зміни обміну речовин. Відомо, що гриби роду *Candida* виробляють гліотоксин, який пригнічує функціональну активність та життєздатність лейкоцитів [18].

Патогенні властивості грибів також пов'язані з їхньою здатністю виробляти аспартатпротеїнази, гідролази та продукувати фактори агресії (ендотоксин, глікопротеїди, фер-

менти). У патогенних штамів виявлена здатність виробляти протеолітичні та ліполітичні ферменти, що спричинюють значні патологічні зміни в тканинах [19–21].

У структурі гінекологічної патології значну питому вагу має бактеріальний вагіноз, спричинений *Gargnerella vaginalis*, що зумовлено особливостями життєдіяльності *Gargnerella vaginalis* – утворенням органічних кислот шляхом ферментації із глікогену епітелію піхви, які не є агресивними до макроорганізму і у фізіологічних концентраціях не становлять загрози для тканин. Усі ці фактори свідчать про те, що *Gargnerella vaginalis* є представником нормальної мікрофлори. Однак при зростанні титрів *Gargnerella vaginalis* на тлі пригнічення її головних антагоністів – лактобактерій набуває патогенних властивостей, які проявляються у продукуванні деякими штамми ферменту спалідази, активної до глобулярних глікопротеїдів слизової оболонки піхви [19].

Уреаплазми, продукуючи ендо- та екзонуклеази, впливають на нуклеїновий обмін інфікованих клітин. Установлено, що *U.urealyticum* має високу протеазну активність, яка спрямована на IgA людини, в результаті чого імуноглобуліни втрачають здатність зв'язувати антигени уреаплазм і запобігати розвитку інфекції [22, 23].

Особлива увага на сьогоднішній день приділяється хламідіям як найбільш частим збудникам запальних захворювань статевих органів, які здатні уражати циліндричний епітелій каналу шийки матки, сечівника, ендометрія, маткових труб та яєчників і, як наслідок, призводити до функціональних порушень репродуктивної системи. Запальний процес у разі персистенції хламідійного агента веде до виникнення злукової хвороби та рубцевих змін тканин [24].

Важливе значення у збереженні нормального біоценозу у піхві належить лактобактеріям, які виробляють перекис водню. Так,  $H_2O_2$ -продукувальні лактобактерії у здорових людей виділяються у 80% випадків, і їхня концентрація досягає  $10^6$ – $10^9$  КУО/мл. Власне, саме  $H_2O_2$ -продукувальні лактобактерії при взаємодії з пероксидазою зі цервікального слизу і галолідами сполуками відповідають за пригнічення розмноження багатьох видів бактерій.

Таким чином, зниження рівня контамінації СШ захисною мікрофлорою призводить до формування інфекційної патології, що супроводжується зміною складу домінуючих бактеріальних асоціацій на фоні змішаного характеру запального процесу [25, 26], що негативно впливає на репродуктивне здоров'я.

**Мета дослідження:** вивчення особливості структури мікроекології статевих шляхів у пацієнок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання поставленої мети було обстежено 121 пацієнтку репродуктивного віку із наявністю гіперпроліферативної патології жіночих статевих органів. Хворі були розподілені на дві групи: I групу склали 45 жінок з проліферативною патологією ендометрія у поєднанні з лейоміомою матки, II група була представлена 76 пацієнтками, які мали локальну проліферативну патологію ендометрія. Усі жінки обох досліджуваних груп мали супутню патологію – запальні захворювання статевих органів в анамнезі (хронічний сальпінгіт). У якості контролю були використані дані результатів бактеріологічного обстеження 30 здорових жінок репродуктивного віку.

Для інтегрального оцінювання мікробіоценозу піхви використовували класифікацію Є.Ф. Кіри, яка включала мікробіологічну інтерпретацію піхового мазка (метод бактеріоскопії).

Вивчення мікробіоценозу СШ у пацієнок усіх груп також включало визначення видового та кількісного складу мікрофлори згідно з чинними наказами МОЗ України.

Проведення мікробіологічних аналізів та облік результатів здійснювали згідно з Наказом № 535 МОЗ СРСР від 1985 р. та Наказом № 234 МОЗ України від 10.05.2007 року.

Для визначення ступеня мікробного обміненія піхви здійснювали посіви виділень методом секторного посіву на щільні поживні середовища: кров'яний агар, жовточно-сольовий агар, середовища Ендо, Сабуро, середовище АГВ, середовище MRS для лактобацил.

Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до «Визначника бактерій Берджі». Ідентифікацію виявлених мікроорганізмів проводили на автоматичному мікробіологічному аналізаторі BD BBL Crystal (США).

Визначення кількості молочнокислих бактерій проводили через 24–48 год інкубації при температурі  $37 \pm 1$  °С. У мазках, які фарбували за Грамом, лактобацили мали вигляд грам-позитивних паличок.

Для визначення гемолітичної активності бактерій використовували агар з 5% вмістом еритроцитів барана.

Для визначення ентеробактерій після інкубації посівів протягом доби у термостаті при температурі 37 °С з поверхні селективних середовищ для виділення ентеробактерій відбирали характерні за тинкторіальними властивостями колонії.

Для ідентифікації дріжджеподібних грибів застосовували середовище Сабуро. Чашки з посівами інкубували у термостаті при температурі  $37 \pm 1$  °С протягом трьох днів, потім характерні за морфологією колонії – щільні, непрозорі, молочного кольору мікроскопіювали у 40% розчині їдкого натру. Анаеробну мікрофлору вивчали шляхом інкубації посівів в анаеробних умовах в анаеростаті та ідентифікували за допомогою наборів Mikro La Test «Anaerostest 23» фірми Erba Lachema (Чехія). Гарднерельоз діагностували методом бактеріоскопії шляхом фарбування мазків по Романовському з подальшим підрахуванням «ключових» клітин, виконання амінового тесту, визначення рН.

Діагностику хламідіозу, уреаплазмозу та мікоплазмозу здійснювали люмінесцентним методом за допомогою наборів «Хламіді-Скан», «Уреа-Скан» та «Міко-Скан» (Москва).

Статистичне оброблення отриманих результатів досліджень проводили за допомогою стандартних комп'ютерних пакетів «Аналіз даних» Microsoft Excel для Windows 2007. Обчислено значення середнього арифметичного – величина (M), середня похибка середньої величини (m), рівень вірогідності розбіжностей (p). Оцінювання достовірності отриманих даних проводили загальноприйнятим методом за допомогою критерію Стьюдента. Достовірність вважали встановленою, якщо її вірогідність дорівнювала не менше 95 % ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення видового складу та кількісних показників мікрофлори СШ мікробіологічним методом в обстежених груп жінок свідчить про негативні зміни стану мікроекології статевих органів (таблиця).

Так, у хворих з поєднаною проліферативною патологією ендометрія та матки (I група) серед виділеної мікрофлори з найбільшою частотою реєстрували різні види стафілококів. Досить високою була частота висівання представників кокової мікрофлори, що мала патогенні властивості: *S.haemolyticus* виявлений у 7 (15,5%), *S.aureus* – у 8 (17,8%), *S.epidermidis* (гем.) – у 9 (20%) обстежених. До складу представників кокової мікрофлори, виділеної зі СШ, також входили гемолітичні форми стрептококів.

Значну частку в складі бактеріального спектра піхової мікрофлори займали ентеробактерії, які в нормі є представниками мікрофлори кишечника – їхня поява у висівах зі СШ може свідчити про бактеріальну транслокацію кишкового вмісту в інші біотопи організму. Це явище, як правило,



Показники мікроекології СШ жінок з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія та матки і здорових жінок

Мікроорганізми	I група, n = 45		II група, n = 76		Контрольна група, n = 30	
	Абс. число, %	Ig КУО/мл	Абс. число, %	Ig КУО/мл	Абс. число, %	Ig КУО/мл
S. epidermidis	10 (22,2)	5,8±0,06*	15 (19,7)	4,6±0,04**	5 (16,6)	3,6±0,04
S. epidermidis (гем.)	9 (20,0)	5,0±0,02*	11 (14,5)	4,8±0,06**	2 (6,6)	2,3±0,02
S. aureus	8 (17,8)	4,8±0,08*	12 (15,7)	4,2±0,08**	1 (3,3)	2,8±0,06
S. haemolyticus	7 (15,5)	4,2±0,04	10 (13,2)	3,8±0,02	-	-
S. viridans	6 (13,3)	4,4±0,03*	9 (11,8)	4,0±0,06	3 (10,0)	3,2±0,08
S. faecalis	11 (24,4)	4,6±0,04*	14 (18,4)	4,4±0,02	4 (13,3)	3,6±0,03
S. agalactiae	5 (11,1)	4,0±0,02*	8 (10,5)	3,6±0,04	2 (6,6)	3,0±0,04
E. coli	10 (22,2)	5,2±0,08*	13 (17,1)	4,6±0,06**	3 (10,0)	3,1±0,06
E. coli (гем.)	7 (15,5)	4,8±0,04	9 (11,8)	4,4±0,04	-	-
Klebsiella spp.	8 (17,8)	4,2±0,06*	11 (14,5)	4,0±0,02	1 (3,3)	3,1±0,03
Enterobacter spp.	6 (13,3)	4,0±0,02	8 (10,5)	3,8±0,06	2 (6,6)	3,2±0,02
Corynebacterium	9 (20,0)	3,8±0,04	14 (18,4)	3,2±0,08	4 (13,3)	3,0±0,04
Гриби роду Candida	12 (26,7)	5,0±0,03*	15 (19,7)	4,4±0,06**	3 (10,0)	3,4±0,03
Lactobacillus spp.	26 (57,8)	2,6±0,02*	52 (68,4)	3,2±0,04**	30 (100,0)	5,2±0,07
Gardnerella	19 (42,2)		26 (34,2)		3 (10,0)	
Ureaplasma urealyticum	15 (33,3)		21 (27,6)		5 (16,6)	
Mycoplasma hominis	12 (26,7)		19 (25,0)		4 (13,3)	
Chl trachomatis	13 (28,9)		18 (23,7)		2 (6,6)	

Примітки: \* – різниця показників статистично вірогідна у жінок I групи та у здорових жінок (p<0,05);

\*\* – різниця показників статистично вірогідна у жінок II групи та у здорових жінок (p<0,05).

спостерігається при виражених формах дисбіозу. Найчастіше серед ентеробактерій висівали E.coli – у 10 (22,2%), E.coli (гем.) – у 7 (15,5%) пацієнток та Klebsiella spp. виявлена у 8 (17,8%) жінок. Також було зареєстровано підвищення частоти та кількісних показників висіву ентерокока (S.faecalis висіяний у 11 (24,4%) хворих та гриби роду Candida – у 12 (26,7%) хворих відповідно).

Щодо кількісного складу показників контамінації піхви потенційно патогенною мікрофлорою, то слід зазначити, що у більшості (66,7%) обстежених I групи, вони досягали діагностично високого рівня (Ig 4,2 КУО/мл – Ig 5,8 КУО/мл), при цьому значних показників досягала частота реєстрації асоціативних форм контамінації СШ (68,9%).

До складу дво- та трьохкомпонентних асоціацій входили поєднання кокової флори з грибами роду Candida або поєднання коків з ентеробактеріями.

Аналіз спектра анаеробної мікрофлори, виділеної зі СШ жінок I групи, свідчить про присутність в складі асоціацій переважно представників роду Bacteroides spp., Fusobacterium spp. та Peptostreptococcus spp. Частота висіву Bacteroides spp. складала 23,7%, Peptostreptococcus spp. – 28,9%, Fusobacterium spp. – 15,5%. Кількісний рівень висіву анаеробної мікрофлори досягав високих показників (Ig 5,8 КУО/мл – Ig 6,6 КУО/мл).

Велике значення щодо підвищення колонізаційної резистентності СШ має захисна мікрофлора піхви. Тому звернули увагу на результати аналізу контамінації піхви лактобактеріями, які засвідчили, що у 57,8% пацієнток з поєднаною проліферативною патологією ендометрія та матки реєструється дефіцит нормофлори, а у 42,2% хворих – їхня відсутність. Виявлені зміни мають негативне прогностичне значення щодо подальшого перебігу захворювання.

Діагностика інфекцій «нового покоління» засвідчила зростання їхньої частоти. Зокрема, уреоплазми виявлено у 17 (33,3%) хворих I групи, мікоплазми – у 12 (26,7%) обстежених, частота діагностики хламідій складала 28,9%, гарднерельоза – 42,2%.

Бактеріологічне обстеження жінок обох досліджуваних груп встановило відсутність відмінностей видового спектра мікрофлори, виділеної зі СШ пацієнток, але аналіз частоти та кількісного складу умовно-патогенної мікрофлори у жінок із локальною проліферативною патологією ендометрія (II група) свідчить про менш активну проліферацію потенційно патогенної мікрофлори та грибів роду Candida.

Так, у обстежених II групи частота висіву золотавого стафілокока становила 15,7% (12 жінок), стафілокока епідермального з гемолітичними властивостями – 14,5% (11 жінок), ентерокока – 18,4% (14 жінок). Серед ентеробактерій найчастіше виявляли кишкову паличку – у 13 (17,1%) пацієнток, кишкову паличку з гемолітичними властивостями – у 9 (11,8%), клебсієлу – в 11 (14,5%) пацієнток. Обсмінення піхви грибами роду Candida у пацієнток II групи не досягало значного рівня та складало 19,7%.

Дво- та трьохкомпонентні асоціації умовно-патогенних мікроорганізмів виявляли у 60,5% хворих з локальною проліферативною патологією ендометрія, що є актуальним, зважаючи на те, що за рахунок формування асоціацій та синергічного впливу бактерій, які входять до асоціацій, значно підвищується деструктивний вплив мікрофлори на слизові оболонки.

Кількісні показники висіву грам-позитивних коків (стафілококи, стрептококи) у жінок даної групи також перевищували діагностичний рівень – Ig 4,0 КУО/мл – Ig 4,8 КУО/мл.

Так, представників ентеробактерій виявляли у концентраціях Ig 3,8 КУО/мл – Ig 4,6 КУО/мл, гриби роду Candida – Ig 4,4 КУО/мл. Молочнокислі бактерії висівались у 68,4% жінок, але концентрація лактобацил була низькою – Ig 3,2 КУО/мл. З високою частотою у жінок з локальною проліферативною патологією ендометрія виявляли гарднерели – у 26 (34,2%) жінок, майже у кожній четвертій обстеженій було діагностовано інфекції, що передаються статевим шляхом; так, частота виявлення хламідіозу складала 23,7% (18 випадків), уреоплазмозу – 27,6% (21 випадок), мікоплазмозу – 25,0% (19 випадків).

Серед представників анаеробної мікрофлори значну питому вагу склали: *Peptostreptococcus* spp., який був виявлений у 18 (23,7%) хворих; *Bacteroides* spp. – у 13 (17,1%) та *Fusobacterium* spp. – у 12 (15,7%) хворих.

Таким чином, одержані дані свідчать, що у жінок обох обстежених груп відзначали значну контамінацію статевого тракту представниками умовно-патогенної флори, але у групі пацієнток, які мали поєднану проліферативну патологію ендометрія та міометрія (І група), відзначали тенденцію до більш частого формування мікробно-грибкових асоціацій та вищі кількісні показники обсіменіння внутрішніх статевих органів представниками мікрофлори з патогенними властивостями у порівнянні з пацієнтками, які мали локальну проліферативну патологію ендометрія (ІІ група).

У цілому, можна стверджувати, що гіперпроліферативні процеси матки виникають на тлі патологічного мікробіоценозу, який у більшості пацієнток має прояви неспецифічних вагінітів та вагінозів.

### ВИСНОВКИ

1. Бактеріологічне обстеження пацієнток із гіперпроліферативною патологією ендометрія в поєднанні з лейоміомою

**Особенности аэробной и анаэробной микрофлоры у женщин с гиперпролиферативными заболеваниями матки и эндометрия**  
**И.Б. Вовк, А.Г. Корнацкая, Т.А. Лисяная, Н.Е. Горбань, И.Г. Пономарева**

**Цель исследования:** изучение особенностей структуры микроэкологии половых путей у пациенток с гиперпролиферативными заболеваниями матки и эндометрия с целью повышения эффективности их лечения.

**Материалы и методы.** Было проведено изучение структуры микробного состава половых путей у 121 пациентки репродуктивного возраста с наличием гиперпролиферативной патологии женских половых органов. Все обследованные были разделены на две группы: I группу составили 45 женщин с пролиферативной патологией эндометрия в сочетании с лейомиомой матки, II группу – 76 пациенток с локальной пролиферативной патологией эндометрия. Женщины обеих исследуемых групп имели сопутствующую патологию – воспалительные заболевания половых органов в анамнезе. В качестве контроля были использованы данные результатов бактериологического обследования 30 здоровых женщин.

**Результаты.** Бактериологическое обследование пациенток с гиперпролиферативными заболеваниями матки и эндометрия позволили выявить дестабилизацию экосистемы у большей части обследованных. Выявленные дисбиотические изменения проявлялись формированием бактериально-грибковых ассоциаций, в состав которых со значительной частотой входят инфекционные агенты «нового поколения» и хламидии.

**Заключение.** В целом, можно утверждать, что гиперпролиферативные процессы в матке и эндометрии возникают на фоне патологического микробиоценоза, который у большинства пациенток проявляется в виде неспецифического вагинита и вагиноза.

**Ключевые слова:** гиперпролиферативные заболевания эндометрия и матки, микробиоценоз, бактериологическое обследование, аэробная и анаэробная микрофлора.

матки (І група) та пацієнток із локальною проліферативною патологією ендометрія (ІІ група) дозволило виявити дестабілізацію екосистеми СШ у більшості обстежених. Виявлені дисбіотичні зміни проявляються формуванням бактеріально-грибкових асоціацій, до складу яких зі значною частотою входять інфекційні агенти «нового покоління» та хламідії, які були діагностовані у кожній четвертій жінки.

2. Стан мікроекології СШ у обстежених жінок з проліферативними процесами ендометрія та матки характеризується зростанням рівня контамінації піхви облігатними та факультативно-анаеробними умовно-патогенними мікроорганізмами на тлі значного зниження кількісних показників лактобацил, що свідчить про велику роль інфекційних агентів у розвитку проліферації, а можливо, інфекція виступає в ролі предиктора у реалізації патологічних змін матки та ендометрія.

3. Результати дослідження свідчать про необхідність бактеріологічного обстеження пацієнток з різними гіперпроліферативними захворюваннями жіночої статевої сфери з метою оцінювання ступеня порушень микробиоценозу статевого тракту для визначення індивідуалізованих та патогенетично обґрунтованих методів терапії.

**Features of of aerobic and anaerobic microflora in women with hyperproliferative diseases of the uterus and endometrium**  
**I.B. Vovk, A.G. Kornatskaya, T.O. Lysyana, N.E. Gorban, I.G. Ponomarova**

**Objective:** to study features of the structure of micro-ecology of the genital tract in patients with hyperproliferative diseases of the uterus and endometrium with the aim of improving the efficiency of their treatment.

**Materials and Methods.** We conducted a study of the structure of the microbial composition of the genital tract of 121 patients of reproductive age with the presence of hyperproliferative pathology of the female genital organs. All women were divided into 2 groups: I group – 45 women with proliferative endometrial pathology in combination with leiomyomata uteri, II group – 76 patients who had local proliferative endometrial pathology. Women of both studied groups as a accompanying pathology had inflammatory diseases of the genital organs, which were in past medical history. As a control, we used the data of the results of bacteriological examination of 30 healthy women.

**Results.** Bacteriological examination of patients with hyperproliferative diseases of the uterus and endometrium revealed destabilize ecosystems in most of the most surveyed women. Identified disbiotic changes had appeared by the formation of bacterial and fungal associations in the composition of which includes a large frequency of infectious agents «new generation» and chlamydia.

**Conclusion.** In general, it can be confirmed that the hyperproliferative processes in the uterus and endometrium occur on the background of pathological microbiocenosis that have most of the patients and appears as nonspecific vaginitis and vaginosis.

**Key words:** hyperproliferative diseases of the endometrium and uterus, microbiocenosis, bacteriological examination, aerobic and anaerobic microflora.

### Сведения об авторах

**Вовк Ирина Борисовна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-84-23

**Корнацкая Алла Григорьевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-47-41

**Лисяная Тамара Александровна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-92-63

**Горбань Наталья Евгеньевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61

**Пonomарева Инна Георгиевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-92-63

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diseases characterized by genital, anal, or perianal ulcers. In: Sexually transmitted diseases treatment guidelines. // MMWR Recomm. Rep. – 2010. – V. 59 (RR-12). – P. 18–39.
- Кисина В.И. Урогенитальные инфекции у женщин. Клиника, диагностика, лечение / В.И. Кисина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2005. – С. 288.
- Супоницкий М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии / М.В. Супоницкий. – М., 2005. – С. 376.
- Орлова В.С. Микробиоценоз влагалища современных практически здоровых женщин молодого репродуктивного возраста / В.С. Орлова // Научные ведомости. – 2008. – № 6 (46). – С. 27–35.
- Средства вагинального применения для профилактики и лечения нарушений экосистемы женских урогениталиев / Г.В. Аюпова, А.А. Федотова, К.Р. Бондаренко и др. // Известия Самарского научного центра РАН. – 2012. – Т. 14, № 5 (2). – С. 315–319.
- Буданов П.В. Нарушения микроценоза влагалища / П.В. Буданов, О.Р. Баев, В.М. Пашков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 78–88.
- Серов В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения / В.Н. Серов, Л.В. Дубницкая, В.Л. Тютюник // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 19. – С. 46–50.
- Федорова Ж.П. Роль условно-патогенной микрофлоры и микробных ассоциаций в инфицировании родовых путей / Ж.П. Федорова, Н.К. Манулина // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 112–116.
- Путовски Л. Современные подходы к профилактике осложненных воспалительных заболеваний органов малого таза / Л. Путовски // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 4. – С. 35.
- Інфекції при запальних захворюваннях жіночих статевих органів / Н.В. Квітка, Г.І. Горюнова, С.Д. Перемот, М.В. Смілянська // Медицина транспорту України. – 2009. – № 3. – С. 35–37.
- Evaluation of risk factors in patients with vulvovaginal candidiasis and the value of chromid Candida agar versus CHROMagar Candida for recovery and presumptive identification of vaginal yeast species / A.B. Guzel, M. Ilkit, T. Akar et al. // Med. Mycol. – 2011. – Vol. 49 (1). – P. 16–25.
- Гнатко О.П. Особливості імунно-гормонального та мікробіологічного статусу у жінок з різними морфологічними формами поліпів ендометрія / О.П. Гнатко, Н.Г. Скурятіна // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – Ч. 2(58). – С. 60–63.
- Шелковая Н.Г. Микробиологические аспекты вагинального кандидоза / Н.Г. Шелковая // Здоров'я України. – 2007. – № 22. – С. 53–56.
- Майоров М.В. Актуальные вопросы лечения вагинального кандидоза / М.В. Майоров // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 4. – С. 54.
- Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy / Donders GGG, van Calsteren K, Beller G, Reybrouck R, van den Bosch T, et al. // BJOG. – 2009. – V. 116. – P. 1315–1324.
- Taylor-Robinson D. Mycoplasmas in pregnancy / D. Taylor-Robinson, R. F. Lamont // BJOG: An international journal of obstetrics and gynecology. – 2011. – V. 118. – P. 156–159.
- Килимчук В. Урогенітальний хламідіоз у жінок: сучасні підходи до діагностики та лікування / В. Килимчук // Здоров'я України. – 2010. – № 3 (14). – С. 67.
- Mohammad Sabri A. Razzak. Relationship between lactobacilli and opportunistic bacterial pathogens associated with vaginitis / Mohammad Sabri A. Razzak, Alaa H. Al-Charrakh, Bara Hamid AL-Greitty // N. Am. J. Med. Sci. – 2011. – V. 3 (4). – P. 185–192.
- Lactobacillus strains and vaginal ecology / P. Cadieux, J. Burton, C.Y. Kang et al. // JAMA. – 2011. – V. 287. – P. 1940–1941.

Статья поступила в редакцию 18.02.2016

**НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ**

**НЕДОСТАТОК СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЭНДОМЕТРИИ ВЕДЕТ К НЕВЫНАШИВАНИЮ**

Причиной привычных выкидышей может быть недостаток стволовых клеток в эндометрии. К таким выводам пришли ученые из Университета Уорвика (University of Warwick) во главе с Яном Брозенсом (Jan Brosens).

Известно, что от 15 до 25% беременностей заканчиваются выкидышами. Каждая сотая женщина, пытающаяся забеременеть, сталкивается с привычным невынашиванием - такой диагноз гинекологи ставят после трех последовательных бере-

менностей, закончившихся выкидышами.

Авторы проанализировали образцы эндометрия, взятые у 183 женщин. Они обнаружили, что у женщин, ставившихся с привычным невынашиванием, количество стволовых клеток в эндометрии было снижено.

Недостаток клеток приводил к тому, что эндометрий не успевал обновляться после каждого менструального цикла, выкидыша или родов. Клетки, выстилающие матку изнутри, быстрее старели,

что и увеличивало риск невынашивания.

Исследователи объяснили, что они планируют провести новые исследования, направленные на разработку методики, способствующей эффективному обновлению выстилающего матку эндометрия. Кроме того, они собираются разработать тесты, позволяющие определить состояние эндометрия и выявить вероятность повторных выкидышей.

<http://medportal.ru>



# Вагінальна мікробіота: як відновити баланс при дисбіозі

Л.М. Маланчук, С.Л. Маланчук, Т.А. Небесью

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України

Стаття присвячена проблемі дисбіозу піхви. Утворення патологічних біоплівки при бактеріальному вагінозі (БВ), більшу масу яких складають *Gardnerella vaginalis* і *Atopobium vaginae*, призводить до затяжного перебігу та хронізації процесу, збільшення частоти рецидивів, спричинює розвиток запальних процесів статевих органів, ВПЛ-асоційованих трансформацій цервікального епітелію, а також ускладнення гестаційного періоду. Поєднання етіотропної терапії з препаратами, які відновлюють лактофлору піхви та створюють оптимальне фізіологічне середовище у піхві, дозволяє ефективно відновити нормоценоз при БВ.

**Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь:

а) 30 вагітних (I група) з БВ, яким у процесі його лікування призначали пробіотик Лактостар Плюс (по 1 капсулі per os 1 раз на день протягом 2 тиж) та вагінальні таблетки Фемінум Інтима (1 раз на добу інтравагінально протягом 5–7 днів); б) 10 вагітних (II група) з БВ, які отримували лише етіотропну терапію.

Пацієнтки обох груп були рандомізовані за віком, паритетом, акушерським анамнезом, проявами БВ.

**Результати.** Оцінювання результатів лікування проводили через 4, 8 тиж. Відновлення нормальної мікрофлори піхви спостерігалось у 93% жінок I групи і тільки у 40% вагітних II групи. Рецидив БВ спостерігався у 3 пацієнток, яким була проведена лише етіотропна терапія. Окрім того, у цій групі у 2,3 разу частіше виявляли грибову інфекцію.

**Заключення.** У всіх пацієнток, які отримували препарати Лактостар Плюс + Фемінум Інтима, вагітність закінчилася терміновими пологами і народженням здорових малюків. З II групи спостереження 2 пацієнтки були госпіталізовані в терміни 34 та 36 тиж вагітності з передчасним розривом плідних оболонок.

**Ключові слова:** вагінальна мікробіота, дисбіоз піхви, пробіотики.

Величезний за чисельністю та різноманітністю дивовижний світ мікроорганізмів, який населяє людський організм, називається мікробіотою.

Число клітин наших мікроскопічних співмешканців у десять разів перевищує число клітин людського тіла: один до дев'яти. Мікробні асоціації, виступаючи в ролі «невидимого» органу, беруть активну участь у важливих життєзабезпечувальних процесах. Існуючи у вигляді біоплівки, ланцюгів, мікроколоній, вони нерівномірно колонізують організм: у травному тракті їх 60%, у верхніх дихальних шляхах – 15–16%, на шкірних покриттях – 15–20%, у статевих органах жінки – 9–10%.

Результати міжнародного проекту «Мікробіом людини» розширили межі наших знань про мікробіоценоз піхви в нормі та патології. Згідно з сьогоденними уявленнями про вагінальний біотоп в клініці розрізняють чотири типи мікроценозу піхви: нормоценоз, носійство, дисбіоз (вагіноз), вагініт. Нормоценоз відображає фізіологічний стан флори піхви (I чи II ступінь чистоти за бактеріоскопією). Для проміжного варіанта мікробіоценозу піхви характерна наявність умовно-патогенної флори, грибової інфекції або уреамікоплазм на фоні I чи II ступеня чистоти піхви. Особливий стан мікробіоти піхви між нормою та запаленням визначається як дисбіоз. Четвертий тип мікроценозу піхви характеризується запальною реакцією під впливом специфічних чи неспецифічних збудників.

Вагінальна мікробіота є надзвичайно чутливою, динамічною системою і видовий склад її може змінюватися навіть в межах одного менструального циклу. Нормоценоз піхви забезпечується кількісним і якісним складом вагінальної мікрофлори та залежить від різних ендогенних та екзогенних факторів. Серед останніх найбільш важливими є: вік, гестаційний період, гормональний та імунологічний статус.

Анатомічні та фізіологічні особливості жіночих статевих органів гарантують благополуччя репродуктивного здоров'я, зокрема у протиінфекційному захисті. І поряд з іншими системами безпеки саме піхві з вагінальною флорою та кислим середовищем відводиться важлива роль фізіологічного бар'єру на шляху інфекції.

Мікрофлора вагіни здорових жінок представлена різноманітними мікроорганізмами: грампозитивними та грамнегативними аеробами, факультативно-анаеробами та облигатно-анаеробами (табл. 1). Загальна кількість бактерій при нормоценозі піхви не перевищує  $10^5$ – $10^6$  КУО/мл виділень і основним представником вагінального біотопу є мікрофлора Додерлейна: лактобактерії (90%), бифідумбактерії (до 10%), пентострептококи (до 5%) (табл. 2).

Саме ацидофільні лактобактерії визначають ступінь неспецифічного захисту мікроекосистеми піхви – колонізаційну резистентність (КР). Основними механізмами КР вагінального біотопу є «програмоване підкислення» піхви (рН 3,8–4,5), продукція перекису водню, лізоциму та низки ферментів, яким притаманні протимікробні властивості, а також стимуляція місцевого імунітету (продукція інтерферону, секреторного імуноглобуліну класу А) тощо. Виражені адгезивні властивості лактобактерій до багатошарового плоского епітелію (БПЕ) піхви перешкоджають колонізації урогенітального тракту іншими мікроорганізмами та регулюють ступінь інтенсивності антигенного подразнення слизової оболонки.

Таблиця 1

Питома вага основних груп мікроорганізмів біоценозу піхви у жінок репродуктивного віку, %

Показник	Нормофлора	Факультативно-анаеробні мікроорганізми	Облігатно-анаеробні мікроорганізми
Медіана	99,6	0,0	0,3
25-75-й перцентиль	98,3-99,9	0,0-0,1	0,1-1,1
05-95-й перцентиль	50,3-100,0	0,0-3,6	0,0-42,1

Спектр мікрофлори піхви здорових жінок

Мікроорганізми	Кількість, КУО/мл
<i>Мікроаерофільні бактерії</i>	
Lactobacillus spp.	10 <sup>7</sup> -10 <sup>9</sup>
G. vaginalis	10 <sup>6</sup>
<i>Облігатно-анаеробні грампозитивні бактерії</i>	
Lactobacillus spp.	10 <sup>7</sup> -10 <sup>9</sup>
Bifidobacterium spp.	10 <sup>3</sup> -10 <sup>7</sup>
Clostridium spp.	До 10 <sup>4</sup>
Propionibacterium spp.	До 10 <sup>4</sup>
Mobilunus spp.	До 10 <sup>4</sup>
Peptostreptococcus spp.	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
<i>Облігатно-анаеробні грамнегативні бактерії</i>	
Bacteroides spp.	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
Prevotella spp.	До 10 <sup>4</sup>
Porphyromonas spp.	До 10 <sup>3</sup>
Fusobacterium spp.	До 10 <sup>3</sup>
Veilonella spp.	До 10 <sup>3</sup>
<i>Факультативно-аеробні грампозитивні бактерії</i>	
Corynebacterium spp.	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>
Staphylococcus spp.	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
Streptococcus spp.	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>
Enterobacteriaceae	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
M. hominis	10 <sup>3</sup>
U. urealytium	10 <sup>3</sup>
M. fermentas	До 10 <sup>3</sup>
Дріжджоподібні гриби роду Candida	10 <sup>4</sup>

Таблиця 3

Лабораторні критерії діагностики БВ (Nugent's Diagnostic Criteria for Bacterial Vaginosis)

Бали	A	Lactobacilli	B	Gandrenella	C	Mobiluncus
0	Більше 30 морфотипів		Немає морфотипу		Немає морфотипу	
1	5-30 морфотипів		1 морфотип		1 морфотип	
2	1-4 морфотипу		1-4 морфотипу		1-4 морфотипу	
3	1 морфотип		5-30 морфотипів		5-30 морфотипів	
4	Немає морфотипу		Більше 30 морфотипів		Більше 30 морфотипів	

Примітка. Оцінювання вагінальних мазків за шкалою Нугента проводиться шляхом підрахунку кількості виявлених морфотипів (сума балів A+B+C):

- а) 0–3 бали – нормальна мікрофлора;
- б) 4–6 балів – проміжна мікрофлора;
- в) 7–10 балів – бактеріальний вагіноз.

Слід відзначити, що для активної життєдіяльності лактофлори необхідний глікоген, який ексклюзивно синтезується в клітинах БПЕ і знаходиться в безпосередній залежності від естрогенової насиченості. Тому різні варіанти гормональних порушень та системи місцевого імунітету, а також вживання лікарських препаратів (антибіотиків, цитостатиків, кортикостероїдів, антимікотиків) та ін. можуть призвести до порушення гомеостазу піхви і розвитку дисбіозу чи кольпіту.

Сьогодні бактеріальний вагіноз (БВ) розглядається як патологія екосистеми піхви, спричинена посиленням ростом переважно облігатно-анаеробних бактерій. Частота цього інфекційного незапального синдрому коливається в межах 12–80%. БВ діагностують у 35% жінок із запальними захворюваннями статевих органів, у 10–30% вагітних жінок. Для цієї патології характерні часті рецидиви та безсимптомний перебіг у 50% випадків. БВ часто супроводжується ураженням шийки матки, матки, придатків матки, а також є потенційним

кофактором цервікального канцерогенезу. На фоні БВ різко підвищується ризик маніфестації латентної вірусної інфекції.

Численні дослідження підтвердили наявність зв'язку між дисбіозом піхви та невиношуванням. Так, ризик передчасних пологів, передчасного вилиття навколоплідних вод зростає у 2,5–3,5 рази у вагітних з БВ. У породіль в 3,5–5,8 рази частіше виникають післяпологові септичні ускладнення на фоні дисбіозу. Окрім того, БВ у 70% є причиною внутрішньоутробного інфікування плода та інших перинатальних ускладнень.

БВ як полімікробний незапальний вагінальний синдром характеризується повною або частковою заміною лактобактерій умовно-патогенною мікрофлорою та зміною вагінального рН з кислого на лужне.

При дисбіозі піхви у 90% випадків виявляється патологічна біоплівка: 60–90% її маси складає G. Vaginalis; від 1% до 40% маси – Sneathiasanguinegens, Porphyromonas assaccharolytica, Megasphepha spp., A. Vaginae, а також вагіноз-асоційовані бак-

Ступені заселеності лактобацилами вагіни (С.А. Spiegel, 1993; Gilbert G.G. Donders, 2000)

Ступінь	Морфологічна картина
I	Переважають лактобацилярні морфотипи, з невеликою кількістю коків.
II A	Лактобацилярні морфотипи і значна кількість кокової флори, але кількість лактобацил перевищує кількість коків.
II B	Лактобацилярні морфотипи і значна кількість кокової флори, але кількість коків перевищує кількість лактобацил.
III	Присутність кокоподібної флори і відсутність лактобацил.

Маркери БВ

Маркери	Діагностика
<i>Низькоспецифічні:</i> Gardnerella vaginalis. Mobiluncus sp. Leptotrichia sp. Megaspheera sp.	Визначаються у здорових жінок і у хворих з БВ. <i>Методи діагностики:</i> мікроскопія, ПЛР, культуральний метод
<i>Високоспецифічні:</i> Atorobium vaginae Вагіноз-асоційовані бактерії Clostridium phylum (mucinase, sialidase)	Визначаються лише у жінок з бактеріальним вагінозом. Методи діагностики: ПЛР, ІФА (для ферментів)

Результати дослідження мікрофлори статевих шляхів у динаміці лікування

Показник	I клінічна група, n=30		II клінічна група, n=10	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Лейкоцити, у полі зору	12±2	8±2	14±2	10±2
Епітеліальні клітини, у полі зору	17±4	5±1	15±3	8±2
Палички грамнегативні і грампозитивні	Значна кількість	Помірна кількість	Значна кількість	Помірна кількість
Ключові клітини	Виявлено	Відсутні	Виявлено	Відсутні
Спори, дріжджі, псевдоміцелій	Виявлено	Немає	Виявлено	Поодинокі
Стафілококи, стрептококи	Значна кількість	Немає	Значна кількість	Поодинокі

терії. Біоплівка підвищує ступінь адгезії бактерій до поверхневого епітелію і тим самим збільшує їхню концентрацію, а також перешкоджає проникненню лікарських препаратів.

Типовими клінічними ознаками БВ є ясні вагінальні виділення білого чи сірого кольору зі специфічним неприємним «рибним» запахом, особливо до і під час менструації та після статевих контактів. Інколи пацієнтку турбує зуд та печіння в ділянці вульви і піхви, а також прояви диспареунії.

Сучасна діагностика БВ ґрунтується на визначенні клініко-лабораторних ознак за критеріями Амсея (1983 р.):

1) гомогенні виділення з піхви при відсутності ознак запалення;  
2) наявність ключових клітин при мікроскопії нативних мазків;

3) рН вагінального вмісту більше 4,5;

4) позитивний аміний тест (пооява «рибного» запаху при змішуванні рівних пропорцій калію гідроксиду і вагінальних виділень).

Визначення трьох критеріїв Амсея з чотирьох свідчить про наявність дисбіозу піхви.

Оскільки чутливість даного методу невисока у випадку безсимптомного перебігу БВ, діагностичну панель слід розширити бальною системою Нугента (1991р.), а також визначити лактобацилярний ступінь (Lactobacillary grades) (табл. 3).

Для БВ характерні II B та III лактобацилярні ступені (табл. 4).

При проведенні дифдіагнозу між БВ та аеробним вагінітом, для якого теж характерна відсутність лактофлори та підвищення вагінального рН, слід пам'ятати про дві групи маркерів дисбіозу піхви (табл. 5).

Сьогодні велика увага приділяється специфічним ферментам деяких транзитних мікроорганізмів. Мова йде про муциназу та сіалідазу. Установлено взаємозв'язок між сіалідоз-позитивними вагітними з БВ та високою вірогідністю передчасного переривання вагітності.

Раціональне та ефективне лікування дисбіозу піхви є надзвичайно актуальним і непростим завданням. Згідно з сучасними стандартами лікування БВ проводиться в наступних випадках:

- а) за симптомного перебігу;
- б) вагітним з ОАА незалежно від наявності або відсутності клінічних проявів БВ;
- в) перед оперативним втручанням.

Етапність лікування БВ включає етіотропну терапію з подальшим відновленням мікробіоценозу піхви: створення оптимального середовища вагіни та відновлення нормоценозу піхви (табл. 6).

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У нашому клінічному дослідженні лікування БВ вагітним I групи (30 жінок) проводили методом деконтамінації слизової оболонки піхви з паралельним призначенням пробіотика Лактостар Плюс (Adamed, Польща), одна капсула якого містить: Lactobacillus rhamnosus (13 мг; 2,0×10<sup>9</sup> КУО) та Bifidobacterium lactis (4 мг; 2,0×10<sup>9</sup> КУО). Ліофілізовані лактобацили та біфідобактерії, захищені від впливу несприятливих екзогенних факторів технологією мікрокапсулювання, сприяли нормалізації мікрофлори кишечника, піхви та стимуляції росту власних лактобактерій у піхві. Лактостар Плюс рекомендували вживати по 1 капсулі 1 раз на день протягом 2 тиж.



Видовый состав микрофлоры пихвы у динамике лечения, абс. число (%)

Микроорганизмы	I клиническая группа, n=30		II клиническая группа, n=10	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Gardnerella vaginalis	30 (100)	4 (13)	10 (100)	2 (20)
Candida albicans	21 (65)	-	7 (70)	3 (30)
Bacteroides	13 (43)	4 (13)	4 (40)	3 (30)
Lactobacillus 10 <sup>7</sup> -10 <sup>9</sup>	-	28 (93)	-	4 (40)
Peptococcus	12 (40)	3 (10)	5 (50)	2 (20)
St. epidermidis	10 (33)	3 (10)	4 (40)	3 (30%)
E. coli	9 (30)	5 (17)	3 (30)	2 (20)
Str. haemolyticus	4 (13)	-	2 (20)	1 (10)

Поддержания кислого срединного на втором этапе лечения проводили с использованием вагинальных таблеток Феминум Интима (Adamed, Польша): 1 таблетка содержит 25 мг L-аскорбиновой кислоты, 80 мг инулина, 10 мг токоферолу, 5 мг гиалуроновой кислоты. Препарат назначали 1 раз на добу интравагинально протягом 5–7 днів.

II группа вагітних (10 жінок) з БВ отримувала лише етіотропну терапію. Пацієнтки обох груп були рандомізовані за віком, паритетом, акушерським анамнезом, проявами БВ.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Оцінювання результатів лікування проводили через 4, 8 тиж. Ураховували скарги пацієнток, клініко-лабораторні ознаки дисбіозу та бальну оцінку за шкалою Нугента (див. табл. 6).

**Вагинальная микробиота: как восстановить баланс при дисбиозе  
Л.М. Маланчук, С.Л. Маланчук, Т.А. Небесё**

Статья посвящена проблеме дисбиоза влагалища. Образование патологических биоценозов при бактериальном вагинозе (БВ), большую массу которых составляют Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae, приводит к затяжному течению и хронизации процесса, увеличению частоты рецидивов, вызывает развитие воспалительных процессов половых органов, ВПЧ-ассоциированных трансформаций цервикального эпителия, а также осложнения гестационного периода. Сочетание этиотропной терапии с препаратами, которые восстанавливают лактофлору влагалища и создают оптимальную физиологическую среду во влагалище, позволяет эффективно восстановить нормоценоз при БВ.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие:

- а) 30 беременных (I группа) с БВ, которым в процессе его лечения назначали пробиотик Лактостар Плюс (по 1 капсуле per os 1 раз в день в течение 2 нед) и вагинальные таблетки Феминум Интима (1 раз в сутки интравагинально в течение 5–7 дней);
- б) 10 беременных (II группа) с БВ, которые получали только этиотропную терапию.

Пацієнтки обоєх груп були рандомізовані по віксту, паритету, акушерському анамнезу, проявленнями БВ.

**Результаты.** Оценку результатов лечения проводили через 4, 8 мес. Восстановление нормальной микрофлоры влагалища наблюдали у 93% женщин I группы и только у 40% беременных II группы (табл. 7). Рецидив БВ наблюдали у 3 пациенток, которым была проведена только этиотропная терапия. Кроме того, в этой группе в 2,3 раза чаще наблюдалась грибковая инфекция.

**Заключение.** У всех пациенток, получавших препараты Лактостар Плюс + Феминум Интима, беременность закончилась срочными родами и рождением здоровых детей. Из II группы наблюдения 2 пациентки были госпитализированы в сроке 34 и 36 нед беременности с преждевременным разрывом плодных оболочек.

**Ключевые слова:** вагинальная микробиота, дисбиоз влагалища, пробиотики.

Відновлення нормальної мікрофлори піхви спостерігалось у 93% жінок I групи і тільки у 40% вагітних II групи (табл. 7). Рецидив БВ спостерігався у 3 пацієнток, яким була проведена лише етіотропна терапія. Окрім того, у цій групі у 2,3 разу частіше спостерігалася грибкова інфекція.

У всіх пацієнток, які отримували препарати Лактостар Плюс + Феміnum Інтима, вагітність закінчилася терміновими пологами і народженням здорових малюків. З II групи спостереження 2 пацієнтки були госпіталізовані в терміни 34 та 36 тиж вагітності з передчасним розривом плідних оболонок.

**ВИСНОВКИ**

Таким чином, використання пробіотика Лактостар Плюс та вагінальних таблеток Феміnum Інтима у схемі комплексного лікування дисбіозу піхви сприяє повноцінному відновленню фізіологічного стану мікробіоти піхви та профілактиці акушерських та перинатальних ускладнень.

**Vaginal microbiota: how to restore balance of the dysbiosis  
L.M. Malanchuk, S.L. Malanchuk, T.A. Nebeso**

The article is sanctified to the problem of vagina dysbiosis. Formation of pathological biotape at bacterial vaginosis (BV), greater mass of that is folded by Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae, leading to a protracted course and chronic process, increasing the frequency of relapses, promotes inflammation of the reproductive organs, HPV-associated transformation of cervical epithelial and complication of gestational period. The combination of etiotropic therapy with preparations that restore vaginal lactoflora and create optimal physiological environment in the vagina, can effectively restore normocenosis at BV.

**Materials and methods.** In the study participated:

- a) 30 pregnant women (group I) with BV, which is in the process of treatment were prescribed probiotic Laktostar Plus (1 capsule per 1 time a day for 2 weeks) and vaginal tablets Feminum Intimacy (1 times a day intravaginally for 5-7 days);
- b) 10 pregnant women (group II) with BV who received only causal treatment.

Patients in both groups were randomized by age, parity, obstetric history, symptoms of BV.

**Results.** Evaluation of treatment results were performed after 4, 8 months. Restoration of the normal vaginal microflora was observed in 93% of women of group I and only 40% of pregnant women in group II (table. 7). BV recurrence was observed in 3 patients who underwent only causal treatment. In addition, in this group, 2.3 times more frequently observed fungal infections.

**Conclusion.** All the patients who received the drugs Laktostar Plus + Feminum Intimacy, pregnancy ended urgent delivery and birth of healthy children. With the group II of observations 2 patients were hospitalized in the period of 34 and 36 weeks of pregnancy with premature rupture of membranes.

**Key words:** vaginal microbiota, vaginal dysbiosis, probiotics.

Сведения об авторах

**Маланчук Лариса Михайловна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001 г. Тернополь, пл. Воли, 1

**Маланчук Сергей Любомирович** – Кафедра фармакологии с клинической фармакологией ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, пл. Воли, 1.

**Небесё Татьяна Андреевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, пл. Воли, 1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березовская Е.С. Биопленки при бактериальном вагинозе / Е.С. Березовская, И.О. Макаров, М.А. Гомберг, Е.И. Боровкова, Е.А. Чулкова, Л.А. Аракелян // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 34–36.
2. Жабченко І.А. Корекція дисбіотичних порушень піхви та кишечника у вагітних із доброякісними пухлинами молочних залоз / І.А. Жабченко, Т.С. Черненко, Т.Г. Шевель, О.І. Матяшова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 9/10. – С. 18–25.
3. Плужникова Т.А. Коррекция дисбиоза влагалища у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / Т.А. Плужникова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 7/3. – С. 40–42.
4. Радзинский В.Е. Коррекция нарушенного биоценоза влагалища: марш на месте или движение вперед? / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.А. Кайгородова, А.С. Календжян, А.И. Чотчаева, А.Ю. Рубцова // Репродуктивная Эндокринология. – 2014. – № 4. – С. 92–97.
5. Татарчук Т.Ф. Лікування дисбіозу піхви у жінок із патологією шийки матки / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугіна, Т.О. Мамонова // Репродуктивна Ендокринологія. – 2011. – № 2. – С. 30–33.
6. Bradshaw C.S. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy / C.S. Bradshaw [et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. – V. 194 (6). – P. 828–836.
7. Brown C.J. Preliminary characterization of the normal microbiota of the human vulva using cultivation-independent methods / C.J. Brown [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2007. – V. 56 (2). – P. 271–276.

Статья поступила в редакцию 23.03.2016

# Оценка метода денситометрии тазобедренного сустава и пяточной кости

**Бахшиев Бахадур Алекпер оглы, Мамедова Шахира Рауф кызы**

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

**Цель исследования:** сопоставление результатов рентгеновской и ультразвуковой денситометрии в разных группах больных.

**Материалы и методы.** Исследована взаимосвязь результатов рентгеновской денситометрии тазобедренного сустава и ультразвуковой денситометрии пяточной кости в группах больных с различным патогенезом костной патологии: постменопаузальный остеопороз, сенильный остеопороз, сахарный диабет 2-го типа. Корреляции результатов не было ни в одной группе, но при сенильном остеопорозе при ультразвуковом исследовании, как правило, получены те же данные, что и при рентгеноденситометрическом. Это позволяет использовать и ультразвуковой метод для выявления патологии при сенильном остеопорозе.

**Результаты.** В группе больных с сенильным остеопорозом при рентгеновской денситометрии тазобедренного сустава ввиду его выраженного дегенеративного изменения нередко наблюдаются ложноотрицательные результаты. При других видах остеопороза следует предпочесть рентгеновскую денситометрию ультразвуковой. У больных сахарным диабетом исследование пяточной кости не дает надежной информации о состоянии скелета в целом ввиду частых локальных изменений костей стопы.

**Заключение.** В постменопаузе наиболее подвержены изменениям позвонки, при сенильном остеопорозе и сахарном диабете – кости преимущественно кортикального строения, в частности шейка бедренной кости.

**Ключевые слова:** рентгеноденситометрия, ультразвуковая денситометрия, остеопороз.

Основным моментом диагностики остеопороза в соответствии с его определением [1] является выявление системного уменьшения костной массы. На сегодняшний день оптимальным методом для этого считается двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, или денситометрия (DEXA), отражающая содержание гидроксиапатита на единицу поверхности костной ткани [2]. Наряду с этим широкое распространение по разным причинам получила и ультразвуковая денситометрия (УЗД). Она не способна непосредственно определить костную массу, но может давать информацию о механических свойствах кости [3] и риске переломов [2]. Ультразвуковые методы используют либо скорость прохождения волны, либо ее затухание в кости, либо комбинацию обоих способов с расчетом унифицированного показателя «жесткость». Предполагается, что именно он лучше отдельных ультразвуковых показателей характеризует качество костной ткани [4, 5]. Во многих исследованиях сообщается о высоком коэффициенте корреляции жесткости с костной минеральной плотностью позвонков и бедренной кости (до 0,7) и хорошей способности ультразвуковых исследований предопределять риск переломов осевого скелета [6, 7]. Следует отметить, что подавляющее большинство работ по сравнению рентгеновской денситометрии (РДМ) и УЗД было выполнено для постменопаузального остеопороза, а иногда внимание на этиологию остеопении вовсе не обращали.

Между тем хорошо известно, что при разных видах остеопороза участки скелета страдают по-разному. В одних случаях это может быть объяснено различиями в патогенезе, в других случаях причина неясна; тем не менее, разнообразие как клинической картины, так и денситометрических находок при остеопорозе очевидно.

**Цель исследования:** сопоставление результатов рентгеновской и ультразвуковой денситометрии в разных группах больных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано две группы больных. В группу 1 вошли 45 женщин, направленных на DEXA с диагнозом «постменопаузальный остеопороз». Возраст пациенток варьировал от 48 до 69 лет (средний возраст  $57,7 \pm 3,6$  года). Длительность менопаузы составила от 2 до 19 лет. В группу 2 объединены 66 больных сахарным диабетом 2-го типа (41 женщина и 25 мужчин). Возраст больных – от 30 до 56 лет (средний возраст  $37,3 \pm 5,0$  года). Длительность сахарного диабета – 2–44 года (в среднем  $25,7 \pm 6,1$  года). В эту группу не были включены больные с установленным синдромом диабетической стопы. Локальный остеопороз в костях стопы при этом синдроме – частое явление [7]. Нередко находили выраженное снижение жесткости пяточной кости у таких больных при отсутствии системного остеопороза.

У всех обследованных были исключены другие заболевания или регулярный прием лекарственных средств, ведущие к снижению костной массы. Больным каждой группы были проведены денситометрические исследования двумя методами (табл. 1):

1. С помощью DEXA определена минеральная плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника (в передне-задней проекции) и проксимального отдела одной из бедренных костей. Соответственно учитывали МПКТ 2-го, 3-го и 4-го поясничных позвонков (по технологическим рекомендациям данного метода) и шейки бедренной кости (как ее наиболее уязвимый участок у большинства больных исследуемых групп).

2. Выполнена УЗД пяточной кости, определены скорость прохождения волны и ее ослабление, автоматически рассчитана жесткость пяточной кости. Исследование проводили на той же ноге, где и DEXA бедренной кости (как правило, слева).

Для обоих методов использовали автоматически вычисляемый T-критерий, то есть количество стандартных отклонений в разнице между средним показателем исследуемого участка у лиц соответствующих пола и расы в возрасте 20–45 лет и полученным у данного пациента результатом (табл. 2). В соответствии с рекомендациями ВОЗ (1994) при T-критерии  $-2,5$  и ниже делалось заключение об остеопорозе; при T-критерии в пределах  $-1,0$  –  $-2,5$  – об остеопении; нормой считался T-критерий выше  $-1,0$ . Такие заключения отражали лишь результаты каждой из методик в каждом отдельном исследованном участке. Эти результаты не являются клиническим диагнозом и могут не совпадать. Важность выделения этих трех общедиagnostических категорий заключается в



**Средние значения Т-критерия у больных с постменопаузальным остеопорозом и больных сахарным диабетом 2-го типа при ДЕХА и УЗД**

Группа больных	ДЕХА	ДЕХА (шейка) бедренной кости	УЗД (пяточная кость)
Группа 1	-1,8±1,3	-1,6±0,9	-1,2±1,2
Группа 2	-0,5±1,2	-1,2±1,0	-0,8±1,9

Таблица 2

**Кoeffициенты корреляции Т-критериев при РДМ поясничных позвонков и шейки бедренной кости и УЗД пяточной кости у больных постменопаузальным (1), остеопорозом и сахарным диабетом 2-го типа (2)**

Группа	ДЕХА	ДЕХА	ДЕХА (L1-L4)
Больных	(L1-L4) – УЗД	(шейка) – УЗД	– ДЕХА (шейка)
Группа 1	0,21	0,39	0,53
Группа 2	0,12	0,11	0,67

том, что на основании принадлежности получаемых результатов к одной из них принимается решение о необходимости дальнейшего наблюдения и назначении лечения.

Статистический анализ проведен на персональном компьютере с помощью программы «Microsoft Excel 97» SR-1.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе 1 лишь у 3 женщин (11,5%) не выявлено изменений МПКТ при РДМ. У 20 выявлено снижение костной массы: у 10 (38,5%) – остеопения, у 12 (50,0%) – остеопороз. Отнесение больных в ту или иную диагностическую категорию по ДЕХА производили в том случае, если остеопения или остеопороз обнаружались хотя бы в одном из исследуемых участков скелета. При проведении УЗД в этой же группе отклонение от нормы выявлено только у 16 человек: у 11 (42,3%) – остеопения, у 5 (19,2%) – остеопороз.

Среди больных сахарным диабетом 2-го типа (группа 2) у значительной части обследованных – 24 (36,4%) при ДЕХА и 35 (53,0%) при УЗД – не было найдено изменений. Остеопения и остеопороз выявлены соответственно у 30 (45,4%) и 12 (18,2%) больных при ДЕХА и у 20 (30,3%) и 11 (16,7%) – при УЗД.

Как видно из табл. 1, наибольшее снижение МПКТ в поясничных позвонках, как и следовало ожидать, найдено у женщин в постменопаузе; шейке бедренной кости. Известно, что при постменопаузальном остеопорозе в первую очередь страдает трабекулярное вещество кости, а наиболее подвержены изменениям именно позвонки, на 66–75% состоящие из этого вещества. При сенильном остеопорозе, в развитие которого большой вклад вносит дефицит витамина D и сопутствующий гиперпаратиреоз, существенно страдает и кортикальный слой кости [3]. Соответственно становятся уязвимы кости с преобладанием этого слоя; в их число входит и шейка бедренной кости, на 75% состоящая из кортикальной ткани. Данные литературы по остеопорозу при сахарном диабете противоречивы, однако большинство исследователей указывают на поражение кортикальной кости [5], причем прежде всего именно в шейке бедра [6]. Наши данные сопоставимы с этими наблюдениями – усредненный Т-критерий этой группы снижен в данном участке более чем на 1 стандартное отклонение.

При сравнении диагностических категорий двух методов исследования получены разные результаты во всех группах. Только 7 женщин (26,9%) группы 1 были отнесены в одну и ту же категорию по обоим методикам. У 16 больных при УЗД обнаружена более легкая степень нарушений по сравнению с ДЕХА (те есть «норма» или «osteопения» при остеопорозе или «норма» при остеопении), а у трех (11,5%) – более тяжелая. Заметим, что в этой группе норма по УЗД наблюдалась только у 3 больных (12,5%) с патологическими

изменениями, выявленными при РДМ. Вероятно, с увеличением продолжительности остеопороза дефект костной ткани принимает все более генерализованный характер с активным вовлечением аппендикулярного скелета (в отличие от, например, больных в постменопаузе). В группе 2 доля совпадений диагностических категорий составила 51,5% (n=34). Более легкая степень нарушений при УЗД выявлена у 22 человек (33,3%), более тяжелая – у 10 (15,2%).

Сравнивая все полученные Т-критерии, мы получили удовлетворительную корреляцию лишь между МПКТ позвонков и шейки бедренной кости у больных сахарным диабетом (табл. 2) и более низкую корреляцию при сенильном остеопорозе (n=0,34), так как с возрастом усугубляются дегенеративные изменения в позвонках. Это ведет к повышению МПКТ в них и, как следствие, к ложноотрицательным результатам. В этой связи результаты ДЕХА позвонков в передне-задней проекции у больных старше 70 лет всегда должны восприниматься с большой осторожностью [2]. Мы неоднократно наблюдали случаи нормальной МПКТ позвонков у таких больных и ее снижение до остеопороза в других участках скелета. Ни в одной группе не было обнаружено хорошей корреляции жесткости пяточной кости с МПКТ какого бы то ни было участка скелета. Это указывает на то, что результаты отличались в разную сторону. Тем не менее, как было показано, больные сенильным остеопорозом по обоим методам относили, как правило, в одну группу. Особенно низкую корреляцию между МПКТ и жесткостью при сахарном диабете, возможно, частично можно объяснить тем, что локальные изменения костей стопы (osteопороз либо остеосклероз) развиваются быстрее системного остеопороза и до выявления синдрома диабетической стопы.

### ВЫВОДЫ

1. Не выявлено корреляции между результатами ультразвуковой и рентгеновской денситометрии ни в одной из обследованных групп больных. У женщин в постменопаузе и при оценке состояния костной ткани у больных сахарным диабетом следует определять костную плотность с помощью рентгеновской денситометрии непосредственно в уязвимых участках осевого скелета. Ультразвуковое исследование пяточной кости в этих группах больных является неинформативным.

2. Наиболее выраженные изменения при постменопаузальном остеопорозе обнаруживаются в позвонках, при сенильном остеопорозе и при инсулинозависимом сахарном диабете – в шейке бедренной кости.

3. Ультразвуковой метод чаще определяет диагностическую категорию менее выраженных нарушений, чем рентгеновская денситометрия осевого скелета. Только при сенильном остеопорозе определение жесткости пяточной кости можно использовать для скрининга состояния скелета.

**Оцінювання методу денситометрії тазостегнового суглоба і п'яткової кістки**  
**Бахшиєв Бахадур Алекперов огли, Мамедова Шахіра Рауф кизи**

**Comparative analysis x-ray densitometry of spine and ultrasound densitometry of the calcaneus**  
**B.A. Bakhshiyev, Sh.R. Mammadova**

**Мета дослідження:** порівняння результатів рентгенівської та ультразвукової денситометрії у різних групах хворих.

**Матеріали та методи.** Досліджено взаємозв'язок результатів рентгенівської денситометрії тазостегнового суглоба та ультразвукової денситометрії п'яткової кістки у групах хворих з різним патогенезом кісткової патології: постменопаузальний остеопороз, сенільний остеопороз, цукровий діабет 2-го типу. Кореляції результатів не було в жодній групі, але при сенільному остеопорозі під час ультразвукового дослідження, як правило, отримані ті самі дані, що й при рентгеноденситометричному. Це дозволяє використовувати і ультразвуковий метод для виявлення патології при сенільному остеопорозі.

**Результати.** У групі хворих із сенільним остеопорозом при рентгенівській денситометрії тазостегнового суглоба з урахуванням його вираженої дегенеративної зміни нерідко спостерігаються помилково негативні результати. При інших видах остеопорозу слід віддати перевагу рентгенівській денситометрії, ніж ультразвуковій. У хворих на цукровий діабет дослідження п'яткової кістки не дає надійної інформації про стан скелета в цілому через постійні локальні зміни кісток стопи.

**Заключення.** У період постменопаузи найбільш схильні до змін хребці, при сенільному остеопорозі і цукровому діабеті – кістки переважно кортикальної будови, зокрема шийка стегнової кістки.

**Ключові слова:** рентгеноденситометрія, ультразвукова денситометрія, остеопороз.

**Research objective:** Comparison of results DEXA and Ultrasonography of densitometry at patients in different groups

**Material and method.** Comparative analysis x-ray densitometry of spine and ultrasound densitometry of the calcaneus were provided in 2 different clinical groups: postmenopausal osteoporosis (n=26), and type 2 diabetes mellitus (n=66). T-scores correlated poorly between the methods. No correlation was found between the results of ultrasound and X-ray densitometry in any of the examined groups of patients.

**Results.** It was determined that in postmenopausal women and in patients with diabetes mellitus should be determined bone density by X-ray densitometry. Ultrasound examination of the calcaneus in these groups of patients is uninformative. The most pronounced changes in postmenopausal osteoporosis are found in the vertebrae, but in senile osteoporosis and diabetes mellitus at the femoral neck.

**Conclusions.** The ultrasound diagnostic method often determines the category of less severe violations than the X-ray densitometry of the axial skeleton. Only in senile osteoporosis determining hardness of the calcaneus can be used for screening the state of the skeleton.

**Key words:** x-ray densitometry, ultrasound densitometry, osteoporosis.

**Сведения об авторах**

**Бахшиєв Бахадур Алекпер оглы** – Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии Азербайджанского медицинского университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23

**Мамедова Шахира Рауф кызы** – Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии Азербайджанского медицинского университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аметов А.С., Доскина Е.В. Заболевания эндокринной системы и остеопороз // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 17. – С. 1130–1136.
2. Балаболкин М.И., Хасанова Э.Р. О патогенезе диабетической остеопатии // Клиническая медицина. – 1988. – № 3. – С. 86–88.
3. Клебанова Е.М., Кремнистая В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
4. Бельх О.А., Кочеткова Е.А., Гельцер Б.И. Состояние кальций-фосфорного обмена у больных сахарным диабетом 1 типа // Остеопороз и остеопатии. – 2005. – №5. – С. 12–15.
5. Гельцер Б.И. Минеральная плотность костной ткани у молодых женщин с метаболическим синдромом // Остеопороз и остеопатии. – 2005. – №3. – С.21-23.
6. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2005. – 176 с.
7. Чечурин Р.Е., Аметов А.С. УЗИ денситометрия и рентгеновская денситометрия пяточной кости. Статья 2010. Эндокринология.

Статья поступила в редакцию 02.03.2016

# Застосування Біоспорин-форте у комплексі лікування на тлі антибіотикотерапії

О.М. Гопчук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** визначення ефективності використання Біоспорин-форте у порівнянні із загальноприйнятою терапією у профілактиці грибкових ускладнень після антибактеріальної терапії на фоні підвищення загальної резистентності грибів до сучасних антимікотичних засобів.

**Матеріали та методи.** У 2015 році було проведено клінічне дослідження, яке включало 90 жінок репродуктивного віку, що отримували антибактеріальну терапію для лікування запальних захворювань статевих органів. Пацієнтки були розподілені на три співставні групи: I у якості профілактики грибкових ускладнень отримувала синтетичні антимікотичні засоби (флюконазол), II – флуконазол та пероральну форму лакто- та біфідобактерій, а III – засіб Біоспорин-форте, який має безпосередній вплив на вагінальну мікрофлору та високу біодоступність. Усі пацієнтки були повністю обстежені: і клінічно, і лабораторно до та після курсу лікування.

**Результати.** Число виділених грибів згідно із даними бактеріологічного дослідження у групі, яка отримувала Біоспорин-форте, було значно нижчим, ніж у групі I (6,7% та 26,6% відповідно), а також кількість представників нормальної мікрофлори була більшою, ніж у II групі, що отримувала флюконазол (96,6% та 33,3%). Згідно з цими даними можна стверджувати, що Біоспорин-форте є більш ефективним заходом порівняно із загальноприйнятою схемою у профілактиці грибкових ускладнень після антибактеріальної терапії.

**Заключення.** Використання бактерійних препаратів з метою попередження постантибактеріальних вульвовагінітів є перспективним та ефективним методом у сучасній гінекології. Більш того, гриби, резистентні до класичних синтетичних антимікотичних препаратів, зберегли високу чутливість до антагоністичної нормальної мікрофлори. Отже, використання Біоспорин-форте є доцільним для лікування та профілактики грибкових захворювань.

**Ключові слова:** Біоспорин-форте, кандидоз, антибіотикотерапія, профілактика, non-albicans, вульвовагініт.

У структурі гінекологічної патології перше місце належить інфекційно-запальним захворюванням. При цьому головною складовою лікування є етіотропна антибіотикотерапія.

Змішана етіологія запальних захворювань статевих органів, поширена резистентність мікроорганізмів до антибіотиків потребують використання препаратів широкого спектра дії. Крім того, часто виникає необхідність комбінувати антибіотики та проводити емпіричну терапію зі зміною препаратів.

Основним фактором захисту макроорганізму людини від агресивної дії екзогенної мікрофлори є колонізаційна резистентність біотопів природних порожнин тіла, які контактують із зовнішнім середовищем. Колонізаційна резистентність – це сукупність механізмів, які підтримують стабільність популяційного та кількісного складу компонентів нормальної мікроценозу. Найбільш важливим в акушерстві та гінекології є захисні механізми нормального складу автохтонної мікрофлори піхви та кишечника [1].

До захисних функцій нормофлори належать також стимуляція та стабілізація цілісності епітелію, активна участь у регуляції функцій як місцевого, так і гуморального імунітету. Представники нормальної мікрофлори, а також пробіотичні штами мікроорганізмів, мають високі імуногенні властивості, що проявляються у підтриманні концентрації секреторного IgA на слизовій оболонці, регуляції дозрівання лімфоцитів, генералізації імунної відповіді. Секреторні IgA здатні зв'язуватись із патогенними мікроорганізмами й іншими антигенами та перешкоджати їхній адгезії на епітеліоцитах. Дисбаланс нормальної мікрофлори кишечника може призвести до порушення функціонування чинників місцевого мунітету, створюючи умови для прикріплення патогенів та активації умовно-патогенної мікрофлори, а також імунодефіцитний стан місцевої ланки імунітету може призвести до кількісних і якісних змін у мікрофлорі [2].

Лактобацили, що представлені у здоровій піхві, є частиною нормальної бактеріальної мікробіоти і захищають макроорганізм від урогенітальних інфекцій, підтримуючи низький рівень рН (<4,5), продукуючи бактеріостатичні та бактерицидні речовини та шляхом конкурентного витіснення. Предомінують піхвові види *Lactobacillus* є *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. vaginalis* та *L. jensenii* зазвичай асоціюється із нормальною мікробіотою, у той самий час, *L. Iners* супроводжує бактеріальні вагінози. Для запобігання виникненню бактеріальних вагінозів та дріжджових інфекцій нормальну мікробіоту необхідно підтримувати використанням пробіотиків: піхвові лактобацили є ідеальними для цього. Більше того, колонізаційні пробіотики можуть бути розроблені для доставки мікробіоцидів у піхву, комбінуючи як бактерицидну, так і специфічну пробіотичну активність лактобацил.

На сьогоднішній день різноманітні соціальні та медичні фактори призвели до збільшення кількості жінок зі зниженою протиінфекційною реактивністю організму. У зв'язку з цим особливе значення в етіології інфекційних захворювань отримали умовно-патогенні мікроорганізми, а також гриби [3, 4].

Системне застосування будь-якого препарату із антибактеріальною активністю діє на склад нормального біотопу піхви та кишечника. Виникають нові взаємозв'язки між мікроорганізмами, змінюється їхня патогенність та активність. Усе це призводить до зниження загальної резистентності організму, зниження ефективності лікування, можливості суперінфекції та підвищення частоти рецидивів. У літературних джерелах останнього десятиліття виділяють як найбільш часті: бактеріальний вагіноз (БВ), неспецифічний вагініт (НВ) та вагінальний кандидоз (ВК).

ВК – інфекційне ураження слизової оболонки піхви, яке спричинюють дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Це захворювання уражує, як правило, жінок репродуктивного віку, рідше зустрічається у пубертаті, пері- та постменопаузі.

В останні роки поширеність ВК неухильно зростає, частота його складає 30–45% у структурі інфекційних уражень вульви та піхви. Сьогодні ця інфекція посідає друге місце серед усіх інфекцій піхви і є однією з найбільш поширених



причин звернення жінок по медичну допомогу. У США щорічно реєструється 13 млн випадків цього захворювання. ВК часто виникає у вагітних жінок – за даними різних авторів захворюваність досягає 40–46% і є однією з причин розвитку ускладнень вагітності. ВК виявляють у 30% онкологічних хворих і у 64% хворих з різними ендокринними порушеннями [5].

Важливу роль у розвитку та хронізації ВК відіграють імунні порушення. Доведеним фактом є існування змін показників імунного статусу у пацієнток з рецидивним кандидозом.

У літературі останніх років широко обговорюється питання про зниження чутливості грибів *Candida* до існуючих протигрибкових препаратів, про формування резистентних форм збудника, а також про появу нон-альбікантних видів (non *Candida albicans*), по відношенню до яких більшість антимікотичних препаратів, що традиційно призначають, є неефективною [6].

Якщо до появи триазолів питома вага *C. albicans* в етіології ВК складала близько 97%, то через 15 років їхнього застосування доля *C. albicans* знизилась до 30%, а види нон-альбікант домінують сьогодні в 70% випадків, частіше при хронічному рецидивному перебігу. Зміна етіологічної структури *Candida* на користь нон-альбікант при ВК і є ведучою ланкою підвищення стійкості до флюконазолу та інших антимікотиків [7].

В останні роки в медичній практиці широко застосовують біопрепарати з живих мікробних культур. Ці препарати-пробіотики використовуються для корекції порушень мікробіоценозу різних екологічних ніш макроорганізму. Низка відомих пробіотиків – Біфідумбактерин, Лактобактерин, Біфіформ базуються на молочнокислих бактеріях, але використовуються й інші мікроорганізми – кишкові палички, ентерококи, дріжджі. Накопичено значний досвід застосування бактерій роду *Vacillus* як основи пробіотиків (Бактисубтил, Ентерожерміна). Ці препарати дозволені для застосування в гінекологічній практиці, в тому числі для лікування вагітних та жінок, які годують. Але обмеженість спектра специфічної активності існуючих пробіотиків та різноманітність мікроекологічних порушень нормофлори диктують необхідність впровадження у гінекологічну практику нових препаратів з живих мікробних культур.

В останні роки все більше уваги приділяють розробці та впровадженню методів, дія яких реалізується підвищенням неспецифічної резистентності макроорганізму. Безумовно, важливу роль у формуванні резистентності до антимікотичних препаратів відіграє і той факт, що найчастіше жінки лікуються самостійно, не звертаючись за консультацією у спеціалізовані медичні заклади. У результаті вживання неадекватних доз препарату, а також недотримання тривалості курсу лікування призводять до появи рецидивних форм захворювання [8, 9].

Сучасний погляд на патогенез ВК, особливо рецидивного, дозволяє розглядати його з позицій системного полігландулярного аутоімунного захворювання, при якому зміни імунного статусу є основою.

Терапія ВК, особливо хронічного і рецидивного, вимагає трансформації існуючих підходів. Перспективні на сьогодні триазолі (флюконазол, ітраконазол) з метою ерадикації збудника в гострій стадії призначають протягом 7–14 днів, а при хронічному і рецидивному перебігу – не менше 6 міс. Основними їхніми недоліками є потенційна гепатотоксичність та розвиток як клінічної, так і мікробіологічної резистентності. Ще один серйозний недолік цих препаратів – їхня перекресна взаємодія з іншими лікарськими засобами [10, 11].

Інновація пропонованого підходу в лікуванні хворих з ВК або рецидивним ВК полягає в антагонізмі і заглушенні надлишкового росту умовно-патогенних грибів, зміщенні рН піхви у кислий бік, модуляції імунітету шляхом введення

природних штамів *Bacillus subtilis* і *B. Licheniformis*, які, будучи транзитними учасниками мікробіоценозу, протягом 24–36 год самоелімінуються. Починаючи діяти в місці контакту зі слизовими оболонками травного тракту, останні протягом 2 год практично повністю (до 90%) переходять у вегетативні форми з інтенсивною продукцією каталази, субтілізину, дипіколінової кислоти, що створює умови для домінування і активного росту власних *Lactobacillus*.

*Bacillus subtilis* – грам-позитивна, споруутворювальна, аеробна бактерія, що живе у ґрунті. Спочатку була описана у 1835 р. Еренбергом як *Vibrio subtilis*, у 1872 р. була перейменована Коном у *Bacillus subtilis*. Назва «сінна паличка» вид отримав через те, що накопичувальні культури цього мікроорганізму отримують з сінного екстракту. Є продуцентом поліпептидних антибіотиків, а також ферментів (амілази, протеази), які отримують промислово.

*Bacillus licheniformis* – грам-позитивна, споруутворювальна, аеробна бактерія, сапрофіт. Часто знаходиться у ґрунті і пір'ї птахів.

Дослідження щодо впровадження у медичну практику спорових біологічних препаратів ведуться вже кілька десятиліть. Найцікавішим і ефективним представником самоелімінативних антагоністів на основі споруутворювальних транзитних бацил є засіб Біоспорин вітчизняної компанії Біофарма (ліофілізат у флаконах) і Біоспорин-форте (капсули для перорального вживання).

Нині існують численні дані щодо використання препарату Біоспорин, розробленого в Інституті мікробіології і вірусології НАН України, для профілактики та лікування порушень фізіологічного балансу мікрофлори. Основу препарату становлять 2 культури аеробних споруутворювальних бактерій, які доповнюють одна одну за спектром специфічної активності.

Функціональний харчовий продукт Біоспорин-форте застосовується дорослим та дітям старше 12 років. Функціональний харчовий продукт Біоспорин у флаконах застосовується дорослим та дітям від народження. Найважливішою характеристикою Біоспорину є його висока антагоністична активність до сальмонел, шигел, ентеропатогенних ешерихій, стафілококів і навіть до таких мікроорганізмів, на які не діють інші біопрепарати, – кандид, ієрсиній, кампілобактерій, хелікобактерій. У той самий час, засіб не пригнічує представників нормальної мікрофлори. За весь час застосування Біоспорину не були зареєстровані випадки побічних реакцій, пов'язаних з його використанням. Разом з цим, Біоспорин активізує індукцію ендогенного інтерферону, підвищує фагоцитарну активність лейкоцитів, активізує комплекс ферментів, які покращують процеси травлення.

Бацили не формують біоплівки, оскільки їхні адгезивні властивості слабо виражені. Їхня активність виявляється в кишечнику і пов'язана, передусім, не з конкурентними взаєминами за місця прикріплення до слизової оболонки, а з високою антагоністичною активністю відносно багатьох патогенних бактерій. Одночасно бактерії роду *Bacillus* не виявляють антагоністичної дії щодо представників нормофлори, що створює умови для безконкурентного відновлення мікрофлори.

Антагоністична дія бацил здійснюється за рахунок продукції різних за природою біологічно активних речовин, дипіколінової кислоти спор, лізоциму, літичних ферментів, поліпептидних антибіотиків.

Установлено, що *Bacillus subtilis* B-439 продукує комплекс сполук низькомолекулярних речовин з амфіфільними властивостями, що належать до циклічних ліпопептидів з групи ітуринів, які широко відомі своїми антагоністичними антифунгальними властивостями.

Для виявлення ефективності засобу Біоспорин було проведено клінічне дослідження, метою якого було

Таблиця 1

**Клінічні прояви в обстежуваних пацієнток до початку лікування**

Клінічні прояви	Кількість пацієнток					
	Група I, n=30		Група II, n=30		Група III, n=30	
	Усього	%	Усього	%	Усього	%
Біль у нижніх відділах живота	30	100	30	100	30	100
Лихоманка	30	100	30	100	30	100
Порушення менструальної функції	20	66,6	20	66,6	22	73,4
Дизуричні розлади	10	33,3	11	36,6	8	26,7
Біль при сечовипусканні	7	23,3	9	30,0	9	30,0

Таблиця 2

**Бактеріологічне дослідження до початку лікування**

Мікроскопічний об'єкт	Частота позитивних результатів, n (%)		
	Група I, n=30	Група II, n=30	Група III, n=30
Ключові клітини	11 (36,6)	12 (40,0)	10 (33,3)
Епітеліальні клітини	13 (43,3)	13 (46,6)	15 (50,0)
Лейкоцити:			
< 10 у полі зору	5 (16,7)	6 (20,0)	8 (26,7)
10-20 у полі зору	10 (33,3)	13 (43,3)	10 (33,3)
більше 20 у полі зору	15 (50,0)	11 (36,7)	12 (40,0)
Змішана флора	17 (56,6)	16 (53,3)	16 (53,3)
Candida alb.	7 (23,3)	6 (20,0)	8 (26,6)
Non-albicans, гриби	14 (43,3)	14 (43,3)	13 (46,6)
Lactobacillus spp.	19 (63,3)	18 (60,0)	17 (56,6)

Таблиця 3

**Бактеріологічне дослідження вагінального мазка**

Мікроскопічний об'єкт	Частота позитивних результатів, n (%)		
	Група I, n=30	Група II, n=30	Група III, n=30
Ключові клітини	4 (13,3)	5 (16,6)	5 (16,6)
Епітеліальні клітини	4 (13,3)	5 (16,6)	3 (10,0)
Лейкоцити:			
< 10 у полі зору	29 (96,7)	27 (90,0)	30 (100,0)
10-20 у полі зору	1 (3,3)	3 (10,0)	0 (0,0)
більше 20 у полі зору	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Змішана флора	2 (6,7)	2 (6,7)	1 (3,3)
Candida alb.	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Non-albicans, гриби	8 (26,6)	4 (13,3)	2 (6,7)
Lactobacillus spp.	10 (33,3)	17 (56,6)	29 (96,6)

порівняння якості впливу на грибкові ускладнення хімічних антимікотиків та імуномодулювального засобу Біоспорин. Аналіз інтегрованих даних щодо біологічного впливу на організм та віддалених результатів терапії обґрунтовує вибір Біоспорину.

**Мета дослідження:** визначення ефективності застосування засобу Біоспорин для попередження грибкових ускладнень у жінок, що отримували антибіотикотерапію, та порівняння віддалених результатів лікування хімічними антимікотиками та Біоспорином.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

У 2015 році було проведено клініко-лабораторне обстеження 90 жінок репродуктивного віку, які отримували терапію антибактеріальними препаратами з приводу запальних захворювань органів малого тазу у стадії загострення.

Пацієнток було розподілено на три групи, епідемічно рівнозначні:

*I група* – 30 жінок, що отримували антибактеріальну терапію (цефалоспорини + метронідазол; 10 днів) з приводу інфекційних захворювань статевих органів, симптоматичну та дезінтоксикаційну терапію. Паралельно проводилася профілактика грибкових ускладнень синтетичними антимікотичними засобами (флюконазол 150 мг одноразово).

*II група* – 30 жінок, що отримували антибактеріальну, симптоматичну та дезінтоксикаційну терапію. Паралельно проводилася профілактика грибкових ускладнень синтетичними антимікотичними засобами (флюконазол 150 мг одноразово) та відновлення флори шляхом призначення біфідо- та лактобактерій per os, 2 рази на добу, перед їдою, курс – 14 днів.

*III група* – 30 жінок, що отримували антибактеріальну, симптоматичну та дезінтоксикаційну терапію, імуномодулювальну терапію препаратом Лаферомакс (1 мл 2 рази на добу, 5 днів) та з метою попередження грибкових ускладнень – Біоспорин-форте по 1 капсулі 2 рази на день загальним курсом 14 днів.

Оцінювання ефективності протигрибкової терапії було

проведено за клінічними критеріями: відсутністю скарг на свербіж, біль, виділення у ділянці статевих шляхів. А також за даними мікроскопії мазка на флору через 7–10 днів, 1 та 6 міс після закінчення лікування, бактеріологічного посіву – через 1 і 6 міс після закінчення терапії.

Профілактична терапія грибкових ускладнень проводилася за наступною схемою:

- I група отримувала як основний препарат антимікотик флюконазол перорально (150 мг одноразово).
- II група отримувала антимікотик флюконазол перорально (150 мг одноразово) та пробіотик, що містить біфідо- та лактобактерії, рег ос, курс – 21 доба (3 тиж).
- III група отримувала Біоспорин-форте по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 14 днів за 30 хв до їди.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

#### Результати обстеження до лікування

Вивчення особливостей репродуктивної функції жінок груп дослідження встановило, що одну і більше вагітностей мали лише 36 (40,0%) пацієнток. Пологами закінчилися вагітності 30 (33,3%) жінок. Від небажаної вагітності захищалися 48 жінок, серед яких жодна не використовувала пероральні контрацептиви, 60 (66,6%) жінок обрали бар'єрний метод (презерватив), 6 (6,6%) – сперміциди (бензалконія хлорид), 6 (6,6%) – внутрішньоматкову контрацепцію. Строк використання внутрішньоматкових засобів не перевищував трьох років.

Серед перенесених гінекологічних захворювань переважали хронічні запальні захворювання матки та/або її придатків у стадії загострення. Ектопії і/або цервіцити раніше діагностовано у 42 (46,6%) жінок, запальні процеси придатків матки – у 21 (23,3%), ендометрити після пологів і абортів – у 6 (6,7%).

Тривалість основного захворювання варіювала від декількох годин до декількох днів. Основними його клінічними проявами були біль різної інтенсивності, локалізований у нижніх відділах живота (100%), лихоманка субфебрильного типу (100%), порушення менструальної функції за типом мено- і метрорагії (70,0%), дизуричні розлади (30,0%), біль при сечовипусканні (26,7%) (табл. 1). У всіх спостереженнях больовий синдром характеризувався як помірний, а температура тіла не перевищувала 37,8 °С. Ациклічні маткові кровотечі мали скудний характер, дизуричні розлади були представлені відчуттям печіння або різі при сечовипусканні, 5 пацієнток скаржилися на емпіричні позиви до сечовипускання.

Скарги на рясні слизисто-гнійні (гнійні) виділення із статевих шляхів пред'являли 18 (20,0%) жінок, помірні – 42 (46,6%), мізерні – 30 (33,3%). Білі з неприємним (аміни) запахом відзначали 15 (16,6%) пацієнток.

Бактеріологічне дослідження проводилося шляхом фарбування за Грамом (табл. 2).

Після проведення антибактеріальної терапії та профілактичних протимікотичних заходів на 7–10-й день було проведено бактеріологічне дослідження вагінального мазка (табл. 3).

Із даних бактеріологічного дослідження вагінального мазка видно, що антибактеріальна терапія виявилася ефективною в усіх групах, але протигрибкові заходи більш ефективні у групі III, яка в якості антимікотика отримувала засіб Біоспорин-форте. Його перевага над синтетичними антимікотиками полягає в тому, що гриби типу non-albicans не можуть розвиватися у середовищі із низькою кислотністю, яку забезпечують лактобацили. Більше того, лактобацили активно займають вагінальний біотоп, що не дає можливості розвитку патогенної флори. З іншого боку, гриби, такі, як

*Candida albicans*, і тим більше non-albicans, мають досить високу резистентність до хімічних антимікотиків, що перешкоджає їхньому ефективному впливу. Група, яка вживала перорально препарат з лакто- і біфідобактеріями, показала дещо гірший результат, що свідчить про меншу ефективність обраної схеми.

За результатами проведеного дослідження було доведено, що засіб Біоспорин-форте є більш ефективним у профілактиці грибкових ускладнень, що виникають після антибактеріальної терапії, ніж синтетичні антимікотичні препарати.

Позитивний ефект досягається завдяки нормалізації складу вагінальної мікрофлори. Із дослідження видно, що група пацієнток, які вживали Біоспорин-форте, має на 63,3% більшу кількість пацієнток із достатньою концентрацією лактобацил, ніж у групі, що не отримувала пробіотиків, та на 40,0% більше, ніж у групі, що вживала пероральний препарат з лакто- і біфідобактеріями разом із флюконазолом протягом 14 днів. У той самий час, у жінок I та II груп виділено більше грибів, особливо типу non-albicans. Це можна пояснити тим, що гриби цього роду мають особливо високу резистентність до синтетичних антимікотиків, але пригнічуються нормальною мікрофлорою [7].

### ВИСНОВКИ

Виходячи з результатів даного дослідження, можна зробити висновок, що використання засобу Біоспорин-форте є доцільним для застосування у клініці у комплексі з антибактеріальною терапією з метою попередження грибкових ускладнень і у якості монотерапії у пацієнток із вагінальними мікозами.

### Использование Биоспорин-форте в комплексе лечения, на фоне антибиотикотерапии Е.М. Гопчук

**Цель исследования:** определение эффективности использования средства Биоспорин-форте по сравнению с синтетическими антимикотическими средствами в профилактике грибковых осложнений после антибактериальной терапии на фоне повышения общей резистентности грибов к современным антимикотическим препаратам.

**Материалы и методы.** В 2015 году было проведено клиническое исследование, которое включало 90 женщин репродуктивного возраста, получавших антибактериальную терапию для лечения воспалительных заболеваний половой системы. Пациентки были поделены на три равные группы: I в качестве профилактики получала синтетические антимикотические препараты (флюконазол), II – пероральную форму лакто- и бифидобактерий, а III – Биоспорин-форте, который имеет непосредственное влияние на вагинальную микрофлору. Все пациентки были полностью обследованы: и клинически, и лабораторно до и после курса лечения.

**Результаты.** Число выделенных грибов, согласно данным бактериологического исследования, в группе, которая получала Биоспорин-форте, было значительно ниже, чем в группе I (6,7% и 26,7% соответственно), а также количество представителей нормальной микрофлоры было большим, чем в группе, которая получала флюконазол (96,6% и 33,3%). Согласно этим данным можно утверждать, что Биоспорин-форте является более эффективным в профилактике грибковых осложнений после антибактериальной терапии.

**Заключение.** Использование препаратов на основе лактобацилл с целью предупреждения постантибактериальных вульвовагинитов является перспективным и эффективным методом в современной гинекологии. Более того, грибы, резистентные к классическим синтетическим противогрибковым препаратам, сохранили высокую чувствительность к антагонистичной нормальной микрофлоре. Следовательно, использование Биоспорин-форте является уместным для лечения и профилактики грибковых заболеваний.

**Ключевые слова:** Биоспорин-форте, кандидоз, антибиотикотерапия, профилактика, non-albicans, вульвовагинит.



# БІОСПОРИН ФОРТЕ

- ✓ *B.subtilis*, *B.licheniformis* виявляють високу антагоністичну активність до *Candida spp.*, ентеропатогенних *E.Coli*, *Staphylococcus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, в тому числі стійких до дії антибіотиків\*
- ✓ Не впливає на представників нормальної мікрофлори\*



\*Згідно листка-вкладиша, щодо застосування продукту функціонального харчового Біоспорин–Форте.  
Висновок ДСЄЕ від 02.07.2015 №05.03.02-04/28857  
Не є лікарським засобом. Продукт функціональний харчовий.

Інформація призначена для професійної діяльності для медичних та фармацевтичних працівників,  
для розповсюдження на спеціальних семінарах, конференціях з медичної тематики,  
або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів.  
Має застереження до споживання

**Using of biosporin-forte in complex treatment with antibiotics**  
**О.М. Гопчук**

**AIM:** To study an effectiveness of Biosporin-forte, comparing with synthetic antimycotic drugs, as prophylactics of post-antibiotic fungal complications, taking in attention increasing of general resistance of fungi to the modern antimycotics.

**Materials and Methods.** A clinical-study-design was used. It included 90 fertile women, who went through antibiotic therapy to treat infections of reproductive system. All the patients were divided on three equal groups, one of which got synthetic antimycotics (fluconazole) as a prophylactics of mycosis, one – tool oral forms of Lacto- and Bifidumbacteria, and the other one – got Biosporin-forte, which has direct influence on normal vaginal microflora and has high bioavailability. All the patients were completely examined:

clinically and using laboratory methods. Both: before and after the treatment.

**Results.** The number of cultivated fungi, according to bacteriological data, was noticeably lower in group, who got Biosporin-forte as a prophylactic of mycosis, than Group 2 (6,7% and 26,7% accordingly). Also quantity of Lactobacilli of normal flora was higher in first Group (96,6% and 33,3%). According to this information it could be said, that Biosporin-forte is more effective as a prophylactics of post-antibiotic mycosis.

**Conclusion.** The using of medical forms of lactobacilli to prevent post-antibiotic vulvovaginitis – is perspective and effective method in modern gynecology. Moreover, fungi, which are resistant to classical synthetic antimycotics, still have high level of sensibility for antagonistic normal flora. So, using of Biosporin-forte is appropriate for treatment and prophylactics of fungal invasions.

**Key words:** *Biosporin-forte, candidosis, antibiotics, prophylactic, non-albicans, vulvovaginitis.*

**Сведения об авторе**

**Гопчук Елена Николаевна** – Женская консультация ЦРБ Печерского района, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ**

1. Kirjavainen PV, Pautler S, Baroja ML et al. Abnormal immunological profile and vaginal microbiota in women prone to urinary tract infections. *Clin Vaccine Immunol.* 2009.16: 29–36.
2. Ferrer J. 2014 Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. *Int J Gynecol Obstet.* 71 (Supplement 1):21–27.
3. Köhler GA, Assefa S, Reid G. 2012. Probiotic interference of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 with the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans*. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 17: 63–64.
4. Бадретдинова Ф.Ф., Ахматгалиева М.А., Минибаева С.А. Реабилитационные мероприятия при бактериальном вагинозе. *Вестник восстановительной медицины.* 2007. 2: 62–64.
5. McMillan A, Dell M, Zellar MP, et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011. 86:58–64.
6. Larsson PG, Brandsborg E, Forsum U, et al. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. *BMC Infect Dis.* 2011. 10: 123–126.
7. Жукова С.И., Ткаченко Л.В. Эффективные схемы лечения острого и рецидивирующего кандидозного вульвовагинита. 2003. 16: 926.
8. Бенюк В.А., Никонюк Т.П. Современные аспекты диагностики и лечения бактериального вагиноза. *Медицинские аспекты здоровья женщины.* 2008. 5 (13): 22–24.
9. Martinez RCR, Franceschini SA, Patta MC, et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Letters in Applied Microbiology.* 2009. 48(3): 269–274.
10. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clinical Therapeutics.* 2008. 30(3): 453–468.
11. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, et al. Analysis of vaginal lactobacilli from healthy and infected women. *Appl Environ Microbiol.* 2008. 74: 4539–42.

Статья поступила в редакцию 10.03.2016

# Зміни вегетативної функції у жінок з вродженими вадами розвитку центральної нервової системи плода

**В.В. Подольський, Т.В. Авраменко, О.А. Шевченко**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** оцінити зміни вегетативної функції у жінок з вродженими вадами розвитку центральної нервової системи (ЦНС) плода.

**Матеріали та методи.** Проведено оцінювання функціонального стану вегетативної нервової системи у 45 вагітних з діагностованими вродженими вадами розвитку ЦНС плода на основі визначення вегетативного індексу Кердо (ВІ), коефіцієнта Хільдебрандта (КХ) і вегетативних рефлексів.

**Результати.** Установлено підвищення інтенсивності і патологічний характер вегетативних рефлексів, порушення міжсистемних співвідношень з підвищенням КХ і ВІ на фоні дії стресового чинника.

**Заключення.** Дані аспекти необхідно враховувати при веденні вагітності та підготовці до розродження.

**Ключові слова:** вегетативна нервова система, вагітність, вроджені вади, центральна нервова система, плід.

Під час вагітності відбуваються значні зміни функціонального стану вегетативної нервової системи (ВНС) і психіки вагітної, зростає почуття відповідальності, занепокоєння, пов'язане зі здоров'ям майбутньої дитини і можливими вадами розвитку, відбувається становлення інстинкту материнства. Вагітна жінка набагато гостріше реагує на навколишній світ, стає більш чутливою. З психологічної точки зору, за думкою Л. Перну, вагітність поділяється на 3 періоди (триместри):

**I триместр** являє собою місяці невпевненості і адаптації, почуття жінки є ще невизначеними. Вона щаслива від усвідомлення того, що чекає дитину, але може переходити від почуття радості до невизначеного страху, що включає в себе і задоволення, і хвилювання, і занепокоєння про майбутнє. Страх перед невідомістю може призвести до стану пригніченості з частими змінами настрою. Вагітній подобається її особливий стан іноді настільки, що вона стає вразливою, відчуває себе більш крихкою фізично і психологічно. Також їй хочеться бути предметом уваги і турботи.

**II триместр** характеризується місяцями рівноваги. Ті жінки, хто раніше не наважувався показати свою радість, віддаються їй цілковито, оскільки впевнені в існуванні всередині себе нового життя. Присутність дитини сприятливо впливає не тільки на думки, яву майбутньої матері, але й на її організм.

**III триместр** – найвідповідальніший. Дитина – це єдиний осередок думок і інтересів майбутньої матері. Якщо в I триместрі вагітності дитина була надією, потім упевненістю, то в II триместрі присутність дитини стала ще більш відчутною. У III триместрі події повсякденного життя відступають на другий план, цікавлячи жінку все менше і менше, її думки концентруються на дитині, яку вона носить. Жінка стає байдужою до оточуючого не тільки в емоційному, а й в інтелектуальному плані: вона насилу примушує себе цікавитися роботою, її увага розсіюється, може збільшуватись кількість професійних помилок [9].

Слід відзначити й дію такого суттєвого фактора, як якість емоційного зв'язку між матір'ю і дитиною. Т. Верні

вважає, що думки, переживання, відчуття матері передаються дитині. У майбутньому вони відіграють істотну роль у становленні його характеру, поведінки і психічного здоров'я. Низка дослідників підкреслюють негативний вплив емоційного стресу матері на вагітність і пологи, стан плода і дитини [3, 14].

Вроджені аномалії розвитку ЦНС складають одну з найбільш гострих і драматичних проблем сучасної медицини зі значним стресорним впливом на організм жінки. Слід зазначити, що у випадку вираженого впливу стресових факторів відбувається пригнічення антистресового захисту, зменшення адаптаційно-компенсаторних можливостей організму, виникають розлади психіки, особливо депресивного і невротичного рівня, гормональний дисбаланс і гіпертензивні розлади. При дії на організм факторів, що не перевищують умовний «пороговий» рівень, організм експресує адаптивні програми з підвищенням його резистентності. Надмірна і тривала дія на організм подразнювального фактора призводить до виникнення умовних рефлексів, що реалізуються у спотвореній формі з «виснаженням» захисних резервів. Відзначено й суттєвий вплив стресорних факторів на перебіг вагітності і перинатальні наслідки: підвищення частоти плацентарної недостатності, затримка росту плода, передчасні пологи, народження дітей з низькою масою тіла [2, 13, 19, 20].

При цьому слід зазначити, що, починаючи з моменту запліднення і до завершення пологів, у функціональній системі мати–плацента–плід виникають адаптивні механізми, що спрямовані на підтримання гомеостазу з початку вагітності, а в подальшому – сталість фізіологічних функцій матері (енантиостаз) у процесі виношування плода [1, 8].

З початком вагітності з вихідного психосоматичного статусу, акушерської та соматичної патології відбувається формування домінанти вагітності [4, 8]. Сформована домінанта вагітності сприяє неускладненому перебігу пологів та післяпологового періоду, що є наслідком її своєчасної зміни домінантою пологів. Домінанта пологів залежить від вираженості домінанти вагітності і впливає на клінічний перебіг пологів, післяпологовий період та стан здоров'я новонародженого. При несприятливих умовах (вплив на організм матері патологічних екзогенних і ендогенних факторів) відбувається зміна на кататоксичні програми, що, в свою чергу, зумовлює формування патологічної детермінанти [2, 4], яка надалі, навіть у разі ліквідації етіологічного фактора, зумовлює існування спотвореної реакції. Порушення функціонування домінанти вагітності, особливо на фоні психоемоційного стресу або збільшеної тривожності, сприяє більш ранній і швидкій активації центральних механізмів регуляції артеріального тиску і артеріальної гіпертензії (АГ) [7, 16]. Наступним моментом є активне гальмування функціональних систем з подальшими морфофункціональними змінами, і організм сприймає вагітність у вигляді ендогенного патологічного фактора. Відбувається запуск механізму переривання вагітності [6, 8].

Стан ВНС, яка здійснює координуючу функцію і забезпечує реалізацію компенсаторно-присотувальних реакцій з



Розподіл вроджених аномалій ЦНС плода у вагітних за структурою, n=45

Вроджена аномалія ЦНС плода	Кількість жінок із даною патологією плода	
	n	%
Spina bifida	10	22,2
Аномалія Арнольда-Кіарі 1-го типу	1	2,25
Аномалія Арнольда-Кіарі 2-го типу	8	17,8
Синдром Денді-Уокера	9	20
Аномалія мозолистого тіла (агенезія, гіпоплазія)	6	13,4
Гідроцефалія	3	6,7
Множинні вади розвитку ЦНС	5	11
Арахноїдальна кіста головного мозку	1	2,25
Аневризма вени Галена	2	4,4
Усього	45	100

формуванням гестаційного гомеостазу, дозволяє говорити про вираженість захисно-приспосувальних реакцій організму. У складі ВНС виділяють симпатичний і парасимпатичний відділи. В ранні терміни вагітності характерною є ваготонія, про що можуть свідчити такі реакції, як нудота, слинотеча, блювання. При подальшому перебігу вагітності спостерігається стабілізація порога збудливості з переважною симпатикотонією. У III триместрі настає більш помітне посилення парасимпатичного впливу. Після народження характерним є зниження вираженості вегетативних рефлексів з переважним ослабленням парасимпатичних впливів [5, 17, 18].

Симпатичний відділ забезпечує адаптацію організму до умов існування, а парасимпатичний сприяє відновленню порушеної рівноваги. Гуморальна регуляція функцій організму доповнює і продовжує ефекти нервової регуляції. При цьому важливу роль відіграє підтримка співвідношення (баланс) між симпатичною і парасимпатичною системами. Переважання парасимпатичної нервової системи може свідчити або про виснаження адаптаційних механізмів, що супроводжувалось до того збільшенням симпатичної активності, або розглядатись як відповідна реакція на гальмування симпатичної нервової системи і свідчити про включення кататоксичної адаптаційної програми [5, 10].

У разі включення кататоксичної програми адаптації виникає комплекс вегетативних і поведінкових змін з невідповідністю між ефективністю компенсаторно-захисних реакцій і ступенем пригнічення функцій пошкоджених систем з роз'єднанням у взаємодії стрес-реалізуючої і стрес-лімітуючої систем [6, 11]. Стрес-реалізуюча система представлена центральним і периферійним компонентами. Центральний компонент – у вигляді вищих центрів регуляції нервової діяльності: фронтальна кора, лімбічна система, ретикулярна формація і судиноруховий центр. У разі їхнього перезбудження в умовах стресу виникає дезорганізація вищої нервової діяльності та перевантаження серцево-судинної системи. Периферійний компонент – у вигляді стрес-індукованої гіперфункції симпатико-адреналової системи із запуском низки патологічних процесів, що опосередковує шкідливу дію фактора стресу на організм. Клінічно це проявляється АГ з розвитком судинного спазму, порушенням мікроциркуляції та обміну речовин. Якщо не усунена дія стресорного фактора з перевищенням його «порогового» рівня, відбувається зрив адаптації і «виснаження» захисних резервів. Активація адренергічних структур мозку з реципрокною депресією холінергічних структур відповідає переходу на новий стан, що спрямовано на підтримку енантіостазу, спазму судин. Посилення процесів перекисного окиснення ліпідів спричинює активацію процесів альтерації з руйнуванням мембран клітин, виділенням тромбопластичних речовин в циркулюючу кров.

Стрес-лімітуюча система обмежує шкідливу дію стресу і також представлена центральним і периферійним компонентами. Центральна частина – у вигляді холін-, дофамін-, ГАМК-, адренергін-, серотонінергічної і опіатної систем, які структурно також мають відношення до кіркових аналізаторів, лімбічної системи і ретикулярної формації, захищає їх від функціонального перенапруження у відповідь на дію стресу. Периферійний компонент представлений антиоксидантами, антигіпоксантами, простагландінами груп E і I, системою аденінових нуклеотидів, регуляторами іонних каналів, інгібіторами протеолізу та автолізу. При недостатності стрес-лімітуючої системи та її неадекватному реагуванні відбувається переважний вплив стрес-реалізуючих факторів і зрив захисних механізмів [5, 12, 15].

Під час діагностики вроджених вад розвитку ЦНС у плода відбувається значний вплив на організм вагітної стресорного фактора з розвитком вегетативного дисбалансу з психічною дезадаптацією, що може мати негативне значення щодо виношування вагітності, родорозрішення і майбутніх вагітностей.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були включені 45 вагітних жінок. Вік жінок коливався від 17 до 43 років (27±0,86 року).

21 вагітна з даної групи була з Києва та Київської області, 3 – з Хмельницького та Хмельницької області, 2 – з Вінниці, 1 – з Одеси, 1 – з Чернігова, 1 – з Рівного, 4 – з Тернопільської області, 2 – з Волинської, 2 – з Кіровоградської, 2 – з Миколаївської, 1 – з Черкаської, 1 – з Житомирської, 1 – із Закарпатської, 1 – з Дніпропетровської області, 2 – із Криму.

Перша вагітність була у 24 жінок, друга – у 9, третя – у 5, четверта – у 4, п'ята, шоста, сьома – по одному випадку.

Уроджені аномалії ЦНС плода за структурою наведені в табл. 1.

Функціональний стан ВНС жінок з діагностованими вадами розвитку ЦНС плода оцінювали за допомогою визначення ВІ, КХ і вегетативних рефлексів (окосерцевий, сольарний, ортокліностатичний, дермографізм). Дослідження проводили перед розродженням та після нього або після переривання вагітності.

Визначення ВІ рекомендовано для встановлення переважання пара- або симпатикотонії [5] і розраховувалось за формулою:

$$ВІ = (1 - АТ \text{ діаст/ЧСС}) \times 100,$$

де ВІ – вегетативний індекс Кердо (ум.од.), АТ діаст. – діастолічний артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень за 1 хв. У нормі та спокої ВІ дорівнює (+5) – (+7). Значення ВІ зі знаком «+» свідчить про переважання симпатичного тону, зі знаком «-» – парасимпатичного тону. В

Значення ВІ и КХ у обстежених вагітних, n=45

Показники	Перед розродженням	Після розродження або переривання вагітності
ВІ, ум.од.	12,75±1,64	8,3±1,81*
КХ, ум.од.	5,19±0,2	4,55±0,24**
ЧСС, хв <sup>-1</sup>	77,0±2,6	73,0±2,8

Примітки: \* – достовірна відмінність між показниками, p<0,01; \*\* – достовірна відмінність між показниками, p<0,001.

Характеристика вегетативних рефлексів у обстежених вагітних, n=45

Рефлекси	Перед розродженням	Після розродження або переривання вагітності
Окосерцевий	+15 (33,3%), ++6 (13,4%), -15 (33,3%), С 9 (20%)	24 (53,4%), ++12 (26,6%), -9 (20%)
Солярний	+27 (60%), ++6 (13,4%), -12 (26,6%)	+33 (73,4%), ++12 (26,6%)
Ортостатичний	+25 (55,5%), -20 (44,5%)	+34 (75,5%), -11 (24,5%)
Кліностатичний	+25 (55,5%), -20 (44,5%)	+34 (75,5%), -11 (24,5%)
Дермографізм	Ч 12 (26,6%), Р 6 (13,4%), Б 27 (60%)	Ч 21 (46,7%), Р 9 (20%), Б 15 (33,3%)

Примітки: + – позитивний рефлекс, ++ – різко позитивний рефлекс, - – негативний рефлекс, С – спотворений рефлекс, Ч – червоний дермографізм, Р – рожевий дермографізм, Б – білий дермографізм.

умовах стресу найбільш характерним є збільшення ВІ, що відображає підвищення симпатичного тону. Зниження індексу Кердо в умовах стресу розцінюється як функціональне виснаження симпатико-адреналової системи.

Коефіцієнт Хільдебрандта (КХ) розраховувався за формулою:

$$КХ = ЧСС / ЧД,$$

де ЧСС – частота серцевих скорочень, ЧД – частота дихання за 1 хв. При цьому слід враховувати, що зміна ритму серця є універсальною реакцією організму у відповідь на будь-який вплив подразнювального фактора, але для оцінювання якості адаптації організму, вираженості його загальної пристосувальної реакції на дію стресу, необхідно досліджувати відхилення серцевого ритму з визначенням міжсистемних співвідношень у функціональній системі, а не лише одну вимірювану ЧСС. КХ у межах 2,8–4,9 свідчить про нормальні міжсистемні співвідношення. Відхилення від цих показників свідчить про дисбаланс у діяльності функціональної системи [5].

Ураховуючи зміни під час дії стресового чинника вегетативного балансу з ЧСС, також визначали окосерцевий рефлекс Даньїні–Ашнера, солярний рефлекс Тома–Ру і ортокліностатичний. Ці вегетативні рефлекси дозволяли досліджувати систему n. vagus на різних рівнях (обличчя, червона порожнина) з визначенням вираженості синдрому вегетативної дистонії та встановленням зв'язку з КХ. Рефлекси розцінювали як позитивні при уповільненні пульсу на 4–12 ударів, при уповільненні пульсу більш ніж на 15 ударів – різко позитивні, за відсутності змін пульсу – негативні, при збільшенні пульсу більш ніж на 4 – спотворені. Також проводили дослідження дермографізму (червоний, рожевий, білий). Для визначення окосерцевого рефлексу Даньїні–Ашнера відбувалось помірне тиснення на обидва ока великим та вказівним пальцями правої руки за 10 с в горизонтальному положенні вагітної. У випадку визначення солярного рефлексу – тиснення за 10 с у середині між нижнім кінцем груднини та пупком (у горизонтальному положенні вагітної); у разі ортокліностатичного рефлексу – визначали пульс при переході у вертикальне положення і навпаки. Також проводили визначення дермографізму (червоний, рожевий, білий) [5].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень наведені в табл. 2 і 3.

Аналізуючи результати досліджень, слід було відзначити, що у вагітних з вродженою патологією ЦНС плода відзначалися високі показники ВІ і КХ – вище верхньої межі норми з переважанням патологічної спрямованості вегетативних рефлексів (спотворені, негативні) і переважно білий дермографізм (див. табл. 2 і 3). Це свідчило про порушення міжсистемних відносин у функціональній системі організму з вираженою вегетативною дистонією – ослабленням парасимпатичних і посиленням симпатичних реакцій. Це дозволило зробити висновок, що на фоні дії стресорного фактора у жінок з вродженою патологією ЦНС плода зростала інтенсивність вегетативних рефлексів з їхньою патологічною спрямованістю і вираженим вегетативним дисбалансом. Переважання активності симпатичного відділу ВНС визначає посилене витрачання функціональних резервів, що робить вагітних малорезистентними, малоадаптивними і неспроможними стримувати розвиток патологічного процесу. Це відображало не тільки стан ВНС, а й зміни в системі гемодинаміки, що реалізується за участю ВНС. Вегетативна дисфункція і спотворені вагальні рефлекси можуть свідчити про неповноцінність рефлексів вагусної системи, роль яких полягає в регуляції внутрішніх органів, забезпеченні кроворозподільних механізмів відповідно до потреб організму.

Дані аспекти необхідно враховувати у разі підготовки вагітних до розродження, оскільки в третій період пологів і після пологів вегетосудинна система повинна швидко пристосуватися у зв'язку з виключенням плацентарного кровообігу. При цьому неадекватність вегетосудинних рефлексів, порушення кроворозподільних механізмів при вираженому вегетативному дисбалансі може призвести до колапсу, патологічної крововтрати під час пологів, маткової кровотечі і шоку. Порушення адапційних механізмів і матково-плацентарного кровотоку є основною патогенетичною ланкою фетоплацентарної недостатності. Це визначає необхідність у таких жінок поглибленої діагностики стану фетоплацентарної системи, оскільки фетоплацентарна недостатність є причиною ускладнення вагітності і розвитку перинатальної патології. Після розродження відзначали позитивну динаміку у вигляді зменшення вираженості симпатикотонії зі зниженням ВІ (12,7±2,64 і 8,3±1,81 – перед і після

розродження відповідно), нормалізації КХ ( $5,3 \pm 0,4$  і  $4,55 \pm 0,24$  – перед і після розродження відповідно), відсутність спотворених рефлексів і зменшення негативних рефлексів.

### ВИСНОВКИ

Таким чином, своєчасна діагностика психоневрологічних порушень у вагітних на фоні впливу стресових факторів (зокрема, у разі діагностики патології ЦНС у плода) з оцінкою функціонального стану ВНС – є необхідним компонентом комплексного обстеження вагітних даної групи і проведення

### Изменения вегетативной функции у женщин с врожденными пороками развития центральной нервной системы плода В.В. Подольский, Т.В. Авраменко, А.А. Шевченко

**Цель исследования:** оценить изменения вегетативной функции у женщин с врожденными пороками развития центральной нервной системы (ЦНС) плода.

**Материалы и методы.** Проведена оценка функционального состояния вегетативной нервной системы у 45 беременных с диагностированными врожденными пороками развития ЦНС плода на основе определения вегетативного индекса Кердо (ВИ), коэффициента Хильдебрандта (КХ) и вегетативных рефлексов.

**Результаты.** Установлено повышение интенсивности и патологический характер вегетативных рефлексов, нарушение межсистемных соотношений с повышением КХ и ВИ на фоне действия стрессового фактора.

**Заключение.** Данные аспекты необходимо учитывать при ведении беременности и подготовке к родоразрешению.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, беременность, врожденные пороки, центральная нервная система, плод.

своєчасної психологічної корекції, що буде впливати і на частоту післяпологових порушень психічного здоров'я і на зниження перинатальних втрат. Дані аспекти необхідно враховувати у разі підготовки вагітних до розродження зі створенням державної програми з реабілітації таких жінок після пологів і навчання методам психотерапії лікарів акушерів-гінекологів та акушерок. Ураховуючи виражену вегетативну дисфункцію і психологічний дисбаланс у вагітних на фоні вроджених аномалій ЦНС у плода, доцільною є сумісна участь у процесі обстеження і динамічного спостереження даних жінок неврологом і психологом.

### The changes of the autonomic function at women with congenital anomalies of the central nervous system of the fetus V.V. Podolsky, T.V. Avramenko, A.A. Shevchenko

**Objective:** to evaluate the changes of autonomic function at women with congenital anomalies of the central nervous system of the fetus.

**Material and methods.** We assessed the functional state of the autonomic nervous system at 45 pregnant women with congenital anomalies of the central nervous system of the fetus on the basis of determination of the Kerdo vegetative index, Hildebrandt's coefficient and autonomic reflexes.

**Results.** There were founded an increase of the intensity and pathological peculiarity of the autonomic reflexes, disorders of intersystem relations with an increase of the Hildebrandt's coefficient and Kerdo vegetative index on the background of the stress factor.

**Conclusion.** These aspects must be considered in the management of pregnancy and preparation for the childbirth.

**Key words:** autonomic nervous system, pregnancy, congenital malformations, central nervous system, fetus.

### Сведения об авторах

**Подольский Василий Васильевич** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-67

**Авраменко Татьяна Васильевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-67

**Шевченко Александр Анатольевич** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-62-24

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамченко В.В. Активное ведение родов / В.В. Абрамченко. – СПб.: Специальная литература, 1996. – 667 с.
2. Абрамченко В.В. Психосоматическое акушерство / В.В. Абрамченко. – СПб.: СОТИС, 2001. – 320 с.
3. Баевский Р.М. Оценка адапционных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 236 с.
4. Батуев А.С. Учение о доминанте, как теоретическая основа формирования системы Мать-дитя / А.С. Батуев, Л.В. Соколова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 1994. – Вып. 2. – С. 85-102.
5. Вейн А.М. Вегетативные расстройства / А.М. Вейн. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 749 с.
6. Гусак Ю.К. Психонейроиммунологические особенности адаптационных механизмов нормального репродуктивного цикла у женщин / Ю.К. Гусак, Ю.В. Лазарева, В.Н. Морозов // Вестник новых медицинских технологий. – 2000. – Т. 7, № 1. – С. 97-100.
7. Кустаров В.Н. Гестоз / В.Н. Кустаров, В.А. Линде. – Санкт-Петербург, 2000. – С. 104-105, 119.
8. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей / А.П. Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
9. Пэрну Л. Я жду ребенка / Л. Пэрну. – М.: Медицина. – 1989. – 288 с.
10. Сидельникова В.М. Механизмы адаптации и дезадаптации гемостаза при беременности / В.М. Сидельникова, Р.Г. Шмаков. – М.: Трида-Х, 2004. – 192 с.
11. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации / С.И. Степанова. – М.: Наука, 1986. – 240 с.
12. Табельская Т.В. Патогенетическая направленность дезадаптации женщин к процессу гестации / Т.В. Табельская, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 3-4 (34). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskaya-napravlennost-dezadaptatsii-zhenshin-protsessu-gestatsii> (дата обращения: 13.02.2016).
13. Талалаенко Ю.А. Вегетативные изменения при беременности и их связь с гормональным статусом и развитием гестационных гипертензивных нарушений / Ю.А. Талалаенко, А.Э. Багрий, Ю.Н. Данилова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – № 1 (том 16). – С. 44-50.
14. Филиппова Г.Г. Психология материнства / Г.Г. Филиппова. – М., 2002. – 240 с.
15. Хадарцев А.А. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом / А.А. Хадарцев, В.Н. Морозов, Ю.В. Карасева, К.А. Хадарцева, А.Ю. Гордеева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – С. 359-365.
16. Alexa I.D. The neurohormonal mechanisms involved in the etiopathogenesis of arterial hypertension in pregnancy / I.D. Alexa // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 1995. – V. 99 (1-2). – P. 43-51.
17. Kuo C.D. Biphasic changes in autonomic nervous activity during pregnancy / C.D. Kuo, G.Y. Chen, M.J. Yang, H.M. Lo, Y.S. Tsai // Br. J. Anaesth. – 2000. – V. 84 (3). – P. 323-329.
18. Matsuo H. Change of autonomic nervous activity during pregnancy and its modulation of labor assessed by spectral heart rate variability analysis / H. Matsuo, K. Inoue, E.D. Hapsari, K. Kitano, H. Shiotani // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 34 (2). – P. 73-79.
19. Ross L.E. Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: A systematic review / L.E. Ross, L.M. McLean // J. Clin. Psychiatry. – 2006. – V. 67 (8). P. 1285-1298.
20. Soares C.N. Perinatal depression: searching for specific tools for a closer look at this window / C.N. Soares, M. Steiner // J. Clin. Psychiatry. – 2009. – V. 70 (9). – P. 1317-1318.

Статья поступила в редакцию 22.02.2016



німесулід  
**Німесил**®

30 пакетиків з гранулятом для приготування суспензії

100 мг німесуліду у кожному пакетуку, по 100 мг два рази на добу

курс лікування до 15 діб

# Нестероїдний протизапальний засіб<sup>1</sup>



низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП, що широко застосовуються<sup>2,3,4</sup>

висока антиколагеназна активність<sup>5\*</sup>

інгібує IL-1<sup>6,\*\*\*</sup>, IL-6<sup>6,\*\*,7</sup> та субстанцію "P"<sup>7</sup>

додаткове інгібування IL-8 та ФНП-α (у високих концентраціях)<sup>8\*</sup>

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТС M01A X17.

Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

Показання: Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб.

Побічні дії. Анемія, еозинфілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаз, ствербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, еритема поліморфна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовивидання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 02.08.2013 №684. Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Німесил®: Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. Віа дель артіджанато, 8/10 - 24041, Брембате (БГ), Італія.

<sup>1</sup> Інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 10.07.2014 №483.

<sup>2</sup> Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.

<sup>3</sup> Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.

<sup>4</sup> MDM Data, Q3-2014. PharmXplorer Data, YTD/07/2014.

<sup>5</sup> Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423.

<sup>6</sup> Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.

<sup>7</sup> Bianchi M, Brogгинi M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.

<sup>8</sup> Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.

\* Дослідження "in vitro".

\*\* Дослідження на тваринах.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво виробника "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні,  
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**



# diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт  
проти запальної терапії!<sup>1,2</sup>

Збалансований  
інгібітор ЦОГ<sup>3\*</sup>

Достовірно вища  
ефективність, ніж у  
селективного  
інгібітора ЦОГ-2  
мелоксикама<sup>4</sup>

Показує однакову  
гастроінтестинальну  
переносимість в  
порівнянні з  
селективним  
інгібітором ЦОГ-2  
мелоксикамом<sup>5</sup>

Не впливає на  
метаболізм  
хряща<sup>6\*</sup>

Наявність  
ін'єкційної форми,  
таблеток,  
ретардних капсул  
та ректальних  
свічок<sup>7</sup>

Можливість  
індивідуального  
підбору дози

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує  
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими  
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)<sup>8</sup>

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А В05.

Склад:

Сулозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.

Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг.

Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);

Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної колики, болю та набряку після травм і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра печінка виразки, а також загострення виразки хвороби або шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжка серцева недостатність. III тримістр вагітності. Проктит.

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервал доз, що рекомендується, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберл із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добову дозу Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг. Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард: Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Глінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

<sup>1</sup> Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1):163-78.

<sup>2</sup> Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morion) data 2013. АТС3 М01А. (UN. molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

<sup>3</sup> Warner TD, Giuliano F, Voynovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

<sup>4</sup> Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International ME-LISSA Study Group, Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.

<sup>5</sup> Dreiser RL, Le Parc JM, Velicic P and L'Heu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm. res.* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

<sup>6</sup> Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

<sup>7</sup> Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

<sup>8</sup> Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Plaque JM and on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.

\* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29,  
тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# Кореляційні взаємовідносини психологічного та гормонального стану у жінок з синдромом хронічного тазового болю

О.А. Ночвіна

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**Мета дослідження:** вивчення кореляційних зв'язків між рівнем основних гонадотропних і стероїдних гормонів у фолікулінову фазу менструального циклу та концентрацією серотоніну у жінок з синдромом хронічного тазового болю (СХТБ).

**Матеріали та методи.** Проведено дослідження основних маркерів хронічного стресу та гормонального статусу методом імуноферментного аналізу у жінок з хронічним тазовим болем (ХТБ) основної групи та здорових жінок групи контролю з подальшим вивченням кореляційних зв'язків між отриманими показниками.

**Результати.** Доведено, що у пацієнок з ХТБ спостерігається статистично вірогідне збільшення серотоніну, адреналіну та норадреналіну, що свідчить про постійну активність системи стрес-реакції та відображує наявність дезінтеграції адаптаційних процесів. Гормональний профіль жінок з ХТБ характеризується порушенням функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, а саме: дисбалансом секреції основних тропних гормонів гіпофізу (фолікулостимулювального, лютеїнізувального) в різні фази менструального циклу, зменшенням концентрації естрадіолу та прогестерону та помірним збільшенням вмісту пролактину і кортизолу. Доведено вплив нейро-медіаторів на рівень основних стероїдних та статевих гормонів, що встановлено при вивченні кореляційних зв'язків. **Заключення.** У рамках дослідження патогенетичних ланок формування СХТБ необхідно вивчення кореляційних взаємозв'язків між рівнем серотоніну, основних стероїдних та статевих гормонів у жінок з даним патологічним станом для встановлення взаємовідносин психологічного та гормонального стану.

**Ключові слова:** синдром хронічного тазового болю, психологічний стан, гормональний профіль, кореляційні взаємозв'язки.

Синдром хронічного тазового болю (СХТБ) складає не менше 12% всієї патології, з якою жінки звертаються по допомогу до лікаря акушера-гінеколога. Незважаючи на високу частоту та велике медико-соціальне значення СХТБ, на сьогодні відсутні чіткі критерії діагностики та, як наслідок, оптимальні схеми лікування даної патології. В більшості випадків це пояснюється традиційними поглядами клініцистів на першопричину захворювання, коли в якості основних етіологічних факторів хронічного болю виступають ендометріоз, аденоміоз, спайкові процеси в малому тазі тощо [1].

Поряд з тим, в сучасній науковій літературі зустрічаються окремі повідомлення, які припускають значну роль хронічного стресу та процесів дезадаптації, насамперед на центральному рівні, у формуванні СХТБ [2]. В якості можливих патогенетичних механізмів розглядається дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної, а також посилення ноцицептивної системи, що призводить до зниження порогу болювої чутливості та виникненню відчуття болю при мінімальних підпорогових подраз-

неннях. Перетворення нервових імпульсів у гуморальні з подальшою участю в метаболічних процесах організму регулюється складною багатокомпонентною симпатoadреналовою системою. Виконавчими органами цієї системи є нервові закінчення, мозковий шар надниркових залоз та ентерохромафінна тканина. Регуляція цих механізмів відбувається переважно в гіпоталамусі, мезенцефальній ділянці, які в свою чергу знаходяться під контролем відділів центральної нервової системи та периферійних нервових утворень. При цьому катехоламіни (адреналін, норадреналін та серотонін) складають основну ланку симпатoadреналової системи та активно беруть участь у процесах, що забезпечують дозрівання жіночого організму, а саме – регулюють секрецію гіпоталамічних ліберинів та статинів. Крім цього, серотонін як основний біологічно активний медіатор нервової системи бере участь в координації діяльності моноамінергічних систем головного мозку, контролює чутливість мозкових клітин до гормонів стресу – адреналіну та норадреналіну, формує стресові та адаптаційні реакції та є маркером стану хронічного стресу [5].

СХТБ досить часто супроводжується ендокринними порушеннями у вигляді дисгормональних розладів, що призводять до структурних змін внутрішніх статевих органів, пов'язаних з проліферацією тканин – гіперплазія ендометрія, міома матки тощо. На сьогоднішній день досить цікавим є визначення впливу стресу на репродуктивну систему жінки з порушенням гормонального балансу внаслідок порушення ритму секреції ГнРГ, що призводить до порушення менструального циклу, ановуляції, недостатності лютеїнової фази [3, 8, 9].

Таким чином, психоемоційний стрес є захисно-приспосовальною реакцією, що мобілізує організм на подолання різноманітних перешкод, які порушують життєдіяльність особистості при виникненні багатьох конфліктних ситуацій, коли суб'єкт обмежений у можливості задоволення своїх головних біологічних та соціальних потреб. У той самий час тривалі негативні емоції, психічне напруження та дистрес є найбільш частими патогенетичними чинниками порушення центральних механізмів регуляції з формуванням хронічного болювого синдрому (ХБС) та фазової неузгодженості в репродуктивній системі [4, 6, 7].

**Мета дослідження:** вивчення кореляційних зв'язків між рівнем основних гонадотропних і стероїдних гормонів у фолікулінову фазу менструального циклу та концентрацією серотоніну у жінок з СХТБ у рамках комплексного підходу до визначення патогенетичних механізмів формування даного патологічного стану.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 350 жінок репродуктивного (18–45 років) віку з ХБС в нижніх відділах живота (основна група), які для проведення порівняльного аналізу були поділені на підгрупи: I підгрупа – 223 жінки з хронічним тазовим болем (ХТБ) без ор-

Таблиця 1

**Вміст адреналіну та норадреналіну в сироватці крові у жінок досліджуваних груп**

Біологічно активні речовини	Групи жінок	
	Основна група, n=350	Контрольна група, n=100
Адреналін, нг/мл	0,837±0,246*	0,189±0,098
Норадреналін, нг/мл	10,35±2,56*	5,12±0,79

Примітка: \* – основна група/ контрольна група (p<0,05).

Таблиця 2

**Вміст серотоніну в сироватці крові у жінок досліджуваних груп**

Показник	Основна група		Контрольна група, n=100
	I підгрупа, n=223	II підгрупа, n=127	
Серотонін, нг/мл	175,3±16,4*	98,5±3,1 <sup>a</sup>	89,2±5,9

Примітка: \* – I підгрупа /контрольна група (p<0,05); <sup>a</sup> – II підгрупа /контрольна група (p<0,05).

Таблиця 3

**Гормональний профіль жінок досліджуваних груп в ранню фолікулінову фазу менструального циклу**

Показники	Групи жінок		
	Основна група, n=350		Контрольна група, n=100
	I підгрупа, n=223	II підгрупа, n=127	
ФСГ, мМО/мл	8,9±1,82*	9,6±2,64	5,25±2,16
ЛГ, мМО/мл	3,86±0,29 <sup>a</sup>	4,37±0,03	3,89±1,04
Пролактин, нг/мл	26,7±0,8*	19,1±1,9	13,0±3,2
ДГЕА-сульфат, мкг/дл	230,91±96,4 <sup>a</sup>	289,63±51,2	264,72±38,7
Кортизол, нмоль/л	16,38±1,68*	12,38±1,09	7,18±1,02
Тестостерон, нг/мл	0,49±0,03 <sup>a</sup>	0,41±0,09	0,46±0,02
ТТГ, мМЕ/мл	1,9±0,35 <sup>a</sup>	2,1±0,42	2,0±0,93
Естрадіол, пг/мл	51,87±5,34*	40,12±3,41	71,8±8,2
Прогестерон, нг/мл	1,53±1,19*	1,51±0,21	3,41±0,68

Примітки: \* – I підгрупа / II підгрупа /контрольна група (p<0,05); <sup>a</sup> – I підгрупа/II підгрупа /контрольна група (p>0,05).

ганічної гінекологічної патології; II підгрупа – 127 жінок з ХТБ та органічною гінекологічною патологією. З дослідження були виключені пацієнтки з екстрагенітальною патологією (захворювання сечового міхура, прямої кишки, опорно-рухового апарату), варикозним розширенням вен малого таза, міомами матки розмірами більше 8 тиж вагітності, кістомами яєчників, ендометріозом, сактосальпінксами, запальними захворюваннями органів малого таза.

Контрольна група була виділена шляхом випадкової вибірки з виключенням жінок з дисгормональними порушенням, органічною та запальною патологією репродуктивної системи і складалась із 100 жінок репродуктивного віку.

Характеристику гормонального статусу жінок досліджуваних груп вивчали шляхом визначення рівня в сироватці крові концентрації естрадіолу, прогестерону, тестостерону (Т), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізувального гормону (ЛГ), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕАС-С), тиреотропного гормону (ТТГ), пролактину та кортизолу в ранню фолікулінову фазу менструального циклу. Дослідження проводили за допомогою імунохімічної системи ACCESS. Тест ACCESS базується на методиці конкурентного зв'язування імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів фірми Beckman Coulter (США).

Для визначення вмісту адреналіну, норадреналіну та серотоніну сироватки крові використовували набори реагентів фірми IBL (Німеччина). Процедура аналізу базується на принципах конкурентного імуноферментного аналізу (конкурентної ELISA).

Варіаційно-статистичне оброблення результатів дослідження виконане за допомогою програми «Statistica6.0» з визначен-

ням основних варіаційних показників: середні величини (М), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерію Стьюдента.

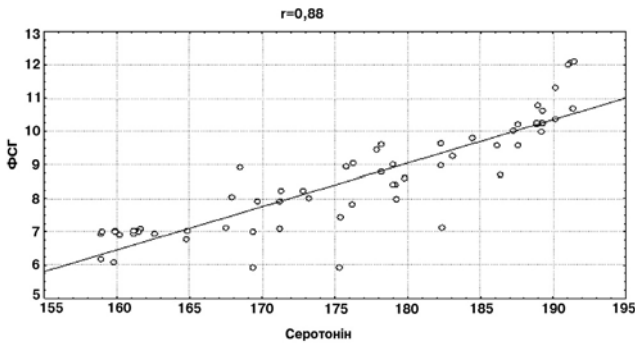
**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При вивченні вмісту адреналіну в сироватці крові у жінок основної групи спостерігалось значне статистично вірогідне збільшення концентрації останнього, а саме – 0,837±0,246 нг/мл, що було статистично вірогідно більше, ніж у жінок контрольної групи – 0,189±0,098 нг/мл. За вмістом норадреналіну в сироватці крові досліджувані жінки також мали деяку відмінність. Так, у групі жінок з ХТБ рівень норадреналіну складав 10,35±2,56 нг/мл, в той час як у здорових жінок – 5,12±0,79 нг/мл.

Результати вивчення вмісту адреналіну та норадреналіну в сироватці крові у жінок досліджуваних груп наведені в табл. 1.

Щодо вмісту серотоніну, то в групі жінок з ХТБ спостерігали певну закономірність. Так, в основній групі жінок без структурних змін статевих органів, які в подальшому у дослідженні склали I підгрупу, мало місце статистично вірогідне збільшення середніх значень рівня серотоніну, концентрація якого у пацієнток вказаної підгрупи склала 175,3±16,4 нг/мл. У жінок з ХТБ, які мали певні морфологічні зміни з боку внутрішніх статевих органів та склали в подальшому II підгрупу, спостерігали тенденцію до статистично вірогідного зменшення рівня серотоніну в сироватці крові відносно пацієнток I підгрупи – 98,5±3,1 нг/мл. У здорових жінок контрольної групи вміст серотоніну склав 89,2±5,9 нг/мл (табл. 2).





Мал. 1. Кореляційний зв'язок серотоніну та ФСГ

Щодо гормонального профілю, то концентрація ФСГ у жінок з ХТБ як з органічною гінекологічною патологією, так і без структурних змін з боку статевих органів статистично вірогідно перевищувала норму –  $9,6 \pm 2,64$  мМО/мл та  $8,9 \pm 1,82$  мМО/мл відповідно, у здорових жінок вміст ФСГ дорівнював  $5,25 \pm 2,16$  мМО/мл. Рівень ЛГ в сироватці крові жінок I та II підгруп та контрольної групи знаходився в межах нормальних показників –  $3,86 \pm 0,29$  мМО/мл та  $4,37 \pm 0,3$  мМО/мл відповідно, в контрольній групі цей показник становив  $3,89 \pm 1,04$  мМО/мл.

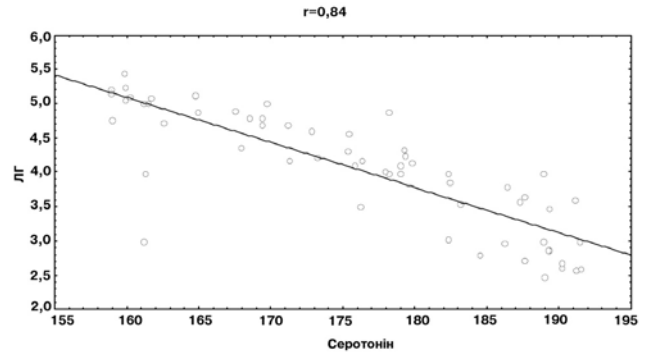
Привертала увагу показники концентрації пролактину у жінок досліджуваних груп. Так, у пацієток з ХТБ без структурних змін органів малого таза цей показник дорівнював  $26,7 \pm 0,8$  нг/мл, що було статистично вірогідно більше, ніж у пацієток з органічною патологією матки та придатків –  $19,1 \pm 1,9$  нг/мл та у здорових жінок –  $13,0 \pm 3,2$  нг/мл. За рівнем кортизолу жінки основної групи також мали статистично вірогідну різницю показників проти жінок контрольної групи. Так, у жінок з ХТБ без органічної гінекологічної патології вміст гормону становив  $16,38 \pm 1,68$  нмоль/л, у пацієток із структурними змінами з боку статевих органів –  $12,38 \pm 1,09$  нмоль/л, у здорових жінок –  $7,18 \pm 1,02$  нмоль/л.

Вміст ТТГ обстежених жінок був в межах норми, а саме: в I підгрупі –  $1,9 \pm 0,35$  мкМЕ/мл, в II підгрупі –  $2,1 \pm 0,42$  мкМЕ/мл, в контрольній групі –  $2,0 \pm 0,93$  мкМЕ/мл. Що стосується рівня ДГЕА-С у жінок досліджуваних груп, то він не мав статистично вірогідної різниці та відповідав нормальним показникам. У пацієток з ХТБ як з органічними змінами з боку внутрішніх статевих органів, так і без них рівень ДГЕА-С становив  $289,63 \pm 51,2$  мкг/дл та  $230,91 \pm 96,4$  мкг/дл відповідно, у здорових жінок –  $264,72 \pm 38,7$  мкг/дл.

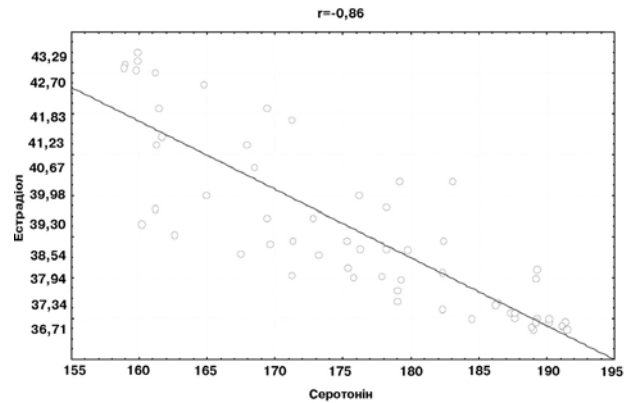
Рівень Т у сироватці крові у жінок досліджуваних груп дорівнював нормі та становив в I підгрупі  $0,49 \pm 0,03$  нг/мл, в II підгрупі –  $0,41 \pm 0,09$  нг/мл та в контрольній групі –  $0,46 \pm 0,02$  нг/мл. Вміст естрадіолу у жінок з ХТБ обох підгруп в ранню фолікулінову фазу був статистично вірогідно нижчим проти групи здорових жінок, а саме у II підгрупі основної групи концентрація гормону дорівнювала  $40,12 \pm 3,41$  пг/мл, в I підгрупі –  $51,87 \pm 5,34$  пг/мл та контрольній групі –  $71,8 \pm 8,2$  пг/мл. Кількість прогестерону в сироватці крові у пацієток з ХТБ становила  $1,53 \pm 1,19$  нг/мл та  $1,51 \pm 0,21$  нг/мл у I та II підгрупах відповідно, що було статистично вірогідно меншим, ніж у жінок контрольної групи –  $3,41 \pm 0,68$  нг/мл (табл. 3).

Під час вивчення кореляційних взаємозв'язків психологічного та гормонального статусу доведено, що у жінок основної групи встановлений сильний пряий кореляційний зв'язок ( $r=0,88$ ) між рівнем серотоніну ( $175,3 \pm 16,4$  нг/мл) та ФСГ ( $8,9 \pm 1,82$  мМО/мл). Тобто, при збільшенні концентрації серотоніну в плазмі крові суттєво зростає рівень ФСГ, що свідчить про тривалість стресорного впливу та наступну гормональну дезадаптацію (мал. 1).

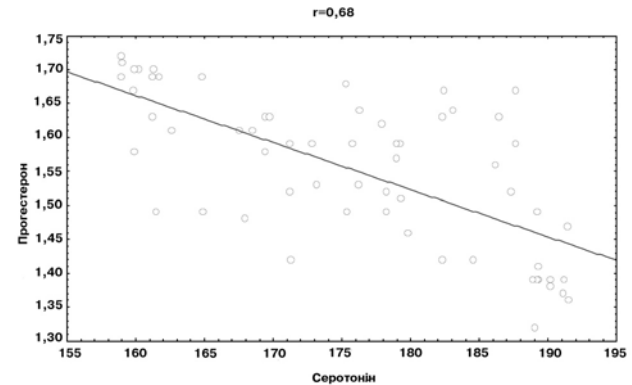
Під час вивчення залежності зв'язків між концентрацією серотоніну ( $175,3 \pm 16,4$  нг/мл) та ЛГ ( $3,86 \pm 1,29$  мМО/мл) у



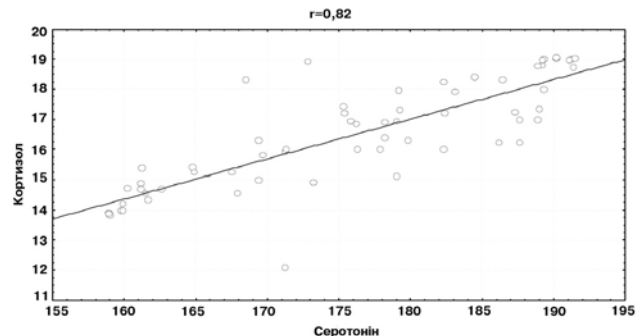
Мал. 2. Кореляційний зв'язок серотоніну та ЛГ



Мал. 3. Кореляційний зв'язок серотоніну та естрадіолу



Мал. 4. Кореляційний зв'язок серотоніну та прогестерону



Мал. 5. Кореляційний зв'язок серотоніну та кортизолу



жінок з ХТБ встановлено сильну зворотну кореляцію ( $r = -0,84$ ) (мал. 2).

При аналізі взаємозв'язку між концентрацією основних статевих гормонів – естрадіолу ( $40,12 \pm 3,41$  нг/мл) і прогестерону ( $1,51 \pm 0,21$  нг/мл) та серотоніном ( $175,3 \pm 16,4$  нг/мл) у пацієток основної групи констатовано сильний зворотний кореляційний зв'язок між серотоніном та естрадіолом ( $r = -0,86$ ) та зворотну кореляцію середньої сили між серотоніном та прогестероном ( $r = -0,68$ ) (мал. 3, 4).

Крім цього, у жінок з ХТБ встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем концентрації серотоніну ( $175,3 \pm 16,4$  нг/мл) та кортизолу ( $16,38 \pm 2,68$  нмоль/л) –  $r = 0,82$  (мал. 5).

### ВИСНОВКИ

Отже, при дослідженні рівня основних катехоламінів, а саме адреналіну, норадреналіну та серотоніну, встановлено,

### Корреляционные взаимосвязи психологического и гормонального статуса у женщин с синдромом хронической тазовой боли

Е.А. Ночвина

**Цель исследования:** изучение корреляционных связей между уровнем основных гонадотропных и стероидных гормонов в фолликулярную фазу менструального цикла и концентрацией серотонина у женщин с синдромом хронической тазовой боли (СХТБ).

**Материалы и методы.** Проведено исследование основных маркеров хронического стресса и гормонального статуса методом иммуноферментного анализа у женщин с хронической тазовой болью (ХТБ) основной группы и здоровых женщин группы контроля с последующим изучением корреляционных связей между полученными показателями.

**Результаты.** Установлено, что у женщин с ХТБ наблюдается увеличение серотонина, адреналина и норадреналина, что свидетельствует о постоянной активации системы стресс-реакции и отображает наличие дезинтеграции адаптационных процессов. Гормональный профиль женщин с СХТБ характеризуется нарушением функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а именно дисбалансом секреции основных тропных гормонов гипофиза (фолликулостимулирующего, лютеинизирующего) в разные фазы цикла, уменьшением концентрации эстрадиола и прогестерона и умеренным увеличением пролактина и кортизола. Доказано влияние нейромедиаторов на уровень стероидных и половых гормонов, что установлено при изучении корреляционных связей.

**Заключение.** В рамках исследования патогенетических звеньев формирования СХТБ необходим анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем серотонина, основных стероидных и половых гормонов у женщин с данным патологическим состоянием с установлением взаимоотношений психологического статуса и гормонального профиля.

**Ключевые слова:** синдром хронической тазовой боли, психологическое состояние, гормональный профиль, корреляционные взаимосвязи.

що у жінок з хронічним тазовим болем (ХТБ) спостерігається статистично вірогідне збільшення цих показників, що свідчить про постійну активацію системи стрес-реакції та наявність дезинтеграції адаптаційних процесів.

Під час аналізу гормонального профілю жінок з ХТБ встановлено наявність порушень функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, про що свідчить дисбаланс секреції основних тропних гормонів гіпофізу в різні фази менструального циклу – ФСГ, ЛГ, зменшення концентрації естрадіолу і прогестерону та помірне збільшення вмісту пролактину і кортизолу.

Фазову неузгодженість в роботі репродуктивної системи поглиблюють підвищені концентрації основних нейромедиаторів внаслідок наявності хронічної стресової реакції за рахунок прямого або опосередкованого впливу на рівень основних стероїдних та статевих гормонів, що встановлено при вивченні кореляційних зв'язків.

### Correlational relationship of psychological and hormonal status in women with chronic pelvic pain

O.A. Nochvina

**The purpose of the study:** the study of correlations between the level of basic gonadotropic and steroid hormones in follicular phase of the menstrual cycle and concentration of serotonin in women with chronic pelvic pain syndrome.

**Materials and methods.** A study of the major markers of chronic stress and hormonal status by the immunoassay method in women with chronic pelvic pain of the main group and healthy women of the control group with further study of the correlation between the obtained indicators.

**Results.** It has been established that women with chronic pelvic pain have a statistically significant increase of serotonin, epinephrine and norepinephrine, which indicates a constant activation of the stress response system and reflects the disintegration of the adaptive processes. The hormonal profile of women with chronic pelvic pain is characterized by dysfunction of the hypothalamic-pituitary-ovarian system, namely the imbalance in the secretion of basic tropic pituitary hormones in different phases of menstrual cycle - FSH, LH, reduced concentrations of estradiol and progesterone and a moderate increase of prolactin and cortisol. In the study of correlational relationship the influence of neurotransmitters on the major steroid and sex hormones has been proved.

**Conclusion.** In the study of the formation of pathogenetic links of chronic pelvic pain syndrome is necessary to study the correlation between the level of serotonin, a basic steroid and sex hormones in women with this pathological condition for establishing relations of psychological and hormonal status.

**Key words:** chronic pelvic pain syndrome, psychological status, hormonal profiles, correlational relationship.

### Сведения об авторе

Ночвина Елена Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21000, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 46-50-42. E-mail: e-nochvina@rambler.ru

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белова А.Н. Хроническая тазовая боль: руководство для врачей / А.Н. Белова, В.Н. Крупин / Под ред. А.Н. Беловой, В.Н. Крупина. – М., 2007. – 571 с.
2. Вейн А.М. Клинические аспекты эмоционального стресса. Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / Вейн А.М.; под ред. К.В. Судакова, В.И. Петрова. – Волгоград, 1997. – С. 138–148, 154–157.
3. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Вихляева Е.М. – М.: МИА, 1998. – 258 с.
4. Гадиева Ф.Г. Взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у женщин репродуктивного возраста / Ф.Г. Гадиева // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 11–13.
5. Гремлинг С. Практикум по управлению стрессом / С. Гремлинг, С. Ауэрбах. – СПб.: Питер, 2002. – 240 с.
6. Жук С.І. Незапальна хвороба внутрішніх статевих органів – нові погляди на відому проблему / С.І. Жук, Н.П. Дзись // Здоров'я жінчини. – 2007. – № 4 (32). – С. 122–126.
7. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. – СПб, 2006. – 432 с.
8. Камінський В.В. К вопросу обеспечения мониторинга гормонального статуса женщин / В.В. Камінський, С.І. Жук, Н.А. Синенко [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 2 (36). – С. 49–52.
9. Кеттайл В.М. Патопфизиология эндокринной системы / В.М. Кеттайл, Р.А. Арки. – СПб.–М.: Невский диалект БИНОМ, 2001. – 336 с.

Статья поступила в редакцию 01.02.2016

# Преимущества применения персонализированной терапии в лечении бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста

**В.А. Товстановская, А.Е. Алаторских, Фаранак Парсай**

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

**Цель исследования:** определение клинической эффективности персонализированной терапии в сравнении со стандартной схемой лечения.

**Материалы и методы.** Клинический, бактериоскопический, качественный и количественный методы ПЦР для определения условно-патогенной и патогенной флоры урогенитального тракта.

**Результаты.** Проведение персонализированной этиотропной терапии с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом (БВ), и их количественного соотношения позволяет получить стойкий эффект лечения в 97,5% случаев.

**Заключение.** Таким образом, статистически значимая нормализация показателей группы пациенток, лечение которых было проведено с учетом микрофлоры влагалища, ассоциированной с БВ, свидетельствует об эффективности персонализированной терапии.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, персонализированная терапия, эффективность.

Бактериальный вагиноз представляет собой общий инфекционный невоспалительный синдром, обусловленный патологическим изменением микробиоценоза влагалищной среды, что проявляется чрезмерно высокой концентрацией анаэробных условно-патогенных бактерий и выраженным резким снижением количества или отсутствием молочнокислых бактерий [1].

Несмотря на значительные успехи современных технологий в клинической микробиологии и фармакологии современных антибактериальных препаратов, бактериальный вагиноз (БВ) занимает ведущее место в структуре акушерско-гинекологических заболеваний [2–4]. При БВ происходит элиминация лактобацилл, сопровождающаяся колонизацией влагалища строгими анаэробами (*Prevote Ua/ Porphygo-monas spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*) и гарднереллой [5, 6].

Частота встречаемости БВ колеблется от 12% до 42% в структуре воспалительных заболеваний половых органов [7, 8]. Одной из основных причин, способствующих возникновению и рецидивирующему течению БВ, является снижение защитных сил организма, обусловленное нарушением как системного, так и местного иммунитета, в частности, расстройством местных механизмов защиты слизистых оболочек полового тракта [9, 10].

Количественные и качественные изменения микробиоценоза возникают при неблагоприятных внешних воздействиях, стрессовых ситуациях, при снижении иммунологической защиты организма, гормональных нарушениях, гинекологических заболеваниях. Ключевым моментом является уменьшение во влагалище количества бактерий, относящихся к нормобиоте влагалища, что в свою очередь влечет за собой снижение защитных барьеров во влагалище и избыточное размножение условно-патогенных микроорганизмов [11].

Диагноз БВ может быть установлен при обнаружении так называемых высокоспецифичных маркеров БВ. Обнаружение только *Gardnerella vaginalis* и/или *Mobiluncus spp.* методом ПЦР не дает оснований для подтверждения диагноза БВ, так как установлено, что эти микроорганизмы присутствуют в небольшом количестве во влагалище у многих здоровых женщин [12]. В 1992 году был открыт *Atopobium vaginae*, в 1999 году была установлена его связь с БВ, а в настоящее время он рассматривается как микроорганизм, специфичный для БВ [13]. *Atopobium vaginae* входит в таксономическую группу, ранее известную как «анаэробные лактобациллы». Его тинкториальные свойства, морфология клетки и способность продуцировать молочную кислоту подтверждают их родственное происхождение. Не исключено, что присутствие именно таких «лактобацилл» не всегда свидетельствует о позитивном влиянии на здоровье влагалища. Они не образуют  $H_2O_2$  и бактериоцины, часто имеют заостренный тонкий морфотип и, возможно, анаэробное происхождение. Реальными претендентами на маркеры БВ считаются *Leptotrichia species*, *Megasphaera sp.* и группа вагиноз-ассоциированных бактерий *Clostridium phylum* [13, 14]. Также целесообразным является определение с помощью ПЦР в реальном времени следующих микроорганизмов, участвующих в формировании вагиноза: *Bacteroides spp.*, *E.coli*, *E.faecalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma fermentas*, *Prevotella spp.* [15]. Очень часто БВ сочетается с хламидийной и гонококковой инфекцией и трихомониазом, поэтому наличие его является показанием к назначению ПЦР на эти инфекции [16–18]. Помимо подтверждающего значения для диагноза БВ, определение его маркеров позволяет дифференцировать БВ от аэробного вагинита, который также сопровождается отсутствием нормальной лактофлоры и повышением вагинального pH. При аэробном вагините превалирует аэробная микрофлора (ее в 1,8 раза больше, чем анаэробных штаммов). Среди возбудителей заболевания преобладают представители энтеробактерий – кишечная палочка (45,7%), клебсиеллы (31,4%), другие энтеробактерии (25,7%), в 28,6% случаев диагностируют золотистый стафилококк, в 25,7% – гемолитический стрептококк группы В [16]. Из строгих неспорообразующих анаэробов чаще других высевают бактериоиды. В современной практике качественные исследования дополняются количественными (количественная множественная ПЦР, ПЦР в реальном времени), именно они определяют тактику лечения и выбор антимикробного препарата [19].

С учетом патогенетических особенностей развития БВ рациональная тактика ведения женщин из групп риска и с уже развившимися дисбиотическими заболеваниями влагалища включает в себя следующее:

- элиминацию условно-патогенных микроорганизмов и анаэробов;
- формирование адекватного pH во влагалище;
- оптимизацию гигиенического и полового поведения;

- восстановление анатомо-функциональной полноценности влагалища и промежности;
- ликвидацию дисфункции кишечника;
- коррекцию питания;
- поддержание нормального менструального цикла (восстановление эстрогенной насыщенности и прогестеронового влияния на эпителий влагалища).

Коррекцию любых инфекционных процессов нижнего отдела половых путей, от БВ до инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), необходимо рассматривать с позиций учения о биоценозе, то есть трактуя любое инфекционное заболевание как дисбиоз. Именно поэтому важно, чтобы лечение было двухэтапным – после элиминации специфического возбудителя необходимо восстановление биоценоза влагалища. Только такой интегрированный подход обеспечивает эффективность лечения и предотвращает рецидивы воспалительного процесса.

Элиминация анаэробных микроорганизмов обеспечивается использованием препаратов с антианаэробным действием. Согласно руководящим принципам Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) терапия БВ проводится метронидазолом внутрь по 500 мг в сутки в течение 7 дней либо тинидазолом 2 г однократно или 250 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней [20]. Однако такое лечение сопряжено с выраженными системными побочными эффектами, поэтому предпочтительнее использовать местную антибиотикотерапию. В настоящее время в качестве местной терапии согласно европейским рекомендациям используют метронидазол (гель) 0,75% с нанесением по 5 г 1–2 раза в сутки интравагинально в течение 5 дней либо клиндамицин (крем) 2% один полный аппликатор по 5 г интравагинально 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней.

Лечение с помощью антибиотиков является эффективным по отношению к устранению симптомов и восстановлению вагинальной флоры в 85% случаев. В то же самое время, рецидив на фоне предшествующего успешного лечения наблюдался у 75–80% случаев в течение восьми месяцев [21]. Для этих женщин БВ является психологически, социально и сексуально изнуряющим заболеванием, которое не очень хорошо поддается повторному лечению антибиотиками. Существует единое мнение о том, что рациональная фармакотерапия БВ должна включать помимо антибиотиков и антисептиков препараты для восстановления нормального биоценоза влагалища [22–25]. Используются пробиотики – это лекарственные средства, содержащие в составе живые микроорганизмы, являющиеся представителями нормальной микрофлоры влагалища. Взаимосвязь между симбиотическими бактериями и организмом человека гораздо более сложная, чем ученые полагали до этого. Стоит отметить, что даже идея использования пробиотиков для женского здоровья является новой [26]. Эти препараты поддерживают нормальную микрофлору влагалища и предотвращают развитие воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы. Механизм действия пробиотиков на слизистую влагалища предположительно имеет многофакторный характер и обусловлен продукцией молочной кислоты, бактерицидных веществ (антимикробных пептидов или бактериоцинов) и перекиси водорода, модификацией иммунного ответа (синтез IgA и противовоспалительных цитокинов), синтезом специфических молекул, способных снижать вирулентность патогенов, и рядом других факторов. Считается, что основным механизмом действия пробиотиков у женщин является продукция биосурфактантов и коллаген-связывающих белков, что ведет к подавлению адгезии патогенных бактерий, а именно, уропатогенов, чувствительных к биосурфактантам [27, 29]. Нарушение баланса вагинальной микрофлоры очень индивидуально. Многие исследования и методы лечения ваги-

нальных инфекций в настоящее время подразумевают, что нормальное состояние микрофлоры влагалища у всех женщин одинаковое и что их организм одинаково реагирует на стандарты лечения. Однако понятие «здоровый баланс микрофлоры» у каждой женщины проявляется по-своему. Разработка учеными индивидуальной терапии, которая опирается на особенности вагинальной микрофлоры, является для исследователей актуальной задачей, которая в будущем будет играть очень важную роль в поддержании репродуктивного здоровья.

Целенаправленное снижение pH влагалища сопровождается подавлением роста анаэробных бактерий, разрушением «био пленок» и восстановлением пула собственных лактобацилл [28, 30].

Таким образом, дифференцированный подход к выбору оптимальной тактики лечения больных репродуктивного возраста с острым и рецидивирующим БВ позволит уменьшить медикаментозную нагрузку пациенток и риск развития хронических неспецифических кольпитов и цервицитов, а также сохранить качество жизни.

**Цель исследования:** определение клинической эффективности персонализированной терапии в сравнении со стандартной схемой лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели было проведено клиническое и лабораторное обследование 216 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, обратившихся к акушеру-гинекологу с жалобами на дискомфорт во влагалище (обильные выделения, зуд, неприятный запах) или без жалоб с целью планового осмотра у гинеколога. Комплексное клинико-лабораторное обследование включало бактериоскопическое, молекулярно-генетическое, бактериологическое исследования образцов отделяемого из канала шейки матки и влагалища 216 женщин, первично обратившихся с жалобами или проходящих профосмотр. Из них по результатам лабораторных исследований у 120 женщин был выявлен БВ, 10 женщин имели показатели нормоценоза и составили группу контроля, у 86 пациенток диагностированы ИППП.

Клиническое обследование пациенток проводили в период с 2014 г. по 2015 г. Лабораторные исследования клинических материалов выполнялись в МЛ ДИЛА, МЛ Синэво.

Исследование включало два этапа. На первом этапе проведена оценка диагностических тестов БВ, на втором этапе – эффективность разных схем терапии БВ.

С целью разработки эффективного метода лечения БВ пациентки были разделены на три группы:

- в I группе, состоявшей из 40 пациенток, у которых диагноз БВ был установлен на основании критериев Амсея, терапия проводилась препаратами первой линии – метронидазолом по 500 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней;
- во II группе – 40 пациенток, у которых диагноз БВ был установлен аналогично I группе, терапия проводилась тинидазолом 2 г per os 1 раз в день в течение 2 дней;
- в III группе, состоящей из 40 пациенток, у которых диагноз БВ был верифицирован выполнением исследования фемофлор 16, терапия подбиралась в зависимости от состава анаэробной или аэробной микрофлоры влагалища – метронидазол по 500 мг per os 2 раза в день в течение 7 дней/ тинидазол 2 г per os 1 раз в день в течение 2 дней или клиндамициновый крем 2% 1 аппликация (5 г) на ночь в течение 7 дней.

К БВ-ассоциированным микроорганизмам относятся бактерии родов *Prevotella* spp (*Bacteroides*), *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Fusobacterium* spp, *Megashaera* spp, *Ureaplasma urealiticum* и *Mycoplasma hominis*, которые не отличаются высокой специфичностью, встречаясь у здоровых женщин в умеренных количествах.

Микроорганизмы, ассоциированные с БВ, выявленные у пациенток III группы

Виды лактобактерий	III группа, n (%)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	29 (73)
<i>Mobiluncus spp</i>	13 (33)
<i>Peptostreptococcus spp</i>	9 (22,5)
<i>Prevotella (Bacteroides)</i>	10 (25)
<i>Megashaera spp</i>	5 (13)
<i>Clostridium spp</i>	2 (5)
<i>Leptotrichia spp</i>	2 (5)
<i>Atopobium vaginae</i>	21 (53)
<i>Corynebacterium spp</i>	4 (10)

Определяются также *Atopobium vaginae*, имеющие высокую диагностическую ценность.

В результате исследования было установлено, что у пациенток III группы преимущественно выявлялись ассоциации микроорганизмов, характерных для БВ, причем среди них были как высоко-, так и низкоспецифичные виды (таблица).

В таблице приведены данные о микроорганизмах, степень колонизации которыми составляла от  $10^6$  и более КОЕ/мл. Пациенток с обнаруженными у них *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* в диагностических количествах в исследование не включали (критерий исключения).

Пациенткам всех групп с целью обеспечения колонизационной резистентности влагалища после проведения этиотропной антибактериальной терапии назначался пробиотик, включающий *Lactobacillus acidophilus*, эстриол и лактозу в течение 7 дней по 1 влагалищной таблетке на ночь.

Терапия в двух группах проводилась медикаментозными препаратами согласно «Рекомендациям по лечению заболеваний, передающихся половым путем» (2015) и после окончания основного курса выполнялся реабилитационный интравагинальный курс пробиотиками в течение 7 дней.

Критериями эффективности терапии являлась оценка лабораторной и клинической эффективности. Под лабораторной эффективностью понимается увеличение количественного содержания лактобактерий в отделяемом влагалища и снижение количественного содержания условно-патогенных микроорганизмов, определяемое методом количественного ПЦР; повышение содержания лактобактерий и снижение количества кокковой микрофлоры в отделяемом влагалища, определяемое методом микроскопического исследования.

Клиническая эффективность, которая может быть полной и частичной, оценивалась на основании динамики клинических признаков основного заболевания. Случаи с прогрессированием клинических симптомов и ухудшением клинической и лабораторной картины заболевания после окончания терапии расценивались как клиническая неэффективность или рецидив.

Оценка эффективности проводилась на 11-й день, через 1 и 6 мес после окончания терапии либо по предъявлению жалоб. Для оценки терапевтического эффекта использовались следующие критерии:

- выздоровление – отсутствие клинических и лабораторных признаков БВ;
- клиническое улучшение – отсутствие лабораторных признаков БВ при сохранении некоторых клинических признаков (умеренные выделения);
- отсутствие эффекта/ухудшение – наличие или усугубление клинических и лабораторных признаков БВ.

Параметрами эффективности терапии были:

- субъективные жалобы пациентки (наличие/отсутствие

патологических выделений, их запаха, общего дискомфорта, зуда, боли, жжения);

- объективные клинические признаки: гиперемия, отек, болезненность наличие/отсутствие патологических выделений;
- pH содержимого влагалища;
- результаты аминного теста;
- лабораторные показатели: при микроскопическом исследовании влагалищного содержимого – количество лейкоцитов и эпителиальных клеток в поле зрения, наличие/отсутствие ключевых клеток, качественный и количественный состав влагалищной микрофлоры при микроскопическом исследовании и ПЦР в реальном времени (фемофлор 16);
- наличие лактобацилл при микроскопическом исследовании влагалищного содержимого через месяц после окончания терапии.

Обработку статистических данных выполняли с помощью персонального компьютера с использованием программ SPSS 2000 (SPSS INC., США) и MS EXCEL 2003 (Microsoft Corp., США) с учетом современных требований к статистической обработке медицинской информации в научных, экспериментальных и клинических исследованиях.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Лечение БВ в I и II группах проводилось на основе критериев Амсея, то есть всем пациенткам I группы – метронидазол, а II – тинидазол. В III группе выбор терапии основывался на составе микрофлоры влагалища, которая оценивалась с помощью тест-системы фемофлор. В III группе у 3 пациенток проводилась сочетанная терапия: клиндамицин (крем) 2% и тинидазол 2 г, учитывая выявленный состав микрофлоры влагалища (фемофлор 16).

Оценка эффективности проводилась на 11-й день от начала лечения, через 1 и 6 мес после окончания терапии либо по предъявлению жалоб.

В процессе наблюдений было установлено, что клиническая картина на фоне различных методов лечения имела разную динамику. Прежде всего, отмечали выраженность основных жалоб – выделения из половых путей, как правило, обильные и с неприятным «рыбным» запахом

Если до начала лечения обильные выделения отмечались практически у всех пациенток, то после лечения, через 11 дней, нормализация выделений в I и II группах была у 36 (90%) пациенток, в III группе – у 37 (93%), разница статистически недостоверна,  $p > 0,005$ . Выявленные после лечения единичные случаи в трех группах пациенток с обильными выделениями связаны с имеющейся резистентностью микроорганизмов, ассоциированных с БВ, к проводимому лечению. При контроле через 1 мес после лечения преобладали пациентки со скудными выделениями – в I группе 33 (83%) пациентки, во II группе – 34 (85%) и в III группе –



37 (93%). При контроле эффективности лечения через 6 мес увеличилась частота выявления пациенток с обильными выделениями – в I группе 8 (20%) пациенток, во II группе – 7 (18%) и в III группе – 3 (7,5%). Эти данные свидетельствуют о лучшей эффективности лечения, проведенного в III группе, по сравнению с I и II группами,  $p < 0,005$ . Наблюдалось меньшее количество рецидивов при практически одинаково встречаемой резистентности микроорганизмов, ассоциированных с БВ, в трех группах.

С целью оценки эффективности лечения БВ проводилось измерение pH выделений через 11 дней, 1 и 6 мес после лечения. Сравнивали, у какого количества пациенток каждой группы наблюдалось увеличение pH влагалищных выделений более 4,5. Различия pH влагалища после лечения в I и II группах по сравнению с III группой статистически достоверны ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Как видно, в I и II группах количество пациенток с повышенным pH – более 4,5 прогрессивно увеличивалось с увеличением периода после проведенного лечения: от 3 (7,5%) и 2 (5%) пациенток соответственно через 11 дней после лечения до 8 (20%) и 7 (18%) – через 6 мес после лечения. В III группе, где лечение подбиралось с учетом выявленной микрофлоры, ассоциированной с БВ, рецидив имел место только у 2 (5%) пациенток с учетом 1 случая резистентности к проводимой терапии.

Одним из критериев эффективности лечения также был положительный аминовый тест на характерный («рыбный») запах выделений, усиливающийся при химической реакции, происходящей при смешивании капли вагинальных выделений и 10% раствора КОН. Данные по результатам сравнения пациенток трех групп по положительному аминовому тесту приведены на рис. 2.

Аминовый тест был положительным через 11 дней после лечения у 3 (7,5%) женщин I группы, 2 (5%) – II группы и 1 (2,5%) – III группы. При контроле через 1 мес количество пациенток увеличилось до 5 (12,5%) и 4 (10%) в I и II группах соответственно и через 6 мес – до 9 (23%) и 10 (25%) пациенток соответственно. В III группе сравнения через 1 мес положительный аминовый тест был только у 1 (2,5%) пациентки и через 6 мес – у 3 (7,5%). Различия данных по частоте положительного аминового теста в I и II группах по сравнению с III группой были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о лучшей эффективности лечения в III группе.

Эти данные подтверждаются результатами микроскопического исследования мазка, согласно которым «ключевые клетки» после окончания терапии, через 11 дней, были обнаружены в единичных случаях в каждой группе и связаны с резистентностью микроорганизмов к проводимой терапии (рис. 3).

Как установлено, «ключевые клетки» были обнаружены через 1 мес после лечения в I, II группах у 4 (10%) и 3 (7,5%) пациенток соответственно, через 6 мес – у 7 (18%) и 8 (20%) пациенток соответственно, тогда как в III группе сравнения был только 1 (2,5%) случай через 6 мес после лечения. Различия данных по частоте выявления «ключевых клеток» в I, II группах по сравнению с III группой статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, во всех трех группах отмечалась положительная динамика, выражающаяся в снижении частоты выявления патологических выделений и других жалоб, нормализации pH влагалища, отрицательном аминовом тесте, в снижении частоты выявления «ключевых клеток». Однако статистически значимая нормализация показателей, соответствующих критериям Амсея, была у пациенток III группы, что свидетельствует об эффективности персонализированной терапии с учетом микрофлоры влагалища, ассоциированной с БВ.

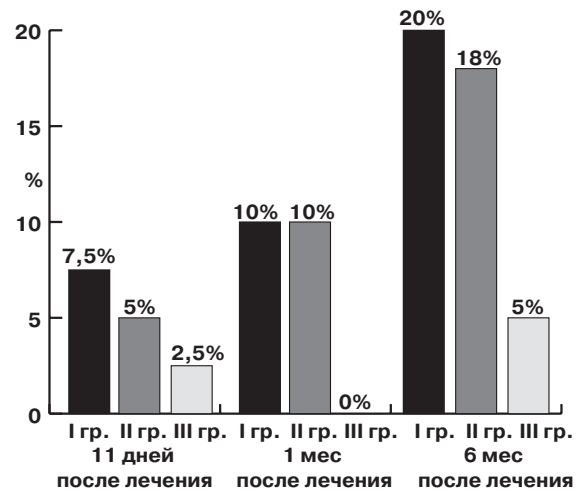


Рис. 1. Показатели pH > 4,5 влагалищных выделений у женщин исследуемых групп после лечения

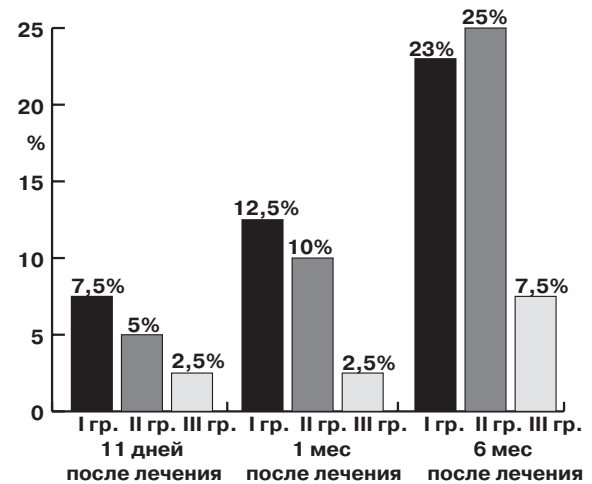


Рис. 2. Положительный аминовый тест влагалищных выделений у женщин исследуемых групп после лечения

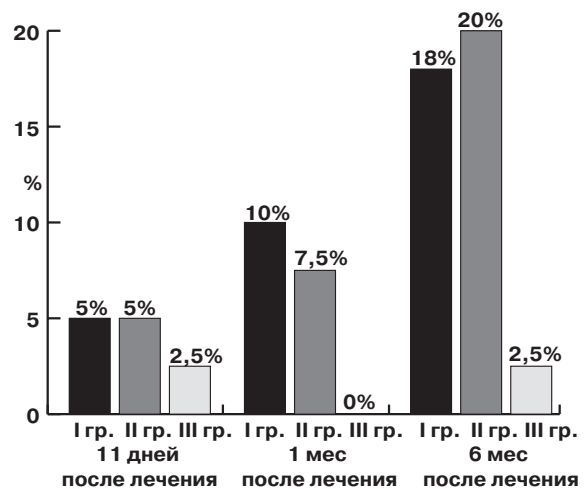


Рис. 3. Частота выявления «ключевых клеток» при микроскопии мазка пациенток после лечения

Учитывая, что за истинно положительный результат терапии БВ принимались показатели состава микрофлоры влагалищных выделений согласно исследованию фемофлор 16, всем пациенткам на этапах контроля эффективности лечения проводилось это исследование. Этот способ позволил выполнить количественную оценку роста микроорганизмов на питательных средах и определить соответствие критериям нормобиоты урогенитального тракта у пациенток после лечения:

- 1) общая микробная обсемененность – не превышает  $10^6$ – $10^8$  КОЕ/мл;
- 2) абсолютно преобладают лактобациллы, более 80%;
- 3) условно-патогенные микроорганизмы определяются в низком титре ( $10^4$  КОЕ/мл) или отсутствуют.

Контроль проведенной терапии в I и II группах показал неэффективность лечения, назначаемого только на основании 3 положительных критериев Амсея при установлении диагноза БВ. Определение состава и количества микроорганизмов в исследовании фемофлор 16 позволило подобрать максимально адаптированную этиотропную терапию БВ и получить стойкий эффект от лечения. По результатам исследования были получены достоверные данные по различию в

эффективности препаратов, применявшихся у пациенток I, II и III групп. Во всех трех группах отмечалась положительная динамика, выражающаяся в снижении частоты выявления патологических выделений, нормализации pH влагалища, отрицательном аминовом тесте, снижении частоты выявления «ключевых клеток». Однако статистически значимая нормализация показателей, соответствующих критериям Амсея, была у пациенток III группы, что свидетельствует об эффективности персонализированной терапии с учетом микрофлоры влагалища, ассоциированной с БВ.

## ВЫВОДЫ

Бактериальный вагиноз является наиболее распространенной формой нарушения вагинального биоценоза у женщин репродуктивного возраста. Актуальность этой проблемы определяется прогрессивным ростом заболеваемости, тенденцией к рецидивированию. Проведение персонализированной этиотропной терапии с учетом чувствительности выявленных микроорганизмов, ассоциированных с БВ, и их количественного соотношения позволяет получить стойкий эффект лечения в 97,5% случаев.

## Преваги застосування персоналізованої терапії у лікуванні бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку В.О. Товстановський, А.Є. Алаторських, Фаранак Парсал

**Мета дослідження:** визначення клінічної ефективності персоналізованої терапії порівняно зі стандартною схемою лікування.  
**Матеріали та методи.** Клінічний, бактеріоскопічний, якісний і кількісний методи полімеразної ланцюгової реакції для визначення умовно-патогенної та патогенної флори урогенітального тракту.  
**Результати.** Проведення персоналізованої етіотропної терапії з урахуванням чутливості виявлених мікроорганізмів, асоційованих з бактеріальним вагінозом (БВ), та їхнього кількісного співвідношення дозволяє отримати стійкий ефект лікування в 97,5% випадків.  
**Заключення.** Таким чином, статистично значуща нормалізація показників групи пацієнток, лікування яких було проведено з урахуванням мікрофлори піхви, асоційованої з БВ, свідчить про ефективність персоналізованої терапії.  
**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, персоналізована терапія, ефективність.

## Advantages of personalized therapies in the treatment of bacterial vaginosis in women reproductive age V.O. Tovstansovskyy, A.E. Alatorskih, Faranak Parsal

**Objective:** To determine the clinical effectiveness of personalized therapy compared to the standard regimen.  
**Materials and methods.** Clinical, bacterioscopic, qualitative and quantitative PCR methods for the determination of conditionally pathogenic and pathogenic flora of the urogenital tract.  
**Results.** Carrying personalized causal treatment, taking into account the sensitivity of detection of microorganisms associated with BV and their quantitative ratio, provides a lasting effect of treatment in 97,5% of cases.  
**Conclusion.** Thus, a statistically significant normalization of, the group of patients whose treatment was carried out taking into account the vaginal flora associated with BV, testifies to the effectiveness of personalized therapy.  
**Key words:** bacterial vaginosis, personalized therapy, the effectiveness.

## Сведения об авторах

**Товстановская Валентина Александровна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01030, г. Киев, КМКЛ № 18, бул. Шевченко, 17  
**Алаторских Анастасия Евгеньевна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03055, г. Киев, просп. Победы, 34. E-mail: AmberInviat@gmail.com  
**Фаранак Парсай** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01030, г. Киев, КМКЛ № 18, бул. Шевченко, 17

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кулаков В.Н. 2001. Практическая гинекология: С. 186–200.
2. Анкирская А.С. 2005. Бактериальный вагиноз. Акушерство и гинекология. № 6: С. 13–16.
3. Мингалева Н.В., 2008. Гинекологическая заболеваемость в современных условиях. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. № 3: С. 72–74.
4. Andru V., Onderdone I., Kimberly U. 2008. Visseman Normal vaginal microflora. Harvard Medicine School. Boston-Massachusetts: P. 59.
5. Прилепская В.Н., Яглов В.В. 2007. Воспалительные заболевания органов малого таза в практике врача-гинеколога. Гинекология. № 9 (3): С. 88–92.
6. Rosenstein I.S., Kelin H., Avand N. 2007. Vaginal microbiological flora of pregnant women with bacterial vaginosis and its relationship to H202-producing strains of Lactobacillus spp. Int. J. AIDS. № 8: P. 8–9.
7. Муслимова С.З. 2008. Современные представления о бактериальном вагинозе: обзор. Российский вестник акушера-гинеколога. Т. 8, № 1: С. 13–17.
8. Paige D.M., Augustyn M., Adih W.K. 2008. Bacterial vaginosis and preterm birth: a comprehensive review of the literature. Nurse Midwifery. Vol. 43 (2): P. 83–89.
9. Hashemi F.B. Ghassemi M., Roebuck K.A., Spear G.T. 2009. Activation of human immunodeficiency virus type 1 expression by Gardnerella vaginalis. J. Infect. Dis. Vol. 179 (4): P. 924–930.
10. Joesoef M.R., Schmid G.P., Hillier S.L. 2009. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. Clin. Infect. Dis. Vol. 1: P. 57–65.
11. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. 2008. Внутритрубная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода. МЕДпресс-информ: С. 156.
12. Антрошкина М.Е., Ильина Е.Н., Плахова К.И. 2009. Разработка ДНК-чипа для исследования микробных сообществ. Молекулярная медицина. № 3: С. 23–31.
13. Fredricks D., Fiedler T., Thomas K. 2007. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. Journal Clinical Microbiology. Vol. 45: P. 32–70.

14. Fredricks D. 2005. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *New England Journal of Medicine*. Vol. 353: P. 1899–1911.
15. Андросова Л.Д., Конторщикова К.Н., Куделькина С.Ю. 2010. Характеристика биоценоза урогенитального тракта женщин репродуктивного возраста с применением теста Фемофлор. *Медицинский альманах*. № 4: С. 177–179.
16. Ворошилина Е.В., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. 2010. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: изменения и коррекция во время беременности. № 3: С. 108–111.
17. Martin D. 2013. Unique vaginal microbiota that includes an unknown Mycoplasma-like organism is associated with *Trichomonas vaginalis* infection. *Journal Infection Diseases*: P. 1922–1931.
18. Wiesenfeld H., Hillier S., Krohn M. 2003. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. *Clinical Infections Disease*. Vol.36: P. 663–668.
19. Verhelst R. 2004. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiology*. Vol. 4: P. 16.
20. Krausse R., Schubert S. 2010. In vitro activities of tetracycline, macrolides, fluroquinolones and clindamycin against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* spp. Isolated in Germany over 20 years. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Vol. 11: P. 1649–1655.
21. Wilson J. 2004. Managing recurrent bacterial vaginosis. *Sexual transmitted infections*. Vol. 80: P. 8–11.
22. Балханов Ю.С. 2009. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности: С. 24 .
23. Гордеева Г.Д. 2005. Современные аспекты диагностики и лечения вагинальных инфекций. *Репродуктивное здоровье*. № 1: С. 31–34.
24. Кочеровец В.И., Бунятян В.И. 2011. Нормальная микрофлора женских мочеполовых путей и препараты для ее коррекции: учебное пособие: С. 72.
25. Радзинский В.Е. 2011. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. *Акушерство и гинекология*. № 5: С. 90–93.
26. Mastromerino P., Vitali B., Mosca L. 2013. Bacterial vaginosis: a review on clinical trials with probiotics. *New Microbiology*: P. 229–238.
27. Calleri L.F. 2000. Vaginosi da *Ureaplasma urealyticum* e rottura premature delle membrane. *Quale ruolo?*. *Minerva Gynecology*. Vol. 52: P. 49–58.
28. Уварова Е.В. 2003. Влагалище – как микросистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии. *Гинекология*: С. 189–195.
29. Данусевич И.Н., Попкова С.М., Наделяева Я.Г. 2013. Киев. Характеристика микробного фактора полового тракта у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. *Материалы конференции SWorld*.
30. Дранник Г.Н. 2006. Киев. Клиническая иммунология и аллергология: С. 482.

Статья поступила в редакцию 08.02.2016

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### РАЗВИТИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ МОЖНО ПРЕДСКАЗАТЬ ЗА НЕДЕЛЮ

Исследовательская группа из немецкого Университета Шарите (Charite University) разработала способ определения вероятности развития преэклампсии.

Преэклампсия - осложнение беременности, развивающееся у 2-5% женщин в последнем триместре. Она может стать причиной развития серьезных проблем со здоровьем как у будущей матери, так и у ребенка, а в некоторых случаях привести к летальному исходу.

Штефан Верлорен (Stefan Verlohren) и его коллеги разработали специальный тест, позволяющий

предсказать возникновение преэклампсии в течение недели после его проведения. Он основан на определении соотношения концентраций белка sLIt-1 и плацентарного фактора роста (PlGF) в сыворотке крови. Каждый из этих белков участвует в развитии преэклампсии, отмечают авторы, а изменение их концентраций указывает на вероятность возникновения этого осложнения беременности еще до появления первых симптомов.

Авторы уже протестировали новый тест на 1000 женщинах, риск развития преэклампсии у которых

был повышен. В том случае, если соотношение концентраций sLIt-1 к PlGF было меньше 38, риск развития преэклампсии в течение недели был минимален. Если же этот показатель превышал 38, то вероятность возникновения этого осложнения беременности существенно возросла.

Ученые объясняют, что новый тест позволит своевременно выявить риск развития заболевания и предотвратить возникновение нежелательных осложнений как для матери, так и для ребенка.

Источник: <http://medportal.ru>

# Психоемоційний стан жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я у вигляді лейоміоми матки

**Вл.В. Подольський**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної Академії медичних наук України», м. Київ

У статті представлені результати дослідження психоемоційного стану жінок фертильного віку з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу. Отримані дані засвідчили, що у цих жінок переважав низький рівень психоемоційного стресу. Переважна більшість жінок фертильного віку з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи за гіпотонічним типом мали прояви психоемоційного стресу середнього та високого рівнів.

Аналіз показників рівня ситуативної та особистої тривожності у жінок фертильного віку з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу показав переважання низького рівня як ситуативної, так і особистої тривожності. Помірний рівень тривожності був вищий також у жінок фертильного віку з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи за гіпотонічним типом.

Стан психологічної адаптації у жінок фертильного віку з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу характеризувався переважанням адаптивності, що притаманне цьому типу змін репродуктивного здоров'я.

**Ключові слова:** психосоматичні зміни, жінки фертильного віку, порушення вегетативного гомеостазу, лейоміома матки, стрес, репродуктивне здоров'я, психоемоційний стан.

Буремні часи новітньої історії України спричинюють в суспільстві окрім бажання майбутніх позитивних змін, спрямованих на підвищення патріотизму та самосвідомості кожної людини, також низку негативних ефектів, серед яких найбільш тісний взаємозв'язок зі змінами стану здоров'я має рівень соціального напруження та стресорних навантажень на організм жінок [12]. Підвищення соціального напруження у першу чергу зумовлюють соціально-економічні та політичні чинники – в країні протягом останніх двох років точаться бойові дії, здійснюються терористичні акти, значна кількість людей змушена залишити свої домівки, триває економічна криза. Ураховуючи роль жінки у сучасному українському суспільстві, такі події значною мірою впливають на виникнення психоемоційного перенавантаження, спричиненого не тільки соціально-економічними та політичними факторами, але й значною кількістю інформації, позаяк у сучасних умовах кількість джерел отримання інформації та її зміст збільшується в арифметичній прогресії. Це є обов'язковою умовою існування ринку інформаційних технологій, а сучасні умови зумовлюють отримання інформації негативного змісту, що також відіграє роль стресорного впливу, який може бути окремим проявом і супроводжувати різні соматичні та гінекологічні захворювання [10]. Умови існування сучасної жінки пов'язані зі значним фізичним, психоемоційним та стресорним навантаженням, що має своє відображення у стані її здоров'я, оскільки зміни психоемоційного стану призводять до

психосоматичних змін [2, 8]. Серед психосоматичних змін найбільш частими є порушення вегетативного гомеостазу (ПВГ) при соматоформних захворюваннях, які проявляються клінічно у вигляді соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи (СДВНС) за гіпертонічним, гіпотонічним або кардіальним типом [5–7]. Функціональні зміни вегетативної нервової системи характеризуються синдромом вегетативної дисфункції (СВД). Разом з цим, стресорні впливи значною мірою формують підґрунтя до змін репродуктивного здоров'я (ЗРЗ) жінок, оскільки психоемоційний стан жінок є важливою складовою компонентою стану репродуктивного здоров'я [4, 11]. Серед багатьох ЗРЗ в сучасних умовах значно збільшилась кількість доброякісних пухлин матки (лейоміома матки). Лейоміома матки сама по собі може бути причиною тривалого стресу, враховуючи клінічні симптоми та давність даного захворювання, а також характер гормональних змін.

**Мета дослідження:** визначення психоемоційного стану жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та ЗРЗ, зокрема у вигляді лейоміоми матки.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 120 жінок із ПВГ у вигляді СВД та СДВНС за гіпертонічним, гіпотонічним та кардіальним типами, у яких діагностували лейоміому матки [9]. Усі обстежені жінки були розподілені на чотири групи залежно від змін вегетативного гомеостазу. До I групи увійшли жінки з ПВГ у вигляді СВД (n=30), II група – жінки з ПВГ у вигляді СДВНС, які за клінічними проявами мали гіпертонічний тип порушень (n=30), III група – жінки з ПВГ у вигляді СДВНС, які за клінічними проявами мали гіпотонічний тип порушень (n=30) та IV група – жінки з СДВНС за кардіальним типом порушень (n=30).

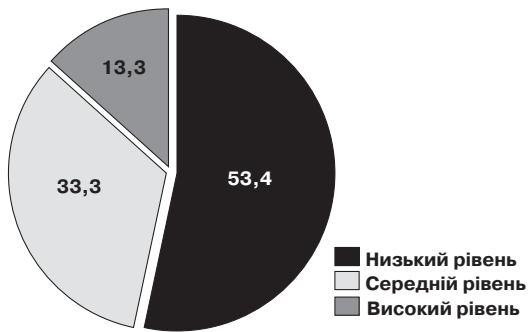
Рівень психоемоційного стану у обстежених жінок визначали за шкалою Л. Рідера, яка є найбільш відомою серед стрес-методів діагностики психоемоційного стану. Рівень психоемоційного стану у жінок фертильного віку (ЖФВ) з ПВГ у вигляді СВД характеризувався наявністю проявів високого та середнього рівня психоемоційного стресу у жінок при всіх ЗРЗ. Для визначення психоемоційного стану ЖФВ з ЗРЗ та ПВГ були використані також кольоровий тест М. Люшера та шкала Спілберґера–Ханіна для визначення особистісної та ситуативної тривожності [1, 3].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

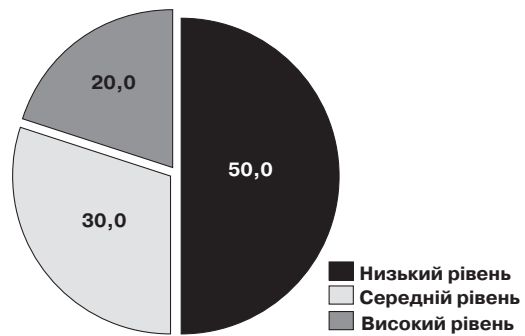
Дослідження психоемоційного стану у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СВД встановили переважання низького рівня психоемоційного стресу (53,4%). Середній рівень психоемоційного стресу виявляли у 33,3% жінок, а високий рівень психоемоційного стресу – у 13,3% жінок цієї групи (мал. 1).

У половині (50,0%) ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом виявляли низький

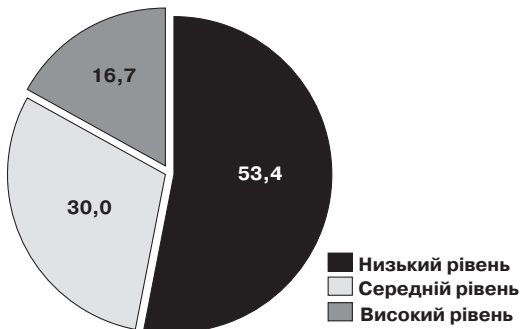




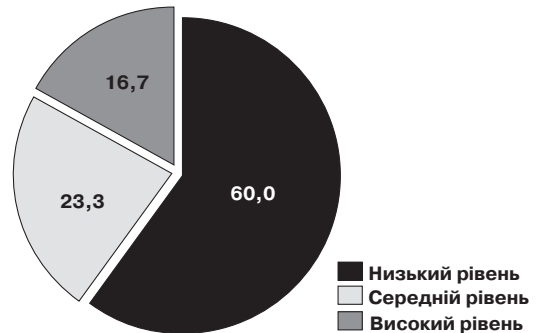
Мал. 1. Рівень психоемоційного стресу у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СВД, %



Мал. 2. Рівень психоемоційного стресу у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом, %



Мал. 3. Рівень психоемоційного стресу у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом, %



Мал. 4. Рівень психоемоційного стресу у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за кардіальним типом, %

рівень психоемоційного стресу, у 30,0% жінок цієї групи виявляли середній рівень психоемоційного стресу, високий рівень психоемоційного стресу відзначали у 20,0% жінок (мал. 2).

У більшості ЖФВ (53,3%) з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом відзначали низький рівень психоемоційного стресу, середній рівень психоемоційного стресу відзначали у 30,0% жінок цієї групи, а високий рівень психоемоційного стресу визначали у 16,7% жінок даної групи (мал. 3).

У ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за кардіальним типом переважав низький рівень психоемоційного стресу (60,0%), середній рівень психоемоційного стресу спостерігався у 23,3% жінок цієї групи, а високий рівень психоемоційного стресу – у 16,7% жінок (мал. 4).

Як видно із табл. 1, у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СВД виявляли переважно низький рівень ситуативної та особистої тривожності – 50,0% та 53,3% відповідно, помірний рівень ситуативної тривожності у 26,6% жінок, а особистої тривожності – у 30,0%, високий рівень ситуативної та особистої тривожності виявляли у 23,4% та 16,7% випадків відповідно.

У більше половини ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом відзначали низький рівень ситуативної та особистої тривожності – 60,0% та 53,3% відповідно, про що свідчать дані табл. 2. Помірний рівень ситуативної тривожності виявляли у 23,3% жінок, а помірний рівень особистої тривожності виявляли у 33,4% жінок. Кількість жінок, які мали високий

Таблиця 1

Показники рівня ситуативної та особистої тривожності у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СВД, абс. число (%)

Група жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я	Рівень ситуативної тривожності			Рівень особистої тривожності		
	Низький	Помірний	Високий	Низький	Помірний	Високий
Жінки з лейоміомою матки	15 (50,0)	8 (26,6)	7 (23,4)	16 (53,3)	9 (30,0)	5 (16,7)

Таблиця 2

Показники рівня ситуативної та особистої тривожності у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом, абс. число (%)

Група жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я	Рівень ситуативної тривожності			Рівень особистої тривожності		
	Низький	Помірний	Високий	Низький	Помірний	Високий
Жінки з лейоміомою матки	18 (60,0)	7 (23,3)	5 (16,7)	16 (53,3)	10 (33,4)	4 (13,3)

Таблиця 3

Показники рівня ситуативної та особистої тривожності у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом, абс. число (%)

Група жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я	Рівень ситуативної тривожності			Рівень особистої тривожності		
	Низький	Помірний	Високий	Низький	Помірний	Високий
Жінки з лейоміомою матки	17 (56,7)	10 (33,3)	3 (10,0)	15 (50,0)	10 (33,3)	5 (16,7)

Таблиця 4

**Показники рівня ситуативної та особистої тривожності у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за кардіальним типом, абс. число (%)**

Група жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я	Рівень ситуативної тривожності			Рівень особистої тривожності		
	Низький	Помірний	Високий	Низький	Помірний	Високий
Жінки з лейоміомою матки	16 (53,3)	8 (26,7)	6 (20,0)	15 (50,0)	9 (30,0)	6 (20,0)

Таблиця 5

**Стан психологічної адаптації у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СВД, абс. число (%)**

Показник стану психологічної адаптації	Жінки з лейоміомою матки
Адаптивність	14 (46,7)
Труднощі адаптації	8 (26,6)
Дизадаптація	5 (16,7)
Стрес	3 (10,0)

Таблиця 6

**Стан психологічної адаптації у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом, абс. число (%)**

Показник стану психологічної адаптації	Жінки з лейоміомою матки
Адаптивність	9 (30,0)
Труднощі адаптації	7 (23,3)
Дизадаптація	8 (26,7)
Стрес	6 (20,0)

Таблиця 7

**Стан психологічної адаптації у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом, абс. число (%)**

Показник стану психологічної адаптації	Жінки з лейоміомою матки
Адаптивність	10 (33,4)
Труднощі адаптації	7 (23,3)
Дизадаптація	7 (23,3)
Стрес	6 (20,0)

Таблиця 8

**Стан психологічної адаптації у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за кардіальним типом, абс. число (%)**

Показник стану психологічної адаптації	Жінки з лейоміомою матки
Адаптивність	10 (33,3)
Труднощі адаптації	8 (26,7)
Дизадаптація	7 (23,3)
Стрес	5 (16,7)

рівень ситуативної та особистої тривожності, становив 16,7% та 13,3% відповідно.

У ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом спостерігались переважно низькі показники ситуативної та особистої тривожності – 56,7% та 50,0% відповідно, помірні показники ситуативної та особистої тривожності визначали у 33,3% жінок, а високі показники ситуативної та особистої тривожності відзначали у 10,0% та 16,7% жінок даної групи відповідно (табл. 3).

У більшості ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за кардіальним типом відзначали низький рівень ситуативної та особистої тривожності – 53,3% та 50,0% жінок відповідно, помірний рівень ситуативної та особистої тривожності визначали у 26,7% та 30,0% жінок цієї групи, а високий рівень ситуативної та особистої тривожності – у 20,0% жінок (табл. 4).

У більшості ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СВД стан психологічної адаптації характеризувався переважною адаптивністю (46,7%), при цьому у близько третини жінок цієї групи визначали труднощі в адаптації (26,6%), дизадаптацію та стрес визначали у 16,7% та 10% жінок даної групи відповідно (табл. 5).

Як видно із табл. 6, у третини ЖФВ з лейоміомою матки та

ПВГ у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом стан психологічної адаптації характеризувався адаптивністю (30,0%), труднощі адаптації відзначали у 23,3% жінок, дизадаптація спостерігалася у 26,7% жінок, а стрес – у 20,0% жінок.

Стан психологічної адаптації характеризувався адаптивністю у 33,4% ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за гіпотонічним типом, труднощі адаптації були характерні для 23,3% жінок цієї групи, а наявність дизадаптації та стресу відзначали у 23,3% та 20% жінок даної групи відповідно (табл. 7).

Дані, наведені у табл. 8, свідчать про переважання адаптивності у ЖФВ з лейоміомою матки та ПВГ у вигляді СДВНС за кардіальним типом (33,3%), при цьому труднощі адаптації спостерігались у 26,7% жінок, дизадаптація спостерігалася у 23,3% жінок, а стрес відзначали 16,7% жінок даної групи.

**ВИСНОВКИ**

У жінок фертильного віку з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу домінував низький рівень психоемоційного стресу. Переважна більшість жінок фертильного віку з лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи за гіпотонічним типом мали прояви психо-

емоційного стресу середнього та високого рівнів, що свідчить про прямий взаємозв'язок між поєднанням даного порушення вегетативного гомеостазу та лейоміоми матки. Це у свою чергу може бути зумовлене судинними змінами в органах репродуктивної системи і, як наслідок, більш вираженим впливом, пов'язаним з коливаннями артеріального тиску, на порушення гомеостазу, спричинене високою естрогенною насиченістю.

Аналіз показників рівня ситуативної та особистої тривожності у жінок фертильного віку з лейоміою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу засвідчив переважання низького рівня як ситуативної, так і особистої тривожності. При цьому варто відзначити, що помірний рівень тривожності

був вищий також у жінок фертильного віку з лейоміою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи за гіпотонічним типом, що може бути зумовлене високим рівнем стресорного впливу, ураховуючи, що у цих жінок відзначали помірний рівень не тільки особистої тривожності, але і помірний рівень ситуативної тривожності.

Стан психологічної адаптації у жінок фертильного віку з лейоміою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу характеризувався переважанням адаптивності, що притаманне цьому типу змін репродуктивного здоров'я, ураховуючи тривалість та перебіг захворювання.

**Психоэмоциональное состояние женщин фертильного возраста с нарушениями вегетативного гомеостаза и изменениями репродуктивного здоровья в виде лейомиомы матки**  
**Вл.В. Подольский**

В статье представлены результаты исследования психоэмоционального состояния женщин фертильного возраста с лейомиомой матки и нарушениями вегетативного гомеостаза. Полученные данные показали, что у этих женщин преобладал низкий уровень психоэмоционального стресса. Подавляющее большинство женщин фертильного возраста с лейомиомой матки и нарушениями вегетативного гомеостаза в виде соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы по гипотоническому типу имели проявления психоэмоционального стресса среднего и высокого уровней. Анализ уровня ситуативной и личной тревожности у женщин фертильного возраста с лейомиомой матки и нарушениями вегетативного гомеостаза показал преобладание низкого уровня как ситуативной, так и личной тревожности. Умеренный уровень тревожности был выше также у женщин фертильного возраста с лейомиомой матки и нарушениями вегетативного гомеостаза в виде соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы по гипотоническому типу. Состояние психологической адаптации у женщин фертильного возраста с лейомиомой матки и нарушениями вегетативного гомеостаза характеризовался преобладанием адаптивности, что присуще этому типу изменений репродуктивного здоровья.

**Ключевые слова:** *психосоматические изменения, женщины фертильного возраста, нарушения вегетативного гомеостаза, лейомиома матки, стресс, репродуктивное здоровье, психоэмоциональное состояние.*

**Emotional state of fertile aged women with disorders of autonomic homeostasis and uterine leiomyoma as reproductive health changes**  
**Vi.V. Podolsky**

The article presents the results of research emotional state of fertile aged women with uterine leiomyoma and disorders of autonomic homeostasis. The obtained data showed that low level of emotional stress dominated in these women. The majority of fertile aged women with uterine leiomyoma and disorders of autonomic homeostasis that manifested as somatoform dysfunction of the autonomic nervous system of hypotonic type had medium and high levels of emotional stress.

The analysis of the level of situational and personal anxiety in fertile aged women with uterine leiomyoma and disorders of autonomic homeostasis showed low prevalence of both situational and personal anxiety. Mild anxiety level was higher and in fertile aged women with uterine leiomyoma and disorders of autonomic homeostasis in the form of hypotonic somatoform dysfunction of the autonomic nervous system.

State of psychological adjustment in fertile aged women with uterine leiomyoma and disorders of autonomic homeostasis characterized by a predominance of adaptability, which is typical for this type of change reproductive health.

**Key words:** *psychosomatic changes, fertile aged women, violations of autonomic homeostasis, uterine leiomyoma, stress, reproductive health, emotional state.*

**Сведения об авторе**

Подольский Владимир Васильевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 484-40-64. E-mail: podolskiyv@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Копина О. Психологические методы в работе практического врача / О. Копина // Врач. – 1992. – № 10. – С. 26–27.
2. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. – М., 2001. – С. 115–126.
3. Собчик Л.Н. Метод цветовой выборов - модификация восьмицветового теста Люшера / Л.Н. Собчик // Практическое руководство. – СПб.: Речь – 2007. – С. 128.
4. Байбакова Ю.А. Особенности психологического статуса у больных нейродилуляторной дистонией / Ю.А. Байбакова, О.А. Ефремова, М.И. Кожин // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 13. – С. 29–34.
5. Горбунова А.В. Вегетативная нервная система и устойчивость сердечно-сосудистых функций при эмоциональном стрессе / А.В. Горбунова // Нейрохимия. – 2000. – Т. 17, № 3. – С. 163–184.
6. Маколкин В.И. Нейро-циркуляторная дистония в терапевтической практике / В.И. Маколкин, С.А. Аббакумов // Москва, «Медицина», 1985. – С. 191.
7. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003.
8. Бацилева О.В. Психология репродуктивного здоровья: медико-психологичні та соціальні аспекти [монографія] / О.В. Бацилева. – Донецьк: Донбас, 2011. – С. 34–35. – 236 с.
9. МКБ-10/ICD10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клиническое описание и указания по диагностике / Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. – СПб.: Оверлайд, 1994. – 297 с.
10. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. / А.Б. Смулевич. – М.: Мед. информ. Агентство, 2003. – 432 с.
11. Хаустова О.О. Нейроімуноендокринологичні аспекти депресивних розладів при хронічних соматичних захворюваннях / О.О. Хаустова, В.Г. Безшейко // Всесвіт соціальної психіатрії, медичної психології та психосоматичної медицини. – 2010. – Т. 1, № 3 (3). – С. 112–119.
12. Зінченко О.М. Клінічна характеристика та відмінні особливості основних форм невротичних розладів у міського та сільського населення / О.М. Зінченко // Укр. вісник психоневрології. – 2014. – 22, вип. 2. – С. 78–82.

Статья поступила в редакцию 09.02.2016

# Послеоперационные рецидивы у пациенток, страдающих глубоким инфильтративным эндометриозом

Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, И.С. Цехмистренко<sup>2</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, А.А. Бондаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>Перинатальный центр, г. Киев

Эндометриоз является достаточно распространенным заболеванием, занимающим третье место в структуре гинекологической патологии, и диагностируется у 10% женщин молодого репродуктивного возраста.

В статье представлено множество публикаций и обсуждения возникновения рецидивов глубокого инфильтративного эндометриоза после хирургического лечения. Показаны различные подходы хирургической и медикаментозной терапии, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

**Ключевые слова:** глубокий инфильтративный эндометриоз, рецидивы, прогестогены, медикаментозная терапия.

Несмотря на многочисленные публикации, эндометриоз до настоящего времени вызывает много дискуссий, начиная с терминологии, и продолжает оставаться актуальной проблемой научных исследований.

Эндометриоз – доброкачественное гормонзависимое заболевание, которое развивается на фоне гормонального и иммунного дисбаланса при наличии генетической предрасположенности и характеризуется появлением ткани, идентичной по структуре эндометрию.

Генитальный эндометриоз является одним из наиболее распространенных заболеваний у женщин. Согласно резолюции Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis, 2014 [37], – эндометриоз встречается почти у каждой 2-й пациентки с бесплодием и у 70–90% с симптомами боли (дисменорея, диспареуния и/или хроническая тазовая боль). Это дисгормональное, иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание пациенток. S. Matsuzaki и соавторы [38] считают, что оно является одним из этиологических факторов, лежащих в основе снижения фертильности женщин при эндометриозе, которое проявляется изменением рецептивности эндометрия в связи с появлением в нем молекулярных и структурных дефектов, что в свою очередь приводит к нарушению процесса имплантации (табл. 1).

Основной причиной обращения таких пациенток за медицинской помощью являются жалобы на тазовую боль и

бесплодие, частота которых при эндометриозе составляет от 26% до 70% [40]. J. Arnold и соавторы [39] информируют, что в основе тазовой боли при эндометриозе может лежать патологическая иннервация эктопических очагов эндометрия.

Однако на сегодняшний день вопрос о связи с особенностями иннервации эндометриоидных гетеротопий с клиническими проявлениями болевого синдрома остается нерешенным. Одним из актуальных направлений исследования генеза тазовой боли является поиск ассоциаций между интенсивностью местных воспалительных реакций при эндометриозе и интенсивностью болевого синдрома.

Исследования, проведенные A. Fauconnier, C. Charpon [2], показывают, что глубокий инфильтративный эндометриоз часто коррелирует с хронической тазовой болью (ХТБ), как отмечалось ранее, механизмы которой полностью не ясны. L. Adamyan и соавторы [40] указывают, что наличие болезненных узлов в области дугласова пространства и крестцово-маточных связок позволяют приблизительно с 85% чувствительностью и 50% специфичностью диагностировать инфильтративную форму эндометриоза. В публикациях по данной проблеме дискутируются три основных механизма развития боли при эндометриозе, в том числе при глубокой инфильтративной форме заболевания.

A. Agic и соавторы [36] предполагают, что эндометриоз характеризуется развитием локального воспаления с системной субклинической манифестацией.

Во-первых [37], хроническое воспаление при эндометриозе связано с усилением образования провоспалительных веществ, таких, как простагландины, туморонекротический фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и другие. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости, воздействие которого приводит к раздражению тазовых нервов, сенситизации периферических афферентных нейронов и активации ранее «молчавших» болевых рецепторов (ноцицепторов).

Во-вторых, возникать ХТБ может в результате прямого или косвенного влияния микрорывотечений из активных очагов эндометриоза.

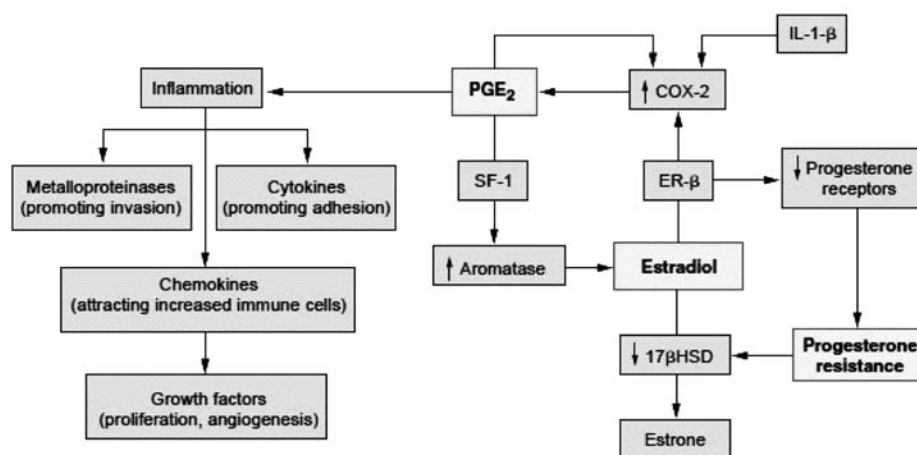
И, в-третьих, как сообщают V. Anaf и соавторы [1], важным генератором боли является давление растущих эндоме-

Таблица 1

Симптомы эндометриоза [47]

Типичные	Менее типичные	Более редкие	Встречаются очень редко
Дисменорея	Дисхезия (нарушение дефекации)	Частые позывы к мочеиспусканию	Гемоптизис (кровохарканье)
Диспареуния (половые расстройства)	Мажущие менструальные выделения	Гематурия	Кишечная непроходимость
Бесплодие	Дисфункциональные маточные кровотечения	Кровотечения из прямой кишки	Водянка почки и мочеточника
Тазовая боль	Дизурия		Кожные узлы





**Молекулярная модель патогенеза эндометриоза [48]**

триоидных имплантантов на подлежащие ткани или непосредственное прорастание их в нервную ткань, особенно в области дугласова пространства.

Как правило, интенсивность боли зависит от глубины проникновения эндометриозной ткани в брюшину и подлежащую мышечную ткань, которая может достигать ≥6 мм. P. Stratton, K. Berkley (2011) [26] отмечают, что во многих исследованиях была подтверждена гипотеза раздражения и/или инвазии нервов, показавших повышение экспрессии фактора роста нервов (ФРН) в очагах эндометриоза, в связи с чем его относят к одному из ключевых факторов возникновения nociцептивной эндометриоз-ассоциированной боли (рисунок).

Молекулярная модель патогенеза эндометриоза сфокусирована на повышенной выживаемости гетеротопических эндометриальных клеток, (стойких к апоптозу) и функциональных нарушений в аутопических и эктопических клетках эндометрия (локальное повышение продукции эстрогена и простагландинов, резистентность к прогестерону), происходящих из эпигенетических изменений (гипометилирование промоторов для SF-1 и ER-β). Эти изменения приводят к хроническому воспалительному ответу, формируя «порочный круг».

Повышение местной продукции PGE<sub>2</sub> стимулирует экспрессию ароматазы (через SF-1), что приводит к повышению местной продукции эстрадиола, который стимулирует активность COX-2 (через ER-β), поддерживая тем самым стимуляцию увеличения синтеза PGE<sub>2</sub>. PGE<sub>2</sub> индуцирует воспалительную реакцию, с увеличением местной продукции цитокинов (способствующих адгезии), металлопротеиназ (способствующих инвазии) и хемокинов (вовлекают повышенное количество иммунных клеток, которые секретируют факторы роста, стимулирующие пролиферацию и ангиогенез). Повышенная экспрессия ER-β подавляет экспрессию рецепторов к прогестерону, что приводит к прогестеронной резистентности, и проявляется снижением активности 17β-HSD, снижается метаболизм высоких локальных уровней эстрадиола, генерируемых с помощью увеличения активности ароматазы.

В конечном счете, воспалительные и иммунные ответы, ангиогенез и стойкость к апоптозу создают условия для выживания, прикрепления и пролиферации эктопической ткани эндометрия. [48].

G. Wang и соавторы [10] в проведенных исследованиях иллюстрируют, что для глубокого инфильтративного эндо-

Таблица 2

**Классификация эндометриоза Американского общества фертильности 3-го пересмотра [49]**

Органы	Эндометриоз	Менее 1 см	1-3 см	Более 3 см	
Брюшина	Поверхностный	1	2	4	
	Глубокий	2	4	6	
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация позадииматочного пространства	Частичная		4		
	Полная		40		
<b>Спайки</b>		<b>Менее 1/3</b>	<b>1/3-2/3</b>	<b>Более 2/3</b>	
Яичники	Правый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16
	Левая	Рыхлые	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16

Примечание. \*Если фимбриальный конец трубы запаян, эти изменения оценивают в 16 баллов.

метриоза наиболее характерны два потенцирующих друг друга процесса: усиление иннервации (нейрогенеза) и васкуляризации (неоангиогенеза) очагов. Авторы [15] полагают, что чрезмерная экспрессия нервных волокон в сочетании с воспалительным микроокружением в эндометриозных очагах обуславливает формирование невропатического компонента боли у значительного числа пациенток.

К. Vincent (2011) [21] подчеркивает, что центральная сенситизация считается особым механизмом, способствующим формированию ХТБ, которая может сохраниться после удаления эндометриоза. По мнению исследователей [21], при длительном течении заболевания хирургическое и медикаментозное купирование боли может оказаться неэффективным. В публикациях акцентируется внимание, что очень важна своевременная коррекция, так как симптомы часто быстро рецидивируют без возобновления роста очагов эндометриоза.

Боль, связанную с эндометриозом, можно лечить, используя хирургические и медикаментозные методы. Т. Jacobson и соавторы [27] сообщают, что Кокрейновский мета-анализ 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКУ), в котором оценивали результаты хирургического лечения в сравнении с диагностической лапароскопией, продемонстрировал значимое снижение боли после удаления очагов эндометриоза.

Классификация эндометриоза Американского общества фертильности 3-го пересмотра основана на подсчете суммы баллов (табл. 2):

- Стадия 1 (минимальная) – 1–5 баллов.
- Стадия 2 (слабая, мягкая) – 6–15 баллов.
- Стадия 3 (умеренная) – 16–40 баллов.
- Стадия 4 (тяжелая) – более 40 баллов.

В своей работе G. Chernuha, L. Plyina, L. Adamyan и соавторы [11] информируют, что до последнего времени хирургическое лечение эндометриоза считалось приоритетным и основывалось на главном принципе терапии онкологических заболеваний – максимально радикальное удаление поражений. На данный период позиция многих экспертов по данному вопросу не столь однозначна.

В рамках 2-го Европейского конгресса по эндометриозу (Берлин, Германия, 28–30 ноября 2013 г.) всесторонне обсуждались различные аспекты лечения пациенток с глубокой инфильтративной формой заболевания. Некоторые эксперты [11] полагают, что пора менять точку зрения на ведение таких пациенток. Стремление к максимально радикальному удалению всех эндометриозных очагов «любой ценой» должно уступить место подходу, ориентированному на потребность конкретной женщины, когда главной целью является облегчение боли. На 12-м Всемирном конгрессе по эндометриозу (Сан-Паулу, Бразилия, 30 апреля – 3 мая 2014 г.) эксперты Всемирного общества по эндометриозу (WES) главное внимание уделили не биологическим основам эндометриозных поражений, как было ранее, а многочисленным проблемам пациенток с этим заболеванием. Подчеркивалась необходимость максимальной ранней диагностики и лечения с целью предотвращения формирования синдрома ХТБ и прогрессирования заболевания в тяжелые формы, которые могут потребовать исключительно радикальной хирургической коррекции.

Снижение/прекращение боли после хирургической коррекции глубокого инфильтративного эндометриоза ряд исследователей – С. De Cisso и соавторы [23] отмечают у 71,4–96,6% пациенток и стабильный эффект может сохраняться на протяжении года. Р. Vercellini и соавторы [12] отмечают наступление спонтанной беременности у пациенток, страдающих бесплодием, примерно у 40%, после удаления очагов глубокого эндометриоза.

Р. Bianchi и соавторы [13] сообщают, что после хирургической коррекции заметно улучшаются репродуктивные показатели при применении вспомогательных репродуктивных

технологий. По данным большинства научных публикаций [14] оперативное лечение эндометриоза приводит к улучшению клинических симптомов данной патологии, в частности к снижению боли и повышению фертильности. Многочисленные исследования, опубликованные в литературе, свидетельствуют, что выбор тактики, направленной на хирургическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза, во многих случаях считается сложной задачей потому, что проведенная операция может быть сопряжена со значительными техническими трудностями.

Как информируют J. Donnez и соавторы (2013) [27], в 3–10% случаев хирургическое лечение может быть связано с серьезными осложнениями: гемоперитонеумом, ректовагинальными свищами, стенозом в области анастомоза кишечника или мочеочника, нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и другие. Это должен помнить каждый врач, что в основном с данной патологией обращаются пациентки детородного возраста, в остальном – здоровые и каждая мечтает о счастье материнства. Поэтому интра- и послеоперационные осложнения ими воспринимаются крайне негативно. В связи с этим при выборе объема операции следует соблюдать необходимый баланс, руководствуясь концепцией так называемого консервативно-радикального хирургического лечения [11].

Ряд исследователей – Р. Vercellini и соавторы, К. Shakiba и соавторы [15, 16] отмечают, что после оперативной терапии частота рецидивов эндометриоза колеблется в пределах 15–21% – через 1–2 года, 36–47% – через 5 лет и 50–55% – через 5–7 лет и является наиболее высокой при распространенной форме заболевания или в случае невозможности удалить глубокие инфильтративные очаги с сохранением органов репродуктивной системы и соседних органов (ретроцервикальный эндометриоз с частичным или полным прорастанием стенки прямой или сигмовидной кишки, дистальных отделов мочеочников, мочевого пузыря и другие), особенно у женщин молодого возраста.

J. Sibiude и соавторы (2014) [44] отмечают, что проведенное ранее хирургическое лечение независимо от других факторов как, к примеру (возраст, ожирение, курение, прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), бесплодие или роды в анамнезе), коррелирует с возникновением и тяжестью проявлений глубокого инфильтративного эндометриоза в последующем (относительный 2,96, 95% ДИ 1,99–4,39,  $p < 0,01$ ), особенно в случае вовлечения в процесс кишечника. Авторы [30] сообщают, что такая взаимосвязь не выявлена в отношении поверхностного перитонеального эндометриоза.

Большое количество исследований [4] отмечают положительный результат в отношении купирования боли и улучшения фертильности после первого оперативного лечения намного выше, чем после всех повторных. По оценке результатов исследования М. Fleisch и соавторы, J. Abbott и соавторы [5, 6] четверть пациенток в будущем подвергнутся повторной операции по поводу рецидива глубокого инфильтративного эндометриоза, которое зачастую сопровождается резекцией участка кишечника, сегментарной уретрактомией, уретероэктозией, частичной цистэктомией и даже нефрэктомией.

**Как отмечают ученые [11], пациентки, подвергшиеся повторным операциям, по-видимому, являются только «вершиной айсберга», тогда как его основание представлено огромным числом женщин с рецидивом ХТБ.** Поэтому N. Johnson, L. Hummelshoj [46] рекомендуют врачам придерживаться резолюции Международного консенсуса по эндометриозу в 2013 г. – по возможности избегать повторных лапароскопических вмешательств. Хотя лапароскопический доступ оперативного вмешательства является одним из оптимальных методов лечения такого контингента женщин. Фактически в практике врача выбор тактики ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом является сложной, трудной задачей.

Согласно общепринятым клиническим рекомендациям [37, 40, 41] показанием для оперативного лечения являются ХТБ, не поддающаяся медикаментозной терапии, или наличие противопоказаний для его проведения: глубокий инфильтративный эндометриоз с вовлечением кишечника, мочевого пузыря, мочеточников, тазовых нервов, особенно после безуспешной медикаментозной терапии; образование в придатках матки неясной этиологии; сочетание бесплодия с другими признаками эндометриоза (к примеру, боль и опухолевидное образование в малом тазу); симптоматическое течение эндометриоза у пациенток, желающих спонтанного наступления беременности.

Целесообразно акцентировать внимание врача, что при боли органического происхождения (тяжелая глубокая диспареуния и/или дисхезия) удаление глубоких узлов обычно более эффективно, чем медикаментозная терапия [11]. Во всех остальных случаях необходимо проведение медикаментозной терапии. Больше всего это касается пациенток, у которых беременность на данный период времени не нужна, но желающие сохранить фертильность, которая может стать угрозой в случае прогрессирования данной патологии и, кроме того, женщинам, перенесшим ранее безуспешную операцию. Именно такие пациентки нуждаются в длительном медикаментозном лечении.

В литературе в публикациях 2014 г. [37, 41] появился термин «связывающая терапия» («bridge treatment»), подразумевающая создание медикаментозного «мостика» между хирургическим лечением и планируемой беременностью, позволяющего пациентке сохранить репродуктивную функцию. Механизм действия гормональной терапии состоит в подавлении гонадотропной функции гипофиза с последующим торможением синтеза стероидов в яичниках и пролиферативных процессов в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях.

При длительном, в течение 9–12 менструальных циклов, применении эстроген-прогестагенов происходит регрессивное изменение эндометриоидных очагов, выражающееся в их склерозировании и облитерации, – инволюция и атрофия железистого эпителия эндометрия, децидуальная трансформация стромального компонента. Данная терапия позволяет минимизировать вероятность возникновения рецидива этой патологии, удлинить продолжительность безболевого периода и избежать повторного оперативного лечения.

В литературе ранее имелось множество дискуссионных публикаций о неэффективности гормональной терапии. Считали, что способность очагов глубокого инфильтративного эндометриоза к неконтролируемому росту определялась их нечувствительностью к гормональному влиянию вследствие отсутствия рецепторов к половым стероидам. Да, в литературе подчеркивалось, что при данной форме эндометриоза импланты лишь на 20–30% представлены эпителиальными клетками и на 60% – фиброзными и гладкомышечными волокнами, но в то же время J. Noel и соавторы [17] выявили достаточно высокую экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, что демонстрирует необходимость проведения гормональной терапии при глубоком инфильтративном эндометриозе.

S. Guo [18] информирует, что рецидивы эндометриоза могут возникать не только в результате неполного удаления очагов, но и *de novo* вследствие возобновления ретроградных менструаций. Проведенная послеоперационная супрессивная гормональная терапия приводит не только к аменорее, но также и к прерыванию «каскада» провоспалительных реакций, играющих важную роль в генезе заболевания. Ранее нами упоминалось, что на основании публикаций ряда авторов [10, 21] решающим фактором боли является повышение числа и чувствительности нервных окончаний в тазовой брюшине к воздействиям биологически активных ве-

ществ в условиях хронического воспаления. А также фактором, способствующим снижению интенсивности боли, является подавление циклических микрокровоотечений, которое приводит к уменьшению объема узлов.

P. Vercellini и соавторы [22] рекомендуют современные гормональные препараты, которые эффективны, безопасны, хорошо переносятся, относительно недороги, могут назначаться длительно, позволяя снизить затраты на повторное хирургическое лечение и связанные с ними осложнения. Однако проблема целенаправленного выбора препарата для проведения лекарственной терапии продолжает относиться к разряду приоритетных.

В мета-анализе P. Vercellini и соавторов J. Brown и соавторов [29, 30] доказана эффективность препаратов аГнРГ, купирующих боль при эндометриозе. Затем авторы [40] отмечают, что без одобренных показаний для лечения эндометриоза широко применяют КОК. Однако G. Chernuha и соавторы [11] рекомендуют при выборе медикаментозных препаратов принимать во внимание не только высокую эффективность в плане достижения анальгетического воздействия, но и безопасность, переносимость и стоимость. Это связано с тем, что аГнРГ не могут рассматриваться в качестве препаратов выбора для долгосрочной терапии вследствие побочных вазомоторных эффектов и снижения минеральной плотности костной ткани, связанных с эстрогенным дефицитом. Автор [11] указывает, что их сочетание с так называемой *add-back* терапией эстроген-содержащими препаратами снижает риск неблагоприятных последствий, но в то же время еще больше повышает стоимость лечения.

Даназол является производным 17 $\alpha$ -этинилтестостерона, в настоящее время его применяют редко в связи с высокой частотой побочных эффектов (гепатотоксический, андрогенный, анаболический, гипоэстрогенный) и широкой доступностью более безопасных препаратов. Как сообщают S. Ferrero и соавторы [28], в клинической практике появились ингибиторы ароматазы, которые вселили большие надежды на хорошие результаты лечения эндометриоза, вплоть до полного «излечения», тем не менее, эти лекарственные препараты следует назначать пациенткам детородного возраста в комбинации с медикаментами, подавляющими стероидогенез в яичниках. Автор [2] считает, что это дает возможность одновременно ингибировать овариальную и экстраовариальную продукцию эстрогенов, вместе с чем практически удваивает стоимость лечения.

Исследования V. Remorgida и соавторы [7] свидетельствуют о сходной эффективности комбинированной терапии летрозолом норэтистерона ацетатом с монотерапией этим прогестином. Это дает право добавлять ингибиторы ароматазы к стандартной терапии КОК, прогестагеном или аГнРГ, наверное, пока нельзя считать адекватным способом терапии глубокого инфильтративного эндометриоза, кроме того, очевидна высокая стоимость данного способа лечения. В связи с чем известные ученые [11] примерно в половине случаев женщинам предлагают хирургическое вмешательство. Поэтому к первой линии лечения необходимо отнести те медикаментозные препараты, которые используются длительно и безопасно. Таким лекарственным средством является КОК. Согласно резолюции ACOG (2010) Practice bulletin no. 114: management of endometriosis [8] потенциальным преимуществом КОК являются низкие цены, незначительное число побочных эффектов и возможность длительного лечения.

Проведенные исследования ряда авторов – P. Vercellini и соавторы [29] – иллюстрируют, что лечебное действие КОК реализуется за счет подавления циклической секреции ФСГ и ЛГ, которая приводит к ановуляции, атрофии стромы эндометрия и атрофии очагов эндометриоза. L. Davis и соавторы [8] сообщают, что, несмотря на то, что КОК с целью лече-

ния эндометриоза применяются без одобренных показаний в течение многих лет, только в нескольких работах было проведено их сравнение с другими медикаментозными методами терапии.

Исследования ряда авторов – R. Seracchioli и соавторы, D. Карроу и соавторы [19, 45] – отмечают, что КОК купируют не все виды и эффективны преимущественно для лечения альгоменореи, дисменореи (60–95%) и профилактики рецидивов эндометриоза. Как известно, КОК снижают уровни эндогенного эстрадиола, но, тем не менее, определенное опасение вызывает наличие в их составе эстрогенного компонента, учитывая тот факт, что эндометриоз – эстрогензависимая патология. Поэтому по данному вопросу проводится дискуссия и доказательного ответа до настоящего времени нет.

В литературе поднимают вопрос – не повышает ли КОК риск возникновения и прогрессирования эндометриоза? Не маскируют ли они симптомы эндометриоза? Как считают исследователи [11], не удлиняют ли промежутки времени до установления диагноза. P. Vercellini и соавторы [29] по данному вопросу провели в 2011 г. мета-анализ, который дает нам право предполагать, что, несмотря на подавление овуляции, эстрогенный компонент в составе КОК фактически может стимулировать развитие этого заболевания.

**Практическому врачу бывает сложно разобраться в такой ситуации, но, как считают ученые [11], теоретически нельзя исключить прогрессирование или рецидивирование заболевания на фоне КОК, вероятность этих событий может зависеть от возраста пациентки, распространенности эндометриоза, фармакологических свойств гормональных компонентов, входящих в состав препарата доз и режима приема.**

Проведенный анализ исследований ряда авторов [19] иллюстрирует, что КОК недостаточны эффективны для профилактики ХТБ и диспареунии при назначении в качестве адъювантной терапии после хирургического вмешательства.

В 2011 г. С. Charpon и соавторы [31] выявили связь между лечением первичной аменореи с помощью КОК и высокой частотой выявления в последующем эндометриоза, особенно глубокой инфильтративной формы. В то же время исследователи данной публикации [1] отмечают, что возможные вмешивающиеся факторы не позволяют сделать четкое заключение о причинно-следственных взаимоотношениях, этого нельзя не учитывать.

В связи с неопределенностью данной дискуссионной проблемы ряд исследователей (K. Schweppe, 2012, A. Abou-Setta и соавт., 2013) [33, 34] считают, что оптимальным методом после хирургического лечения глубокой инфильтративной формы эндометриоза и профилактики рецидива является медикаментозная терапия прогестагенами перорально или внутримышечно.

Исследования С. Klipping и соавторов (2012) [35] показали, что диеногест является единственным прогестагеном, который был разработан специально для лечения эндометриоза. Препарат доказал свою эффективность в ходе многочисленных клинических исследований в отношении подавления роста эндометриоидных гетеротопий и связанной с ними тазовой боли.

Автор [35] отмечает, что диеногест в суточной дозе всего 2 мг подавляет овуляцию и лишь умеренно снижает уровни эстрадиола, сохраняя их в пределах оптимального «терапевтического окна» (30–50 пг/мл). Данное дает возможность достичь необходимого баланса между атрофией эндометриоидной ткани и отсутствием неблагоприятного влияния на минеральную плотность костной ткани.

М. Momoeda и соавторы, Т. Stowitzki и соавторы, Е. Petraglia и соавторы [20, 24, 25] отмечают, что приведенная терапия не дает вазомоторных симптомов и других проявлений эстрогенного дефицита, которая часто наблюдается

при использовании аГнРГ. Это дает право авторам утверждать, что диеногест из-за отсутствия значимых побочных эффектов может применяться для долгосрочной терапии.

Далее М. Momoeda и соавторы [20], работая по данной проблеме, иллюстрируют, что диеногест обладает многими локальными эффектами, которые были обнаружены в ходе многочисленных экспериментальных исследований и работ с применением биооптатов эндометриоидной ткани пациентки. Выраженный антипролиферативный эффект доказан подавлением медиаторов воспаления и ангиогенеза и, кроме того, усилением процесса апоптоза.

Автор [11] акцентирует внимание врача, что одним из ключевых звеньев формирования боли при эндометриозе является повышение экспрессии фактора роста нервов (ФРН) в эндометриоидных очагах; диеногест эффективно ингибирует его образование. Литературные данные свидетельствуют, что диеногест подавляет экспрессию ФРН путем воздействия на обе изоформы прогестероновых рецепторов (ПР-А и ПР-В). В литературе описываются случаи неэффективности лечения прогестагенами примерно у 9% пациенток.

Исследователи разъясняют следующее, что при эндометриозе, как в аутопическом, так и в эктопическом эндометрии, изменена экспрессия и нарушен баланс между ингибиторной изоформой ПР-А и активирующей изоформой ПР-В. Это в свою очередь в ряде случаев может явиться причиной развития резистентности к прогестерону и неэффективности проводимой терапии. Как информируют А. Hayashi и соавторы (2012) [42], диеногест улучшает резистентность к прогестерону в эндометриоидной ткани, повышая соотношение ПР-В/ПР-А (по сравнению с контрольной группой).

Применение лейпролида ацетата не приводит к подобному эффекту. Множество исследователей результатами своих работ демонстрируют, что, как правило, лечение диеногестом хорошо переносится и характеризуется низкой частотой побочных эффектов. Бывает (не так часто), что регистрируются прорывные маточные кровотечения (как и на фоне других прогестинов), которые чаще всего в течение первых трех месяцев их интенсивность и частота уменьшаются при продолжении лечения. При этом ведущая роль возлагается на лечащего врача, проводившего квалифицированное консультирование пациенток перед началом лечения, что более значительно повышает приверженность врачей к подобному методу лечения.

В литературе имеется множество публикаций таких исследователей, как М. Momoeda и соавторы, Т. Stowitzki и соавторы, F. Petraglia и соавторы [20, 24, 25], рекомендующих в каждом конкретном случае придерживаться психологических особенностей пациентки, поэтому нельзя не учитывать высокую степень мотивации женщин к продолжению лечения вследствие тяжести симптомов, связанных с данной патологией, – глубокой инфильтративной формой эндометриоза и понимание того, что альтернативная терапия может быть только хирургической с ее неотъемлемыми рисками и возможными осложнениями.

Число пациенток, прекративших лечение диеногестом, по причине побочных эффектов, является крайне низким (<1%).

Следовательно, имеются клинические многочисленные исследования и экспериментальные доказательства в пользу высокой эффективности диеногеста (2 мг/сут) – единственного прогестагена, столь же эффективного в низкой дозе, как и аГнРГ, но в то же время превосходящего их по безопасности и переносимости.

На данный период, как информирует М. Harada и соавторы [43], Визан (диеногест) является самым признанным лекарственным средством для длительного лечения эндометриоза, в том числе глубокой инфильтративной формы. Визан, в состав которого входит диеногест, можно назначать во многих клинических ситуациях как до операции, так и после нее,



и, кроме того, в тех случаях, когда хирургическое лечение противопоказано или несет существенные риски.

**ЛНГ-ВМС (левоноргестрел-рилизинг – внутриматочная система)**

Как известно, прогестаген левоноргестрел, как и диеногест, является препаратом, обладающим выраженным антиэстрогенным и прогестагенным влиянием, вызывает атрофию железистой ткани эндометрия (эутопического и эктопического). Оказывает проапоптотический, противовоспалительный, иммуномодулирующий эффекты.

Проведенное исследование P. Vercellini и соавторами [9] свидетельствует, что при использовании ЛНГ-ВМС возникновение аменореи у многих женщин имеет немаловажное значение из-за возможной роли ретроградной менструации при эндометриозе. Автор [3] в своей ранней работе продемонстрировал, что ЛНГ-ВМС эффективно купируют тазовую боль и дисменорею, кроме того, обеспечивают терапию ректовагинального эндометриоза.

F. Petraglia и соавторы [25] в РКИ информировали, что применение ЛНГ-ВМС в течение года значительно снижало риск рецидива эндометриоза по сравнению с выжидательной тактикой (10% против 45%), относительный риск – 0,14, 95% ДИ=0,02–0,75.

При проведении сравнения РКИ Y. Bayoglu Tekin и соавторов [32] не выявили статистически значимого различия эффективности ЛНГ-ВМС и аГнРГ в отношении купирования ХТБ как в краткосрочной, так и в среднесрочной практике. Исследо-

ватели считают, что принцип терапевтического действия ЛНГ-ВМС может быть как центральным, так и локальным, за счет прямой диффузии ЛНГ из полости матки. Это особенно важно при лечении ретроцервикального эндометриоза.

До настоящего времени, несмотря на многочисленные публикации, нет зарегистрированного показания применения ЛНГ-ВМС для лечения эндометриоза, однако необходимо акцентировать внимание врача, что ЛНГ-ВМС рекомендована с этой целью во многих международных руководствах.

Таким образом, несмотря на многочисленные публикации, этиопатогенетическое возникновение глубокого инфильтративного эндометриоза и его рецидивов до конца не ясны. В связи с чем вопрос о роли медикаментозной терапии продолжает оставаться предметом научных дискуссий.

Известная ученая G. Chernuha [11] считает, что гормональная терапия не может полностью заменить хирургическое лечение, поскольку ни один из известных видов терапии не «излечивает» эндометриоз. Автор [11] рекомендует для лечения глубокого инфильтративного эндометриоза целесообразно применить оба подхода – хирургический и медикаментозный, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки.

Принимая во внимание многочисленные публикации, которые демонстрируют высокую распространенность эндометриоза, прогрессивный рост заболеваемости, репродуктивный молодой возраст женщин, высокую частоту бесплодных браков, необходимы дополнительные исследования для изучения причинных факторов глубокого инфильтративного эндометриоза и его рецидивов.

**Післяопераційні рецидиви у пацієнок, які страждають на глибоко інфільтративний ендометріоз  
П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко,  
Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко**

Ендометріоз є досить поширеним захворюванням, що посідає третє місце в структурі гінекологічної патології і діагностується у 10% жінок молодого репродуктивного віку. У статті представлено безліч публікацій та обговорення виникнення рецидивів глибокого інфільтративного ендометріозу після хірургічного лікування. Викладені різні підходи хірургічної та медикаментозної терапії, кожен з яких має свої переваги і недоліки.

**Ключові слова:** глибокий інфільтративний ендометріоз, рецидиви, прогестогени, медикаментозна терапія.

**Postoperative recurrence in patients with deep infiltrating endometriosis  
P.N. Veropotvelyan, Y.S. Tshymystrenko,  
N.P. Veropotvelyan, A.A. Bondarenko**

Endometriosis is a common disease, ranks third in the structure of gynecological pathology and diagnosed in 10% of young women of reproductive age.

The article presents the number of publications and discussion of relapse deep infiltrative endometriosis after surgical treatment. Showing the different approaches of surgical and medical therapy, each of which has its advantages and disadvantages.

**Key words:** deep infiltrative endometriosis, recurrent, progestogens, drug therapy.

**Сведения об авторах**

**Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Цехмистренко Иван Сергеевич** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tshymystrenko.m.d@gmail.com

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Бондаренко Алла Алексеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Anaf V. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules / V. Anaf, P. Simon, E.I. Nakadi, I. Fayt, F. Buxant, T. Simonart et al. //Hum. Reprod. – 2000. – V. 15 (8). – P. 1744–50.
- Fauconnier A. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications / A. Fauconnier, C. Chapron //Hum. Reprod. Update. – 2005. – V. 11 (6). – P. 595–606.
- Vercellini P. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study / P. Vercellini, G. Frontino, O. De Giorgi, G. Aimi, B. Zaina, P.G. Crosignani //Fertil. Steril. – 2003. – V. 80 (2). – P. 305–9.
- Thomassin I. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography / I. Thomassin, M. Bazot, R. Detchev, E. Barranger, A. Cortez, E. Darai //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – V. 190 (5). – P. 1264–71.
- Fleisch M.C. Radical resection of invasive endometriosis with bowel or bladder involvement. Long-term results / M.C. Fleisch, D. Xafis, F. De Bruyne, J. Hucke, H.G. Bender, P. Dall //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – V. 123 (2). – P. 224–9.
- Abbott J. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial / J. Abbott, J. Hawe, D. Hunter, M. Holmes, P. Finn, R. Garry //Fertil. Steril. – 2004. – V. 82 (4). – P. 878–84.
- Remorgida V. Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis / V. Remorgida, H.L. Abbamonte, N. Ragni, E. Fulcheri, S. Ferrero // Fertil. Steril. – 2007. – V. 88(3). – P. 724–6.

8. Davis L. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis / L. Davis, S.S. Kennedy, J. Moore, A. Prentice //Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – V. (3): CD001019.
9. Vercellini P. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis / P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana //Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2005. – V. 17 (4). – P. 359–65.
10. Wang G. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis /G. Wang, N. Tokushige, R. Markham, I.S. Fraser //Hum. Reprod. – 2009. – V. 24 (4). – P. 827–34.
11. Chernuha G.E. The deep infiltrative endometriosis: postoperative recurrence and possible prevention /G.E. Chernuha, L.V. Ilyin, L.V. Adamyan, S.V. Pavlovich //Obstetrics and Gynecology – 2015. – V. 8. – P. 39–46.
12. Vercellini P. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach /P. Vercellini, E. Somigliana, P. Viganò, A. Abbiati, G. Barbara, P.G. Crosignani //Hum. Reprod. – 2009. – V. 24 (2). – P. 254–69.
13. Bianchi P.H. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates / P.H. Bianchi, R.M. Pereira, A. Zanatta, J.R. Alegretti, E.L. Motta, P.C. Serafini //J. Minim. Invasive Gynecol. – 2009. – V. 16 (2). – P. 174–80.
14. Douay-Hauser N. Infertile women with deep and intraperitoneal endometriosis: comparison of fertility outcome according to the extent of surgery /N. Douay-Hauser, C. Yazbeck, F. Walker, D. Luton, P. Madelenat, M. Koskas //J. Minim. Invasive Gynecol. – 2011. – V. 18 (5). – P. 622–8.
15. Vercellini P., Crosignani P.G., Abbiati A., Somigliana E., Viganò P., Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. Hum. Reprod. Update. 2009; 15 (2): 177–88.
16. Shakiba K. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery /K. Shakiba, J.F. Bena, K.M. McGill, J. Minger, T. Falcone //Obstet. Gynecol. – 2008. – V. 111 (6). – P. 1285–92.
17. Noll J.C. Estrogen and progesterone receptors in smooth muscle component of deep infiltrating endometriosis /J.C. Noll, C. Chapron, D. Bucella, F. Buxant, M.O. Peny, I. Fayt et al //Fertil. Steril. – 2009. – V. 93 (6). – P. 1774–7.
18. Guo S.W. Recurrence of endometriosis and its control //Hum. Reprod. Update. – 2009. – V. 15 (4). – P. 441–61.
19. Seracchioli R. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis /R. Seracchioli, M. Mabrouk, L. Manuzzi, C. Vicenzi, C. Frasca, A. Elmakky, S. Venturoli //Hum. Reprod. – 2009. – V. 24 (11). – P. 2729–35.
20. Momoeda M. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis /M. Momoeda, T. Harada, N. Terakawa, T. Aso, M. Fukunaga, H. Hagino, Y. Taketani //J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2009. – V. 35 (6). – P. 1069–76.
21. Vincent K. Pelvic pain in women: clinical and scientific aspects //Curr. Opin. Support. Palliat. Care. – 2011. – V. 5 (2). – P. 143–9.
22. Vercellini P. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? /P. Vercellini, P.G. Crosignani, E. Somigliana, N. Berlanda, G. Barbara, L. Fedele //Hum. Reprod. 2009; 24 (10): 2504–14.
23. De Cicco C. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review /C. De Cicco, R. Corona, R. Schonman, K. Mailova, A. Ussia, P. Koninckx //BJOG: Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2011. – V. 118 (3). – P. 285–91.
24. Strowitzki T. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial /T. Strowitzki, J. Marr, C. Gerlinger, T. Faustmann, C. Seitz //Hum. Reprod. – 2010. – V. 25 (3). – P. 633–41.
25. Petraglia F. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment /F. Petraglia, D. Hornung, C. Seitz, T. Faustmann, C. Gerlinger, S. Luisi et al. //Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – V. 285 (1). – P. 167–73.
26. Stratton P. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications /P. Stratton, K.J. Berkley //Hum. Reprod. Update. – 2011. – V. 17 (3). – P. 327–46.
27. Donnez J. Deep rectovaginal endometriotic nodules: perioperative complications from a series of 3,298 patients operated on by the shaving technique /J. Donnez, P. Jadoul, S. Colette, M. Luyckx, J. Squifflet, O. Donnez //Gynecol. Surg. – 2013. – V. 10. – P. 31–40.
28. Ferrero S. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review /S. Ferrero, D.J. Gillott, P.L. Venturini, V. Remorgida //Reprod. Biol. Endocrinol. – 2011. – V. 9. – P. 89.
29. Vercellini P. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis /P. Vercellini, B. Eskenazi, D. Consonni, E. Somigliana, F. Parazzini, A. Abbiati, L. Fedele //Hum. Reprod. Update. – 2011. – V. 17 (2). – P. 159–70.
30. Brown J. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; (3): CD002122.37. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. The Practice Committee /J. Brown, S. Kives, M. Akhtar //Fertil. Steril. – 2014. – V. 101 (4). – P. 927–35.
31. Chapron C. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis /C. Chapron, C. Souza, B. Borghese, M.C. Lafay-Pillet, P. Santulli, G. Bijaoui et al. //Hum. Reprod. – 2011. – V. 26 (8). – P. 2028–35.
32. Bayoglu Tekin Y. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue /Y. Bayoglu Tekin, B. Dilbaz, S.K. Altinbas, S. Dilbaz //Fertil. Steril. – 2011. – V. 95 (2). – P. 492–6.
33. Schweppe K.W. The current place of progestins in the treatment of endometriosis. Expert Rev. //Obstet. Gynecol. – 2012. – V. 7 (2). – P. 141–8.
34. Abou-Setta A.M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery /A.M. Abou-Setta, B. Houston, H.G. Al-Inany, C. Farquhar //Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – V. (1): CD005072.
35. Klipping C. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women /C. Klipping, I. Duijkers, A. Remmers, T. Faustmann, C. Zurth, S. Klein, B.J. Schuett //Clin. Pharmacol. 2012. – V. 52 (11). – P. 1704–13.
36. Agic A., Xu H., Finas D., Banz C., Diedrich K., Hornung D. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? /A. Agic, H. Xu, D. Finas, C. Banz, K. Diedrich, D. Hornung //Gynecol. Obstet. Invest. – 2006. – V. 62 (3). – P. 139–47.
37. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. The Practice Committee //Fertil. Steril. – 2014. – V. 101 (4). – P. 927–35.
38. Matsuzaki S. HOXA-10 expression in the mid-secretory endometrium of infertile patients with either endometriosis, uterine fibromas or unexplained infertility /S. Matsuzaki, M. Canis, C. Darcha, J.L. Pouly, G. Mage //Hum. Reprod. – 2009. – V. 24 (12). – P. 180–7.
39. Arnold J. Imbalance between sympathetic and sensory innervation in peritoneal endometriosis /J. Arnold, M.L. Barcena de Arellano, C. Rüster, G.F. Vercellino, V. Chiantera, A. Schneider, S. Mechsner //Brain Behav. Immun. – 2012. – V. 26 (1). – P. 132–41.
40. Adamyan L.V. Radiation diagnostics and therapy in obstetrics and gynecology /L.V. Adamyan, V.N. Demidov, A.I. Gus, J.S. Obelchak eds. //National leadership. – M.: GEOTAR Media. – 2012. – P. 409–51.
41. Dunselman G.A. ESHRE guideline: management of women with endometriosis /G.A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker, C. Calhaz-Jorge, T. D'Hooghe, B. De Bie et al. //Hum. Reprod. – 2014. – V. 29 (3). – P. 400–12.
42. Hayashi A. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis /A. Hayashi, A. Tanabe, S. Kawabe, M. Hayashi, H. Yuguchi, Y. Yamashita et al. //J. Ovarian Res. – 2012. – V. 5 (1). – P. 31.
43. Harada M. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study /M. Harada, Y. Osuga, G. Izumi, M. Takamura, Y. Takemura, T. Hirata et al. //Gynecol. Endocrinol. – 2011. – V. 27 (9). – P. 717–20.
44. Sibiude J. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis /J. Sibiude, P. Santulli, L. Marcellin //Obstet. Gynecol. – 2014. – V. 124 (4). – P. 709–17.
45. Kappou D. Medical treatments for endometriosis /D. Kappou, M. Mataliotakis, I. Mataliotakis //Minerva Ginecol. – 2010. – V. 62 (5). – P. 415–32.
46. Johnson N.P. for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis /N.P. Johnson, L. Hummelshoj //Hum. Reprod. – 2013. – V. 28 (6). – P. 1552–68.
47. Benyuk V.A. The modern view on the treatment of endometriosis /V.A. Benyuk, I.A. Usevich //Medical aspects of women's health. – 2007. – V. 1 (4).
48. Marc A. Fritz /A. Marc Fritz, M. Leon Speroff //Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Eighth Edition. – 2010. – P. 1221–1248.
49. Dry G.T. /G.T. Sukhikh, T.A. Nazarenko //Barren marriage //Current approaches to diagnosis and treatment. 2nd ed. – M., 2010. – P. 114–129.

Статья поступила в редакцию 15.12.2015

# Субмукозна міома матки: тактика лікування та відновлення репродуктивної функції

**С.В. Грідчін**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики та лікування субмукозної міоми матки у жінок репродуктивного віку на підставі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних та імуногістохімічних особливостей, а також розроблення і впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів з використанням сучасних ендоскопічних технологій та спрямованої медикаментозної корекції.

**Матеріал та методи.** Проведено клініко-морфологічне обстеження 60 жінок, яким була виконана консервативна міомектомія. Вони були розподілені на дві групи залежно від методики реабілітаційних заходів. У комплексі проведених методів дослідження входили: клініко-лабораторні методи діагностики; УЗД органів малого таза; гістероскопія; роздільне діагностичне вишкрібання слизової оболонки каналу шийки матки і порожнини матки з подальшим морфологічним дослідженням; імуногістохімічні методи вивчення біомолекулярних маркерів.

**Результати.** Проведений аналіз найближчих і віддалених результатів субмукозної міомектомії засвідчив, що міомектомія є доцільним і ефективним хірургічним методом лікування.

**Заключення.** Використання менш інвазивних ендоскопічних доступів за вдосконаленим нами алгоритмом зумовлює більш сприятливий період, скорочує терміни перебування пацієнток в стаціонарі, що у поєднанні з гормонотерапією, призначеною з урахуванням імуногістохімічних досліджень ендо- і міометрія, нормалізує менструальну функцію і створює сприятливі умови для реалізації репродуктивної функції жінки.

**Ключові слова:** міома матки, лікування, репродуктивна функція.

Незважаючи на те що вивченню міоми матки присвячена безліч робіт проблема до сьогодні залишається недостатньо вирішеною. Міома матки – найбільш доброякісна пухлина статевих системи жінок, що часто діагностують, а її частота в репродуктивному віці коливається від 20% до 40% [1, 2].

Серед різних локалізацій міоми матки, особливо у жінок репродуктивного віку, одне з провідних місць посідає підслизове розташування вузлів (одного або декількох) [3, 4]. Субмукозне розташування міоматозного вузла є несприятливим різновидом локалізації міоми, оскільки практично завжди вимагає хірургічного лікування, не залишаючи шансів для консервативної терапії. При даному розташуванні міоматозних вузлів частота безпліддя досягає 30–35%, а при настанні вагітності можливе невиношування, виникнення ускладнень як в період гестації, так і під час пологів і в післяпологовий період [5, 6].

Безпліддя, як первинне, так і вторинне, – часте явище при даному захворюванні. Проблема набуває все більшої актуальності у зв'язку з омолодженням контингенту хворих з міомою матки, з одного боку, і пізнім плануванням вагітності (після 40 років) – з іншого, коли значно підвищується ризик виникнення гіперпластичних процесів, ендометріозу і запальних захворювань органів малого таза як основних причин невдач у реалізації репродуктивної функції [7, 8]. За даними цих самих авторів, питома вага міомектомії, у тому числі і при субмукозному розташуванні, відносно невелика, що, на нашу думку, вимагає розширення свідчень з метою відновлення і збереження генеративної функції у жінок фертильного віку.

На жаль, статистичні дані свідчать про часте використання при міомі матки радикальних втручань [1–8]. Згідно з клінічними даними субмукозна міома матки частенько є перешкодою для настання вагітності, у зв'язку з цим гістероскопічні можливості видалення підслизових вузлів з подальшим відновленням репродуктивної функції є досить актуальною проблемою.

Усе викладене вище виявилось підставою для проведення наукових досліджень в даному напрямі, що дозволить підвищити ефективність лікування субмукозної міоми матки.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики та лікування субмукозної міоми матки у жінок репродуктивного віку на підставі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних та імуногістохімічних особливостей, а також розроблення і впровадження удосконаленого алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів з використанням сучасних ендоскопічних технологій та спрямованої медикаментозної корекції.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виявлення чинників ризику розвитку субмукозної міоми матки, клініко-морфологічного перебігу захворювання, показань до операції, інтра- і післяопераційних ускладнень проведено комплексне обстеження 60 жінок, у яких була виконана консервативна міомектомія у 2010–2015 рр. в клінічному пологовому будинку № 5 м. Києва.

У комплексі проведених методів дослідження входили:

- загальноклінічне обстеження;
- клініко-лабораторні методи діагностики;
- УЗД органів малого таза;
- гістероскопія;
- роздільне діагностичне вишкрібання слизової оболонки каналу шийки матки і порожнини матки з подальшим морфологічним дослідженням;
- імуногістохімічні методи вивчення біомолекулярних маркерів.

Для оцінювання віддалених наслідків були проаналізовані клініко-лабораторні показники 60 жінок після консервативної міомектомії, яких було розподілено на дві групи:

- до 1-ї групи увійшли 30 пацієнток, в яких було проведено оперативне лікування за вдосконаленою нами методикою і яким призначали гормональні препарати з урахуванням імуногістохімічних даних;
- 2-у групу склали 30 жінок, яких прооперовано за загальноприйнятою методикою і які отримували лікування лише на підставі морфологічного дослідження міоми і ендометрія.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що частота порушень репродуктивної функції у жінок з субмукозною міомою матки складає 83,3% з переважанням вторинного безпліддя (50,0%) над первинним (33,3%).

Основними причинами порушення репродуктивної функції у жінок з субмукозною міомою матки, крім наявності основної патології, є перенесені хронічні запальні процеси придатків матки (66,7%); супутні гіперпластичні процеси ендометрія (43,3%) та кістозні ураження яєчників (13,3%). Самостійною причиною



безпліддя субмукозна міома матки є тільки у 30,0% випадків, а у 70,0% – приєднуються трубно-перитонеальний та ендокринний чинники.

Самостійні поодинокі субмукозні вузли діагностували у 36,7% випадків, а у 63,3% – поєднане розташування субмукозних та інтрамуральних вузлів. Розміри вузлів до 2 см виявляли у 33,3% випадків, від 2 до 4 см – у 26,7% та більш 4 см – у 40,0% спостережень.

Основним методом оперативного лікування субмукозної міоми матки є гістерорезектоскопія (63,3%) порівняно з лапаротомією (36,7%), при якій у 13,3% проводять резекцію або каутеризацію яєчників, а у 11,7% – роз'єднання спайок з сальпінговаріолізисом та сальпінгостоматопластикою.

Результати імуногістохімічних досліджень видалених міоматозних вузлів свідчать, що у їхніх тканинах рецепторна залежність щодо естрогену відсутня у 56,7%; слабка – у 26,7%; помірна – у 10,0% та сильна – у 6,7% спостережень. У структурі експресії рецепторів щодо прогестерону переважають помірна (36,7%) та сильна (36,7%) у порівнянні зі слабкою (20,0%) та її відсутністю (6,7%).

Використання удосконаленого нами алгоритму реабілітаційних заходів дозволяє знизити частоту більшого синдрому на 36,7%; порушень менструальної функції – на 33,3%; рецидивів захворювання (при загальноприйнятій реабілітації – 8,3%), а також на 18,0% підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції у вигляді настання вагітності.

### Субмукозная миома матки: тактика лечения и восстановления репродуктивной функции С.В. Гридчин

**Цель исследования:** повышение эффективности диагностики и лечения субмукозной миомы матки у женщин репродуктивного возраста на основе изучения клинико-эхографических, эндокринологических и иммуногистохимических особенностей, а также разработки и внедрения усовершенствованного алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий с использованием современных эндоскопических технологий и направленной медикаментозной коррекции.

**Материалы и методы.** Проведено клинико-морфологическое обследование 60 женщин, которым была выполнена консервативная миомэктомия. Они были разделены на две группы в зависимости от методики реабилитационных мероприятий. В комплексе проведенных методов исследований входили: клинико-лабораторные методы диагностики; УЗИ органов малого таза; гистероскопия; раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки канала шейки матки и полости матки с последующим морфологическим исследованием; иммуногистохимические методы изучения биомолекулярных маркеров.

**Результаты.** Проведенный анализ ближайших и отдаленных результатов субмукозной миомэктомии показал, что миомэктомия является целесообразным и эффективным хирургическим методом лечения.

**Заключение.** Использование инвазивных эндоскопических технологий способствует более гладкому течению послеоперационного периода, сокращает сроки пребывания пациенток в стационаре, что в сочетании с гормонотерапией, назначенной с учетом иммуногистохимических исследований эндо- и миометрия, нормализует менструальную функцию и создает более благоприятные условия для реализации репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** миома матки, лечение, репродуктивная функция.

Для практичної охорони здоров'я можна рекомендувати наступне:

- основним методом діагностики субмукозної міоми матки є гістероскопія у поєднанні з клінічними та ехографічними даними;
- при розробленні тактики оперативного лікування субмукозної міоми матки необхідно урахувати основні переваги гістерорезектоскопії, однак слід звернути увагу на розміри, кількість та розташування міоматозних вузлів, що може бути показанням до лапаротомії;
- імуногістохімічне дослідження видалених міоматозних вузлів дозволяє розробити ефективний алгоритм реабілітаційних заходів з використанням спрямованої гормональної корекції та відновленням репродуктивної функції.

### ВИСНОВКИ

Проведений аналіз найближчих і віддалених результатів субмукозної міомектомії засвідчив, що міомектомія є доцільним і ефективним хірургічним методом лікування. Використання менш інвазивних ендоскопічних доступів за відосконаленням нами алгоритмом зумовлює більш сприятливий перебіг післяопераційного періоду, скорочує терміни перебування пацієнок в стаціонарі, що у поєднанні з гормонотерапією, призначеною з урахуванням імуногістохімії ендо- і міометрія, нормалізація менструальної функції і створює сприятливі умови для реалізації репродуктивної функції жінки.

### Submucose myoma of a uterus: tactics of treatment and restoration of reproductive function S.V. Gridchin

**Research objective:** increase of efficiency of diagnostics and treatment submucose myomas of uterus at women of reproductive age on the basis of studying clinical-ehographical, endocrinological and immunohistochemical features, and also working out and introductions of advanced algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation actions with use modern endoscopic technologies and the directed medicamentous correction.

**Material and research methods.** Clinical-morphological investigation of 60 women by which has been executed conservative myomectomy has been carried, they have been divided on two groups depending on a technique of rehabilitation actions. Into a complex of the spent methods of researches entered: clinical-laboratory methods of diagnostics; ultrasonic researches of bodies small to a basin; hysteroscopy; separate diagnostic curettage of mucous membrane cervical channel and cavity of uterus with the subsequent morphological research; immunohistochemical methods of studying of biomolecular markers.

Results. The carried out analysis of the nearest and remote results submucose myomectomy has shown that myomectomy is an expedient and effective surgical method of treatment.

**Conclusion.** Use invasial endoscopic technologies promotes smooth postoperative period, reduces terms of stay of patients in hospital that in a combination with hormoneotherapy, appointed with the account immunohistochemical researches creates more favorable conditions for realisation of reproductive function.

**Key words:** uterus myoma, treatment, reproductive function.

### Сведения об авторе

Гридчин Сергей Васильевич – Отделение оперативной гинекологии Киевского городского родильного дома № 5, 03037, г. Киев, пр. Красноезвездный 2; тел.: (044)275-26-35

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кирилюк А.П. 2012. Миома матки. Врач.: 1: 2–5.
2. Бремман Г.И., Мазорчук Б.Ф. 2010. Миома матки: психосоциальные аспекты, консервативное лечение и профилактика. М.: 220.
3. Фролова И.И. 2014. Лейомиома матки: морфология и вопросы этиопатогенеза.
4. Cobellis L. 2014. Comparison of intramural myomectomy scar after laparotomy or laparoscopy. Int J Gynaecol Obstet.: 84 (1): 87–93.
5. Евдокимова В.В. 2008. Профилактика и

- діагностика тромботичних ускладнень після гінекологічних операцій у хворих з антифосфоліпідним синдромом: Автореф. дис. ... канд. наук : спец. 14.01.01. Київ: 157.
6. Митьков В.В. 2011. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар.: 3:216–218.

7. Samsioe G. 2013. Medical and surgical strategies for treating urogynecological disorders. Int. J. Fertil.: 41:135–141.
8. Eicher W.B., Muck A.O. 2015. Subjektive Beschwerden und hormonelle Reaktionen in den ersten 6 Wochen nach Hysterektomie. Zentralbl Gynkol.: 114: 579.

Статья поступила в редакцию 08.02.2016



# Оптимізація гормональної контрацепції у пацієнток з хронічним пієлонефритом

Д.С. Ледін

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення можливості використання гормональної контрацепції у пацієнток з хронічним пієлонефритом (ХП).

**Матеріали та методи.** Було сформовано основну групу зі 100 жінок репродуктивного віку з ХП, яка була розділена на 2 підгрупи за різними методами контрацепції:

- підгрупа 1.1 – 50 жінок з ХП, які використовували внутрішньоматкову контрацепцію;
- підгрупа 1.2 – 50 жінок з ХП, які використовували поєднання гормональної контрацепції і фітотерапії.

Контрольну групу склали 50 жінок репродуктивного віку без екстрагенітальної патології, які використовували механічні засоби контрацепції.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, функціональні, лабораторні і статистичні методи.

**Результати.** Ефективність гормональної контрацепції у жінок з ХП складає 100,0%, при цьому частота побічних ефектів зростає з 6,0% через 3 міс до 10,0% через 1 рік (міжменструальні кров'янисті виділення – 4,0%; нагрудання грудних залоз – 4,0%; патологічне збільшення маси тіла (на 4–5 кг) – 2,0%). Рівень вимушеної відмови складає 4,0%. Позитивними моментами є зниження протягом року частоти дисменореї (з 10,0% до 2,0%) і передменструального синдрому (з 8,0% до 2,0%).

Використання внутрішньоматкової контрацепції у жінок з ХП має ефективність 96,0%. Частота вимушеного видалення контрацептиву складає 22,0% (повна або часткова експульсія – 10,0%; гострий сальпінгоофорит – 4,0%; гіперполіменорея – 4,0% і больовий синдром – 4,0%). Сумарний показник побічних ефектів зростає з 12,0% через 3 міс до 28,0% через 1 рік (міжменструальні кров'янисті виділення – 12,0%; порушення мікробіоценозу статевих шляхів – 10,0% і 6,0% – диспареунія).

**Заключення.** Для оптимізації контрацепції у жінок з хронічним пієлонефритом можливе використання поєднання гормональних і фітопрепаратів.

**Ключові слова:** гормональна контрацепція, хронічний пієлонефрит, оптимізація.

Збереження репродуктивного здоров'я жінок, у тому числі і з хронічною патологією нирок, є одним із головних завдань сучасної медицини. Згідно з даними літератури, хронічна патологія нирок зустрічається у 5–7% [1, 2], найчастіше у жінок, ніж у чоловіків, і відрізняється тривалим хронічним перебігом. Відомо, що одним з найбільш поширених патологій нирок у жінок є хронічний пієлонефрит (ХП) [3, 4], який нерідко поєднується з гінекологічною та акушерською патологією [5, 6].

Не викликає сумнівів, що таке поєднання хронічної патології нирок з гінекологічною захворюваністю не тільки погіршує перебіг захворювання, але й має негативний вплив на репродуктивну функцію жінки.

Разом із тим, більшість пацієнток з ХП сексуально активні, фертильні, і у зв'язку з цим потребують не тільки високоєфективних, але й безпечних та прийнятних методів

контрацепції, які не мають негативного впливу на основне захворювання.

На сьогодні гормональна контрацепція вважається одним з найбільш високоєфективних методів контрацепції, який має не тільки контрацептивний, а й лікувальний ефект при таких гормонально залежних гінекологічних захворюваннях, як: ендометріоз, міома матки, гіперандрогенія, передменструальний синдром, дисменорея та ін. [1–7]. Цей аспект дуже важливий для жінок з ХП, тому що у них виявлена висока частота таких захворювань та їхнє поєднання [3, 4].

Аналіз літературних даних свідчить про відсутність досліджень, присвячених впливу різних методів контрацепції на перебіг ХП у жінок. До теперішнього часу не вивчено впливу гормональної контрацепції на клінічний перебіг ХП, на стан різних ланок імунітету. Не вивчені особливості репродуктивного здоров'я жінок з ХП, ефективність і прийнятність гормональних контрацептивів у них. Не визначена тактика ведення пацієнток з ХП у процесі контрацепції.

**Мета дослідження:** вивчення можливості використання гормональної контрацепції у пацієнток з ХП.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети була сформована основна група зі 100 жінок репродуктивного віку з ХП, яка була розділена на 2 підгрупи за різними методами контрацепції:

- підгрупа 1.1 – 50 жінок з ХП, які використовували внутрішньоматкові контрацептиви (ВМК);
- підгрупа 1.2 – 50 жінок з ХП, які використовували поєднання гормональної контрацепції і медикаментозної корекції.

Контрольну групу склали 50 жінок репродуктивного віку без екстрагенітальної патології, які використовували механічні засоби контрацепції.

Під час підбору методів контрацепції пацієнтки мали право вибору після проведеної попередньої бесіди та викладення позитивних і негативних моментів кожного варіанта контрацепції. Пацієнтки давали особисту згоду на використання того чи іншого варіанта профілактики непланованої вагітності.

Під час розробки методики контрацепції у жінок з ХП брали до уваги необхідність забезпечення високого контрацептивного ефекту, усуваючи побічний вплив та сприяючи поліпшенню стану здоров'я жінок з ХП шляхом комбінованого застосування ОК з підтримувальною медикаментозною корекцією.

Методика полягала у використанні гормональної контрацепції (препарату, який містить етинілестрадіолу 0,02 мг, дроспіренону 3 мг і левомефолату кальцію 0,451 мг) у поєднанні протягом 6 міс з підтримувальною медикаментозною терапією (фітопрепарат, що містить траву золототисячнику – 18 мг; корінь любистку – 18 мг і листя розмарину – 18 мг), а потім використовували тільки гормональні контрацептиви (ГК). У разі зміни клінічного перебігу основної соматичної патології (ХП) до гормональної контрацепції додавали підтримувальну медикаментозну терапію.

Був застосований саме цей препарат через його антимінералокортикоїдний та антиандрогенний ефект, а також

через відсутність негативного впливу на сечостатеву систему. Фітопрепарат використовували як профілактичний протизапальний засіб рослинного походження.

Отже, все, викладене вище, є достатньо переконливим обґрунтуванням такого підходу до контрацепції у жінок з ХП.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, функціональні, лабораторні і статистичні методи.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи основні особливості клінічної характеристики обстежених жінок, необхідно відзначити, що пацієнтки основної групи (підгрупи 1.1 і 1.2) знаходились на диспансерному обліку у терапевта або нефролога і в момент обстеження специфічної медикаментозної корекції у зв'язку з ХП не потребували.

Середній вік пацієнок контрольної групи склав 28,2±2,4 року і достовірно не відрізнявся від цього значення в основних підгрупах (29,5±2,3 і 30,1±2,5 року;  $p>0,05$ ). Вивчення показників зросту і маси тіла свідчить також про відсутність достовірних відмінностей між контрольною і основною групами ( $p>0,05$ ). Середні показники пульсу й АТ свідчать про відсутність достовірних відмінностей як за діастолічним показником ( $p>0,05$ ), так і за систолічним ( $p<0,05$ ).

Середній вік початку менархе був достовірно вищий у пацієнок 1.1 підгрупи (до 15,1±0,3 року;  $p<0,05$ ), тоді як у 1.2 підгрупі суттєвих відмінностей не було ( $p>0,05$ ). Більш виражені відмінності спостерігались при оцінюванні показника середнього часу встановлення циклу, який був достовірно вищий в основних підгрупах (1.1 – до 4,3±0,2 міс;  $p<0,01$ ; 1.2 – до 3,1±0,2 міс;  $p<0,05$ ). Це свідчить про наявність взаємозв'язку між функціональним станом сечовидільної системи та часом встановлення регулярного менструального циклу. Порівняно з цим середня тривалість циклу та тривалість менархе достовірно не відрізнялись у групах ( $p>0,05$ ).

Особливий інтерес представляють дані про репродуктивну функцію обстежених жінок. При цьому середня кількість вагітностей у контрольній групі складала 3,2±0,3, а в основних підгрупах була достовірно вищою (1.1 – до 4,8±0,2;  $p<0,05$  та 1.2 – до 4,7±0,2;  $p<0,05$ ). Аналізуючи такі відмінності, слід відзначити, що вони були не за рахунок пологів ( $p>0,05$ ), а внаслідок більш високої кількості артіфіційних (1.1 – 2,8±0,2;  $p<0,05$  та 1.2 – 3,0±0,2;  $p<0,05$ ) та мимовільних абортів (1.1 – до 0,8±0,01;  $p<0,05$  та 1.2 – до 0,6±0,01;  $p<0,05$ ). Іншими словами, пацієнтки з ХП частіше регулювали неплановану вагітність шляхом артіфіційних абортів, що є дуже небажаним моментом з урахуванням їхнього соматичного стану. При оцінюванні анамнезу попередніх вагітностей привертає увагу той факт, що у 50% випадків мали місце ранні гестози і преєклампсія; у 20,0% – передчасні пологи; у 16,0% – аномалії пологової діяльності і у 10,0% – післяпологові гнійно-запальні ускладнення. Одержані дані свідчать про низку серйозних відхилень у репродуктивному анамнезі жінок з ХП.

На конкретний варіант запропонованої методики контрацепції суттєво впливає гінекологічна патологія в анамнезі. Так, у жінок контрольної групи в поодиноких випадках мав місце ПМС (4,0%) та хронічний сальпінгоофорит (4,0%). Порівняно з цим у пацієнок основних підгруп до початку контрацепції відзначено суттєвий рівень різних варіантів гінекологічної захворюваності в анамнезі. Частота запальних захворювань репродуктивної системи не відрізнялась в основних підгрупах (1.1 – 20,0% і 1.2 – 22,0%). Аналогічна закономірність відзначена і при оцінюванні рівня порушень менструального циклу (1.1 – 16,0% і 1.2 – 14,0% відповідно).

Безумовно, напередодні призначення розроблених методик контрацепції проводили корекцію та санацію патологічних змін шийки матки, порушень циклу та вогнищ інфекції. Тривалість різних варіантів підготовчого етапу була різною та мала індивідуальний характер.

Як було вже відзначено вище, жінки основних груп мали ХП, причому з переважанням хронічного перебігу (1.1 – 62,0% і 1.2 – 64,0%) порівняно з хронічним рецидивним (1.1 – 38,0% і 1.2 – 36,0%). За даними анамнезу встановлено, що пієлонефрит розвинувся: у результаті висхідної уриногенної інфекції (цистит, уретрит) (1.1 – 36,0% і 1.2 – 38,0%); на ґрунті хронічних запальних процесів у статевих органах (сальпінгоофорит, ендометрит) (1.1 група – 24,0% і 1.2 – 22,0%); гематогенним шляхом (після перенесеного хронічного тонзиліту, карієсу зубів, гастритів і коліту) (1.1 група – 22,0% і 1.2 – 24,0%) і внаслідок преєклампсії при попередній гестації (1.1 – 18,0% і 1.2 – 16,0%).

Крім того, первинний пієлонефрит був діагностований дещо частіше (1.1 група – 56,0% і 1.2 група – 58,0%), ніж вторинний (1.1 – у 44,0% і 1.2 – у 42,0%), так само, як односторонній (1.1 – 72,0% і 1.2 – 70,0%) у порівнянні з двобічним (1.1 – 28,0% і 1.2 – 30,0%).

В той самий час, вважали за доцільне проаналізувати супутню соматичну захворюваність. У контрольній групі в поодиноких випадках виявляли міопію (2,0%). Порівняно з цим у двох основних підгрупах рівень супутньої екстрагенітальної патології був суттєво вищий. Порівнюючи між собою окремі показники у пацієнок з ХП, можна виділити явне переважання хронічного тонзиліту (1.1 група – 10,0% і 1.2 група – 12,0%). Решта нозологічних форм мали місце у поодиноких випадках.

Одним з основних важливих моментів в обстежених жінок з ХП є переважання в анамнезі бар'єрних засобів контрацепції (1.1 група – 28,0% і 1.2 група – 24,0%), біологічного календаря (1.1 – 22,0% та 1.2 – 24,0%); ВМК (1.1 – 6,0% та 1.2 – 4,0%) та перерваного статевого акту (1.1 – 14,0% та 1.2 – 16,0%). ОК раніше пацієнтки основних підгруп взагалі не використовували. Порівняно з цим жінки контрольної групи частіше за все використовували ОК (24,0%), механічні засоби (20,0%) та ВМК (18,0%).

Отже, як засвідчила клінічна характеристика обстежених жінок, профілактика непланованої вагітності є одним з найважливіших питань у жінок з ХП. Разом з тим, рішення даного питання повинно бути з урахуванням індивідуальних особливостей жіночого організму, а також клініко-лабораторних проявів ХП. Тому дуже важливим є порівняння методів контрацепції у пацієнок основних підгруп.

Аналіз клінічного спостереження за 50 пацієнтками, які одержували ГК, дозволив установити, що контрацептивний ефект склав 100%.

Характеризуючи переносимість гормональної контрацепції, необхідно відзначити, що частота побічних реакцій складала через 3 міс 6,0%; через 6 міс – 8,0% і через 12 міс – 10,0%. Серед основних проявів негативних побічних ефектів можна виділити міжменструальні кров'янисті виділення (4,0%); нагрудання грудних залоз (4,0%) й істотне збільшення (до 4–5 кг) маси тіла (2,0%). Крім того, в поодиноких випадках мали місце нудота, головний біль і емоційна лабільність. Аналіз змін АТ засвідчив, що достовірних розходжень з боку показників систолічного і діастолічного АТ не встановлено ( $p>0,05$ ).

У свою чергу, невисока частота побічних ефектів привела до того, що протягом одного року тільки 4,0% (2 жінки) пацієнок припинили використання контрацептивного препарату за різноманітних обставин: збільшення маси тіла і бажання жінки та поєднання декількох варіантів негативних впливів (емоційна лабільність, нудота тощо). Серед пози-

тивних моментів використання ГК можна відзначити зменшення менструальної крововтрати і частоти дисменореї (з 10,0% до 2,0%;  $p < 0,01$ ) та симптомів ПМС.

При подальшому динамічному спостереженні протягом півроку після припинення використання ГК у 36,0% пацієнок настанала бажана вагітність, яка у 22,0% закінчилась своєчасними пологами, а в інших прогресувала в даний момент.

Отже, як засвідчили отримані клінічні результати, використання ГК у поєднанні з медикаментозною корекцією має високу ефективність (100,0%), а також позитивно впливає при дисменореї та ПМС.

З досліджуваних показників гормонального статусу було проведено оцінювання динамічних змін з урахуванням фази менструального циклу вмісту Е, ПГ, Т, ФСГ і ЛГ. Характер виявлених змін рівнів основних статевих гормонів відповідав ановуляторним циклом, що свідчить про профілактичну спрямованість гормональної контрацепції в плані можливих гормональних змін у жінок з ХП.

На відміну від наведених вище даних ендокринологічного статусу, аналіз основних змін біохімічних показників було проведено незалежно від фази менструального циклу. Так, згідно з отриманими даними, до початку використання ГК не встановлено достовірних відмінностей з боку параметрів ( $p > 0,05$ ), які вивчаються, що підтверджує наявність стійкої ремісії ХП.

Аналогічна закономірність збереглася протягом 3 міс використання ОК та 6 міс. Одержані результати слугували підставою для додаткового призначення медикаментозної корекції у тих пацієнок для запобігання достовірних відмінностей з боку параметрів, що вивчаються. На наступному етапі, через 12 міс достовірні відмінності між контрольною групою і групою жінок з ХП були також відсутні ( $p > 0,05$ ).

Вивчені гемостазіологічні показники не мають достовірних відмінностей у порівнянні з контрольною групою ( $p > 0,05$ ) до початку контрацепції і через 3 міс. На наступному етапі – через 6 міс відзначено достовірне зменшення АЧТЧ (контрольна група –  $36,1 \pm 1,2$  с і  $1,2 - 54,7 \pm 1,3$  с;  $p < 0,05$ ). У даній ситуації вважали за доцільне додаткове призначення ацетилсаліцилової кислоти у мінімальній профілактичній дозі (100 мг). Надалі, після 12 міс достовірні відмінності з боку АЧТЧ між контрольною групою і групою жінок з ХП зникли ( $p > 0,05$ ).

Отже, як свідчать результати проведених досліджень, призначення ГК пацієнткам з ХП не призводить від початку вживання до достовірних змін вмісту креатиніну, сечовини, ЛФ і АЧТЧ.

У даній ситуації було доцільним призначення додаткової медикаментозної корекції, що дозволило протягом дослідження запобігти виникненню достовірних відмінностей з боку цих параметрів. Ураховуючи 100% клінічну ефективність ГК, такий підхід вважаємо обґрунтованим і можливим для практичного застосування у таких пацієнок.

Дані проведеного мікроскопічного дослідження до початку контрацепції свідчать про відсутність суттєвих відмінностей з боку параметрів, що вивчаються, між пацієнтками контрольної групи і групи з ХП.

Після 6 міс використання ГК та медикаментозної корекції можна було спостерігати аналогічну картину. Описана мікробіологічна картина була характерна для нормально-мікробіоценозу статевих шляхів, що свідчить про позитивний вплив (на відміну від ВМК) запропонованої методики на стан біоценозу піхви.

Як відомо, мікроскопічне дослідження, що проводять на першому етапі обстеження, часто не дає вичерпної інформації про стан мікрофлори. Тому було зроблено детальне бактеріологічне дослідження щодо використання ГК. Так, у пацієнок контрольної групи виявлені представники лакто-

флори, які переважають у кількісному відношенні. Знайдені умовно-патогенні мікроорганізми виявляли у кількості (14–26%), що не перевищує  $4 \lg$  КУО/мл. При цьому найчастіше висівали представників роду *Corynebacterium*. В 1.2 підгрупі було встановлено відсутність достовірних відмінностей відносно контрольної групи, що свідчить про адекватну підготовку пацієнок до початку використання ГК.

Доцільно представити динаміку бактеріологічних досліджень через 6 міс використання гормональної контрацепції та медикаментозної корекції у пацієнок з ХП. При цьому у пацієнок з ХП на фоні використання ГК не встановлено достовірних відмінностей відносно контрольної групи.

Отже, як свідчать результати проведених мікробіологічних досліджень, при використанні ГК та медикаментозної корекції у пацієнок з ХП протягом 6 міс не спостерігалися значні зміни у складі мікрофлори, які мали місце на фоні використання ВМК.

Таким чином, як засвідчили результати досліджень, використання ГК у поєднанні з медикаментозною корекцією у жінок з ХП є клінічно ефективним, а також не супроводжується порушенням мікробіоценозу статевих шляхів та ендокринологічного статусу. До позитивних моментів запропонованої методики слід віднести й нормалізацію біохімічних та гемостазіологічних показників. Отримані результати дозволяють рекомендувати запропоновану методику для використання у практичній охороні здоров'я.

ВМК були застосовані у 50 жінок з ХП (1.1 підгрупа). Під час клінічного ведення цих пацієнок ВМК вводили тільки за бажанням пацієнок і обстежували їх до та після введення. Певна частина представлених результатів отримана із амбулаторних карт спостереження і безпосередньо під час збору анамнезу у обстежених жінок. Для розробки найоптимальнішої методики контрацепції у пацієнок з ХП брали до уваги саме порівняльні аспекти при використанні ВМК та ГК.

Так, згідно з даними, ВМК були застосовані без утруднень у 92,0% жінок, а у 8,0% введення контрацептиву було утруднено внаслідок спазму внутрішнього зіву, який був усунутий шляхом застосування спазмолітиків. Крім того, у 4,0% пацієнок процедура введення ускладнилась непритомним станом, що не потребував застосування терапії. Також важливим є і факт збереження больового синдрому в 54,0% жінок протягом 1–10 днів після введення ВМК, для купірування якого були застосовані спазмолітики й анальгетики.

Сумарний показник побічних ефектів мав стійку тенденцію до зростання з 12,0% через 3 міс до 28,0% – через один рік. Серед їхніх основних проявів переважали міжменструальні кров'яністі виділення (12,0%).

Клінічна ефективність ВМК у жінок з ХП протягом 1 року складала 96,0% (2 випадки вагітності). За різноманітних причин ВМК був видалений у 22,0% жінок, причому протягом перших 3 міс – у 12,0%, а протягом ще 3 міс – у 10,0% пацієнок. Як свідчать дані, у 10,0% жінок відбулася повна або часткова (6,0%) експульсія контрацептиву. Через 1 міс це відбулося у 8,0% пацієнок, а у 2,0% – через 3 міс. Серед інших причин видалення ВМК можна відзначити гострі сальпінгофорити, гіперполіменорею і больовий синдром, що не піддаються медикаментозній корекції (по 4,0%).

З огляду на суттєвий рівень побічних реакцій і ускладнень було вивчено вплив ВМК на ендокринологічний статус, біохімічні, гемостазіологічні зміни, а також на мікробіоценоз статевих шляхів.

Під час оцінювання вмісту основних ендокринологічних показників було відзначено відсутність достовірних відмінностей між групами в 1-у фазу циклу протягом усього досліджуваного періоду. У порівнянні з цим у лютеїнову фа-



зу через 6 міс мало місце достовірне зниження вмісту ПГ (до  $15,4 \pm 1,4$  мкг/л;  $p < 0,05$ ) і ЛГ (до  $6,3 \pm 0,6$  мМО/л;  $p < 0,05$ ). Аналогічна закономірність зберігалася і через 12 міс (до  $15,7 \pm 1,5$  мкг/л;  $p < 0,05$  і до  $6,1 \pm 0,5$  мМО/л;  $p < 0,05$ ). Співставляючи ці дані зі значним рівнем побічних реакцій та ускладнень, можна визначити ризик розвитку недостатності лютеїнової фази при використанні ВМК у жінок з ХП.

На відміну від зазначених вище даних ендокринологічного статусу, аналіз основних змін біохімічних показників проводили незалежно від фази менструального циклу. Так, згідно з отриманими даними, до початку використання ВМК не встановлено достовірних відмінностей з боку параметрів, що вивчаються ( $p > 0,05$ ), що підтверджує наявність стійкої ремісії ХП. Аналогічна закономірність збереглася протягом 3 міс використання ВМК, а вже через 6 міс мало місце достовірне збільшення вмісту креатиніну (контрольна група –  $56,8 \pm 2,1$  мкмоль/л і  $56,8 \pm 2,1$  мкмоль/л у жінок з ХП;  $p < 0,05$ ), сечовини ( $4,7 \pm 0,3$  ммоль/л і  $5,9 \pm 0,2$  ммоль/л відповідно;  $p < 0,05$ ) і ЛФ ( $149,9 \pm 9,7$  мкмоль/л і  $176,8 \pm 8,1$  мкмоль/л відповідно;  $p < 0,05$ ). Одержані результати не перевищують верхню межу норми, проте у порівнянні з контрольною групою мають достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про підвищення ризику рецидиву ХП на фоні використання ВМК.

Було вивчено гемостазіологічні показники, які не мають достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою ( $p > 0,05$ ).

Результати проведеного мікроскопічного дослідження до початку контрацепції свідчать про відсутність суттєвих відмінностей з боку параметрів, що вивчаються, між пацієнтками контрольної групи та групи з ХП.

Після 6 міс використання ВМК спостерігалась інша картина. Показники вагінальних виділень свідчать про явне переважання в 1.1 підгрупі клітин епітелію (контрольна група –  $2,7 \pm 0,2$  і  $7,9 \pm 0,5$  у жінок з ХП;  $p < 0,001$ ) і лейкоцитів (контрольна група –  $3,3 \pm 0,3$  і  $5,2 \pm 0,2$  у жінок з ХП;  $p < 0,01$ ). Крім того, у цих пацієнток переважала змішана флора (контрольна група – 34,0% і 60,0% – у жінок з ХП) в значній кількості (відповідно – 78,0%). У значній кількості випадків (88,0%) визначена наявність «ключових клітин» з високим рівнем їхнього лізису (86,0%), а також поява таких мікроорганізмів, як *Mobiluncus* (54,0%) і *Bacteroides* (36,0%). Хоча запальна реакція слизової оболонки піхви не характерна для порушень мікробіоценозу, при мікроскопії мазків вагінальних виділень нерідко виявляли до 5 і більше лейкоцитів у полі зору в поєднанні з коковими і кокобацилярними морфотипами, у значній кількості адгезованих на лейкоцитах.

Описана вище мікробіологічна картина була характерна для порушень мікробіоценозу статевих шляхів, що потребувало або видалення ВМК, або використання засобів для ефективної корекції дисбіозу піхви, що виник.

Одним з механізмів контролю вагінальної мікрофлори є висока адгезивна здатність молочнокислих бацил до верхніх епітеліальних клітин. Ендогенні штами лактобактерій, що мають високу адгезивну активність і тісно взаємодіють зі слизовою оболонкою піхви, мають селективні переваги як перед умовно-патогенними мікроорганізмами, так і перед екзогенними лактобактеріями. Прикріплюючись до епітеліоцитів, автохтонні штами забезпечують тим самим феномен резистентності колонізації. Мікроскопічне дослідження, що проводять на першому етапі обстеження, часто не дає вичерпної інформації про стан мікрофлори. Тому було зроблено детальне бактеріологічне дослідження щодо використання ВМК. Знайдені умовно-патогенні мікроорганізми виявляли у кількості (12–28%), що в середньому не перевищує  $4,1$  Іг КУО/мл. При цьому найчастіше висівали *S.epidermidis* і представників роду *Corynebacterium*. Було

встановлено відсутність достовірних відмінностей у підгрупі 1.1 відносно контрольної групи, що свідчить про адекватну підготовку пацієнток до введення ВМК.

Була визначена динаміка бактеріологічних досліджень через 6 міс використання ВМК у пацієнток з ХП.

При цьому у пацієнток з ХП на фоні використання ВМК встановлено достовірне зниження *Lactobacillus* spp. (контрольна група –  $6,3 \pm 0,1$  КУО/мл і підгрупа 1.1 –  $3,5 \pm 0,3$  КУО/мл;  $p < 0,01$ ) і *Bifidobacterium* spp. (контрольна група –  $4,2 \pm 0,2$  КУО/мл і підгрупа 1.1 –  $3,3 \pm 0,2$  КУО/мл;  $p < 0,05$ ) при одночасному збільшенні числа *E.coli* (контрольна група –  $3,8 \pm 0,3$  КУО/мл і підгрупа 1.1 –  $5,1 \pm 0,2$  КУО/мл;  $p < 0,05$ ); *Enterococcus* spp. (контрольна група –  $3,8 \pm 0,2$  КУО/мл і підгрупа 1.1 –  $6,1 \pm 0,4$  КУО/мл;  $p < 0,01$ ) і *S.aureus* (контрольна група –  $3,8 \pm 0,3$  КУО/мл і підгрупа 1.1 –  $5,6 \pm 0,2$  КУО/мл;  $p < 0,01$ ), а також поява *Bacteroides* spp. (підгрупа 1.1 –  $3,2 \pm 0,2$  КУО/мл); *Peptococcus* spp. (підгрупа 1.1 –  $3,7 \pm 0,3$  КУО/мл) і *Peptostreptococcus* spp. (підгрупа 1.1 –  $3,5 \pm 0,3$  КУО/мл). Причому така закономірність була характерна як для моноінфекції, так і у складі багатоклітинних асоціацій.

Отже, як свідчать результати проведених мікробіологічних досліджень, при використанні ВМК у пацієнток з ХП вже через 6 міс спостерігаються значні зміни у складі мікрофлори, які проявляються пригніченням лактофлори, що забезпечує резистентність колонізації. На цьому фоні відбувається розширення спектра і збільшення чисельності умовно-патогенної мікрофлори. Оскільки такі зміни мікроекології піхви представляють серйозну загрозу репродуктивному здоров'ю жінок, виникає необхідність видалення ВМК або їхньої своєчасної корекції.

Таким чином, як свідчать результати проведених досліджень, введення ВМК жінкам з ХП супроводжується низкою побічних ефектів. Крім того, порушення ендокринологічного та мікробіологічного статусу, які виникають у поєднанні з достовірними змінами низки біохімічних параметрів, є клінічно несприятливими, що вимагає необхідності пошуку нових рішень поставленого наукового завдання. Як було вже зазначено вище, використання ГК за відсутності протипоказань є більш ефективним та прийнятним, однак використання ВМК також має доцільність у жінок з ХП, коли використання інших видів контрацепції, як правило, не рекомендується, за виключенням тих випадків, коли застосування більш придатного засобу є неприйнятним для пацієнта.

## ВИСНОВКИ

1. Ефективність гормональної контрацепції у жінок з хронічним пієлонефритом складає 100,0%, при цьому частота побічних ефектів зростає з 6,0% через 3 міс до 10,0% через 1 рік (міжменструальні кров'яністі виділення – 4,0%; нагрудання грудних залоз – 4,0%; патологічне збільшення маси тіла (на 4–5 кг) – 2,0%). Рівень вимушеної відмови складає 4,0%. Позитивними моментами є зниження протягом року частоти дисменореї (з 10,0% до 2,0%) і передменструального синдрому (з 8,0% до 2,0%).

2. Застосування внутрішньоматкової контрацепції у жінок з хронічним пієлонефритом має ефективність 96,0%. Частота вимушеного видалення контрацептиву складає 22,0% (повна або часткова еспульсія – 10,0%; гострий сальпінгофорит – 4,0%; гіперполіменорея – 4,0% і больовий синдром – 4,0%). Сумарний показник побічних ефектів зростає з 12,0% через 3 міс до 28,0% – через 1 рік (міжменструальні кров'яністі виділення – 12,0%; порушення мікробіоценозу статевих шляхів – 10,0% і 6,0% – диспареунія). Загострення хронічного пієлонефриту і погіршення показників гомеостазу не спостерігалось.



### Оптимизация гормональной контрацепции у пациенток с хроническим пиелонефритом Д.С. Ледин

**Цель исследования:** изучение возможности использования гормональной контрацепции у пациенток с хроническим пиелонефритом (ХП).

**Материалы и методы.** Была сформирована основная группа из 100 женщин репродуктивного возраста с ХП, которая была разделена на 2 подгруппы по различным методам контрацепции:

- подгруппа 1.1 – 50 женщин с ХП, которые использовали внутриматочную контрацепцию;
- подгруппа 1.2 – 50 женщин с ХП, которые использовали сочетание гормональной контрацепции и фитотерапии.

Контрольную группу составили 50 женщин репродуктивного возраста без экстрагенитальной патологии, которые использовали механические средства контрацепции.

В комплекс проведенных исследований были включены клинические, функциональные, лабораторные и статистические методы.

**Результаты.** Эффективность гормональной контрацепции у женщин с ХП составляет 100,0%, при этом частота побочных эффектов возрастает с 6,0% через 3 мес до 10,0% через 1 год (межменструальные кровянистые выделения – 4,0%; нагрубание грудных желез – 4,0%; патологическое увеличение массы тела (на 4–5 кг) – 2,0%). Уровень вынужденного отказа составляет 4,0%. Позитивными моментами являются снижение в течение года частоты дисменорей (с 10,0% до 2,0%) и предменструального синдрома (с 8,0% до 2,0%). Использование внутриматочной контрацепции у женщин с ХП имеет эффективность 96,0%. Частота вынужденного удаления контрацептива составляет 22,0% (полная или частичная экспульсия – 10,0%; острый сальпингоофорит – 4,0%; гиперполименорея – 4,0% и болевой синдром – 4,0%). Суммарный показатель побочных эффектов возрастает с 12,0% через 3 мес до 28,0% – через 1 год (межменструальные кровянистые выделения – 12,0%; нарушения микробиотоза половых путей – 10,0% и 6,0% – диспареуния).

**Заключение.** Для оптимизации контрацепции у женщин с хроническим пиелонефритом возможно использование сочетания гормональных и фитопрепаратов.

**Ключевые слова:** гормональная контрацепция, хронический пиелонефрит, оптимизация.

### Optimisation of hormonal contraception at patients with chronic pyelonephritis D.S. Ledin

**Research objective:** studying of possibility use of hormonal contraception at patients with chronic pyelonephritis.

**Material and methods:** 1 group of 100 women of reproductive age with chronic pyelonephritis which used various methods of contraceptions:

- Subgroup 1.1 – 50 women with chronic pyelonephritis which used intrauterine contraception;
- Subgroup 1.2 – 50 women with chronic pyelonephritis, which use a combination of hormonal contraception and herbal medicine.

Control group 50 women of reproductive age without экстрагенитальной have made pathologies which used mechanical means of contraception.

Clinical, functional, laboratory and statistical methods have been included in a complex of the spent researches.

**Results.** Effective of hormonal contraception at women with chronic pyelonephritis makes 100,0%, thus frequency the collateral effects increases from 6,0% in 3 months to 10,0% in 1 year (between menstrual hemorrhagia – 4,0%; mastalgia – 4,0%; a pathological increase of weight of body (4–5 kg) – 2,0%). Level of the compelled refusal makes 4,0%. The positive moments are decrease within year of frequency dysmenorrea (from 10,0% to 2,0%) and premenstrual syndrome (from 8,0% to 2,0%).

Use intrauterine contraceptions at women with chronic pyelonephritis has efficiency of 96,0%. Frequency of the compelled removal of a contraceptive makes 22,0% (full or partial expulshione – 10,0%; salpingooforites – 4,0%; hyperpolymenorea – 4,0% and painful syndrome – 4,0%). The total indicator collateral effects increases from 12,0% in 3 months of 28,0% – in 1 year (between menstrual hemorrhagia – 12,0%; infringements microbiocenose of sexual ways – 10,0% and 6,0% – dyspareunia).

**The conclusion.** For optimisation of contraception at women with a chronic pyelonephritis probably use of a combination hormonal and phytopreparations.

**Key words:** hormonal contraception, a chronic pyelonephritis, optimisation.

#### Сведения об авторе

Ледин Дмитрий Сергеевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 440-79-78

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцівський Б.М., Товстатовська В.О. 2012. Контрацепція: порівняння та перспективи. *Нова медицина*. 4:21–27.
2. Вертищенко А.В., Присядько М.М. 2012. Методи контрацепції і їх роль у здоров'ї сучасної жінки. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 4:31–40.
3. Вовк К.Б., Петербуржська В.Ф. 2011. Гормональна терапія різних порушень менструальної функції у жінок репродуктивного періода.:16.
4. Жук С.И., Захурдаева Л.Д. 2014. Гормональная контрацепция и пути оптимизации ее назначения. *Здоровье женщины*. 7:184–187.
5. Bayson L.W., Hughbert O.J. 2013/ Intrauterine contraception as a solution for modern woman. *JAMA*. 283:1430–6.
6. Birkhduser M. 2014/ Progestagen use in oral contraception – basic knowledge. *Ther Umsch*. 66 (2):71–87.
7. Cameron S. 2012. Contraception and gynaecological care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 23(2):211–20.

Статья поступила в редакцию 18.01.2016

# Frequency and characteristics of family cancer syndrome in ovarian cancer patients

O.V. Palyichuk

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine, Kyiv

CE «Cherkassy Regional Oncologic Dispensary» of Cherkassy Regional Council, Ukraine

**The aim of the study:** to assess the results of clinical, clinical-genealogical and molecular-genetic examination of OC patients and to substantiate its role as an important step for creation of genetic risk groups of developing neoplasia in the family.

**Materials and methods.** The results of comprehensive clinical, clinical-genealogical and molecular-genetic examinations of 158 patients with OC, stage I–IV are presented. It was found that in probands' families (OC patients) malignant tumors of female reproductive system, gastro-intestinal tract and other were prevailing that conform to Lynch syndrome type II (family cancer syndrome).

**Results.** Among the tumors of female reproductive system ovarian cancer was diagnosed in 27.5%, breast cancer – in 16.1%, uterine cancer – in 8.1%, and tumors of gastro-intestinal tract – in 20.2% of cases. Accordingly to family trees data cancer was more common in proband's mothers (35.5%), grandmothers (29.9%), and aunts (11.6%), and male relatives (19.8%). Molecular-genetic examination of genomic DNA of peripheral blood revealed 5382insC mutation in *BRCA1* gene in 9 patients with serous OC, 5 from them had family cancer syndrome. Mutation 6174delT in *BRCA2* gene in this clinical material was not detected. Germinal mutations in indicated suppressor genes are predictive factors of neoplasia development in family and proband's progeny and suggest the phenomenon of genetic predisposition to cancer development in the family.

**Conclusions.** Family cancer history that is determined by clinical-genealogical analysis of the family is an important component in diagnostics of hereditary/non-hereditary variants of OC and creation of genetic risk groups for cancer development in the family with family cancer syndrome. Germinal mutation 5382insC in the gene *BRCA1* is a predictive factor of neoplasia development in proband's progeny and suggests the phenomenon of genetic predisposition to cancer development in the family. Clinical-genealogical examination can be assessed as an integral part of diagnostic and preventive work of gynecologists, oncogynecologists and oncogenetics.

**Key words:** ovarian cancer, family cancer syndrome, mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes.

Despite the introduction into clinical practice of new cytostatic drugs and treatment regimens, as well as modifications of increased resectability of tumors in ovarian cancer (OC) patients [1–3], the latter continues to attract the attention of not only oncologists, but morphologists and genetics as well. This is associated with its not conclusively established pathogenesis, asymptomatic initiation and aggressive course of tumor disease that leads to frequent cancer relapses within abdomen and prompt patients' death. Profound fundamental OC studies in the National Cancer Institute indicate that the survival rate of 32.3% of patients with newly diagnosed cancer is less than one year that indicated late diagnostics of tumor process due to inadequacy of early OC diagnostics and lack of risk groups of ovarian pathology development [4]. Above-mentioned substantiated the urgent need for further investigations in the context of determination of risk criteria and preclinical course of OC.

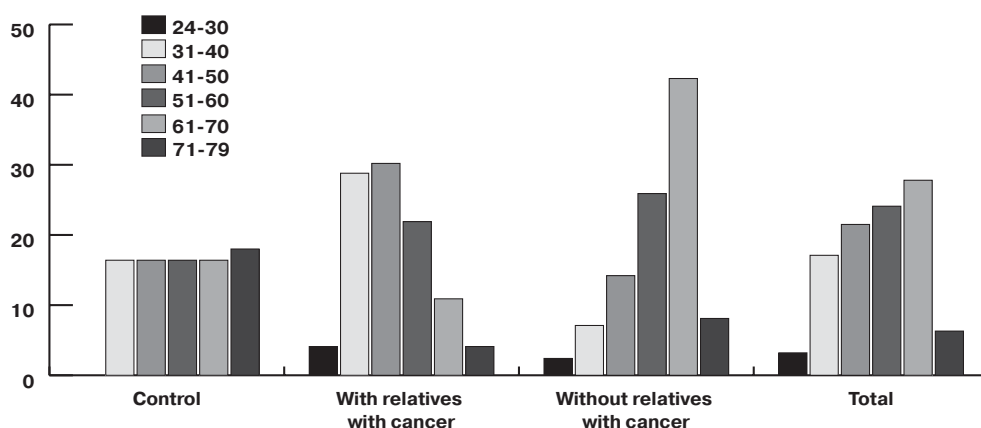
Current stage of oncology development is characterized by the increasing introduction of genetic research into practice, at that a number of papers indicated the relation of genetic alterations in tumor cells with clinical peculiarities of tumor process and patients' survival. This poses actual issues regarding possibility of application of molecular-genetic tumor peculiarities for oncogynecology purposes [5–7], in particular, for the assessment of the role of mutations expression in the genes – suppressors of tumor growth *BRCA1* i *BRCA2* in disposition to OC development, and also as factors that may be associated with neoplastic growth initiation in ovaries and characteristics of tumor process.

Addressing these issues may be positive when directing efforts of oncogynecologists towards creation of genetic risk group for OC basing on examination of cancer incidence in the family of oncologic patient that in literature is known as family cancer history. The rationale for such research is a well-known concept that germinal mutations account for the development of hereditary and family forms of cancer. As for germinal mutations, they are inherited, and every cell of the organism to which the germinal mutation was passed will have genetic alterations that reflect genomic instability of a new organism. Currently the most explored such genetic alterations are germinal mutations in the genes *BRCA1* and *BRCA2*. Its presence determines predisposition to OC and BC development, generally, at the age before 50, at that these cancer types may develop in several family members and in future generations [7–9]. In such families tumors of other organs also may develop (synchronous or metachronous), as well as bilateral tumors in paired organs that fits into the framework of Lynch syndrome – or primary-multiple tumors [10].

**The aim of the study:** to assess the results of clinical, clinical-genealogical and molecular-genetic examination of OC patients and to substantiate its role as an important step for creation of genetic risk groups of developing neoplasia in the family.

## MATERIALS AND METHODS

Study materials were the results of complex (clinical, morphological, clinical-genealogical, molecular-genetic) examination of 158 patients with OC stage I–IV that were entered in the forms which we developed. Clinical-genealogical examination comprised analysis of the results of direct oncogynecologist's interview with proband (proband – a patient for whom the family tree, based on her clinical-genealogical data, was built). During the interview the number of relatives suffering from cancer in I–III generations and family relations of these persons to the proband were estimated. Clinical-genealogical data were analyzed according to II Amsterdam criteria: three or more relatives with Lynch-associated tumors (OC, uterine cancer (UC), stomach cancer, colorectal cancer, others), at that one of oncologic patients has first degree of kindred with other patients, and cancer is observed, at least, in two generations. Special attention was paid to the patients who developed cancer at the age <50 years. Clinical-genealogical analysis of family trees was provided in 158 patients with OC stage I–IV. As a control the molecular-genetic studies were provided in 55 healthy women which family trees did not have relatives with cancer in three generations.



**Distribution (%) of OC patients by age comparing with control (healthy women) and clinical-genealogical data**

Basing on complex proband's examination according to the standards of examination of patients with cancer of female reproductive organs, adopted in Ukraine, tumor process spread within the ovary was determined according to FIGO classification. Histological examination of excised ovarian tumors was provided with determination of histological type and OC grading.

All OC patients received complex treatment according to generally accepted standards of Ukraine (order of the MOHC No. 554 dated 2007). At the first stage surgical treatment was provided to the extent of panhysterectomy and omentectomy (at OC stage I–II), or cytoreductive surgery in optimal volume in patients with OC stage III (panhysterectomy, omentectomy, residual metastases through pelvic peritoneum and abdominal cavity, not exceeding 1.0 cm in diameter) or suboptimal cytoreductive surgery (in the same volume, provided that residual metastatic lesions on peritoneum did not exceed 1.0 cm in diameter). Further all the patients received 6 courses of adjuvant polychemotherapy (PCT) with the schemes «CC» (cyclophosphan+carboplatin) or «TC» (taxanes+carboplatin). Every 6 months ultrasound examination of small pelvis organs and abdominal cavity was provided, radiological examination of thoracic organs was performed once a year and, if necessary, CT of small pelvis organs, abdominal and thoracic cavities, lymph nodes, and brain was provided.

All the patients received hospital-based treatment in CE «Cherkassy Regional Oncologic Dispensary» of Cherkassy Regional Council and gave written consent to use their biological material for research purposes.

The material for morphological examination was presented by excised ovarian tumors, for molecular-genetic examination – by

peripheral blood which was collected before patients' treatment. Genomic DNA was isolated from it and subjected to further molecular-genetic examination for identification of 185delAG and 5382insC mutations in *BRCA1* gene, 617delT mutations in *BRCA2* gene, using modified protocols with oligonucleotide primers with application of allele-specific polymerase chain reaction (PCR). Specific fragments of *BRCA1* and *BRCA2* genes were amplified using commercial kit DreamTaq Green PCR Master Mix («Thermo Scientific», USA). State of amplified fragments was analyzed in 2.5% agarose gel (agarose of the company «Thermo Scientific», USA) with addition of ethidium bromide, molecular weight marker GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», USA) and subsequent visualization by computer program Vitran. We express our sincere acknowledgment for the help in molecular-genetic experiments to candidate of med. sci. Z.I. Rossokha (SE «Reference centre for molecular diagnostics of the Ministry of Public Health of Ukraine»). Study results were assessed with statistic methods: evaluation of Student's criterion t and Yule's association coefficient.

**RESULTS AND THEIR INTERPRETATION**

Depending on clinical-genealogical data 158 patients with OC (proband) were divided into 2 groups: with/without relatives with cancer of any localization. It was found that malignant tumors were in relatives of 73 (46.2%) probands, whereas 85 (53.8%) probands did not have relatives with cancer.

Age of probands and females of control group ranged from 24 to 79 years. More detailed distribution of examined persons is presented in the Picture, which demonstrates that, in general, increase in number of probands, aged from 30, is seen. If we con-

Table 1

**Distribution of probands (OC patients) according to clinical-pathological characteristics of tumor process**

Characteristics		Group 1 Number of probands who had relatives with cancer in their family trees, n=73/100%		Group 2 Number of probands who did not have relatives with cancer in their family trees, n=85/100%		Total probands, 158/100% n / %
		n	%	n	%	
OC stage according to FIGO classification	I	19	26.0	32	37.6	51/32.3
	II	7	9.6	9	10.6	16/10.1
	III	45	61.6	41	48.3	86/54.4
	IV	2	2.7	3	3.5	5/3.2
Tumor morphology: – serous papillary OC		64	87,7	80	94.1	144/91.1
– other morphological forms		9	12,3	5	5.9	14/8.9
Histological grade of OC	G1	32	43.8	45	52.9	77/48.7
	G2	18	24.7	22	25.9	40/25.3
	G3	23	31.5	18	21.2	41/26.0

Table 2

Localization and frequency of malignant tumors in probands' relatives with cancer

Diagnosis		Number of proband's relatives with cancer	
		n	%
Cancer of organs of female reproductive system	OC	41	27.5
	BC	24*	16.1
	UC	12	8.1
Cancer of gastro-intestinal tract	CC	26	17.4
	GC	18	12.1
	PC	1	0.7
Lung cancer		22	14,8
Prostate cancer		2	1,3
Other tumors		3	2,0
Total		149	100,0

Note. OC – ovarian cancer, BC – breast cancer, UC – uterine cancer, CC – colon cancer, GC – gastric cancer, PC – pancreatic cancer.

\* – one patient had bilateral BC.

Table 3

Distribution of relatives who had cancer of female reproductive system organs, stomach and colon according to family kinship with proband

Diagnosis	Grandmother, n=35/100/%	Mother, n=43/100%	Sister, n=5/100%	Children	Aunt, n=14/100 %	Male persons, 24 /100 %	Totally patients, n/100%
OC	12/34.3	24/55.8	1*	-	4/28.6	-	41/33.9
BC	13/37.1	8/18.6	-	-	3/21.4	-	24/9.8
UC	1/2.9	2/4.6	4*	-	5/5.7	-	12/9.9
CC	2/5.7	6/14.0	-	-	1/7.1	17/70.8	26/21.5
GC	7/20.0	3/7.0	-	-	1/7.1	7/29.2	18/14.9
	35/29.9	43/35.5	5/4.1	-	14/11.6	24/19.8	121/100

Note. \* – percents were not calculated due to small number of patients.

sider the age of probands on a case-by-case basis, i.e. depending on presence/absence of oncologic patients in family trees, mean age was 48.7±3.6 years (in case of relatives with cancer) and 59.1±3.8 years (absence of relatives with cancer). Namely, the age of the patients with association of malignant tumors in the family trees was 10.4 years less than the age of probands without relatives with cancer that is consistent with the literature data. Age mode and median in probands were also different. In probands with relatives with cancer the mode was 41–50 years, age median – 38 years, in probands without oncologic pathology in family trees – 61–70 years and 60 years, respectively (p<0.05). These data are important in terms that more early period of OC and BC manifestation is typical for hereditary cancer variants [11].

Distribution of probands according to clinical-pathological characteristics of tumor process in ovary demonstrated that majority of probands of both groups had OC stage 1 and III, whereas OC stage II and IV was in small number of patients.

Morphological examination of tumors showed that in 144 (91.1%) probands OC of serous genesis prevailed significantly, 87.7% and 94.1% for probands from groups I and II, respectively (p>0.05). Other histological forms (mucinous OC, granulocellular OC) were significantly less common (14/9.9%) in probands of both groups. Foresaid confirms literature data about higher occurrence and malignancy of serous cancer forms.

At cytomorphological assessment it was estimated that the majority of tumors were well-differentiated (G1). Analysis in individual groups of probands demonstrated that in probands of group I the number of G1-tumors was lesser (43.8%) than in group 2 probands (52.9%), while at the same time the number of

G3-tumors was larger (31.5%), than in group 2 (21.2%). Number of G-tumors of moderate differentiation grade was almost the similar. Mathematic processing demonstrated weak association between number of patients with high and low differentiation grade that is indicated by Yule's coefficient (Ca=0.285).

Analysis of clinical-genealogical data in family trees of probands (OC patients) determined tumor processes polymorphism by localization and genesis (Tabl. 2).

It can be seen from the table that the most frequent were the tumors of female reproductive system organs that comprised together 77 (51.7%). Among them the first place belonged to OC (27.5%), second – to breast cancer (BC – 16.1%), third – to uterine cancer (UC – 8.1%). Significant rate of such tumors may be conditioned by common pathogenesis, in particular, by such factor as hormonal homeostasis disorder in the members of the same family that is manifested both on the level of clinical symptoms and by disorder of menstrual or fertility function. Second in frequency of oncologic pathology was cancer of gastro-intestinal tract organs, at that colon cancer (CC) was more common than gastric cancer (GC), 17.4 and 12.1, respectively; pancreatic cancer (PC) was only in one relative (0.7%). In addition, large number of patients had lung cancer (LC – 14.8%) Other tumors, including prostate cancer (PrC) were in small numbers of cases.

For more detailed characteristics of the results of clinical-genealogical examination of patients and for determination of hereditary OC variants we analyzed the frequency of relatives with cancer by their family kinship with proband, at that we paid attention only to the frequency of tumors of female reproductive system organs and gastro-intestinal tract that were seen



most commonly. As it is seen from the Tabl. 6, OC was the most frequent type in relatives: it comprised 55.8% in probands' mothers, slightly less in grandmothers (34.3%) and aunts (28.6%) that suggests hereditary disposition to OC. Similar trend of relatives' distribution is common with BC as well, its frequency was the largest in grandmothers (37.1%), lesser in aunts (21.4%) and mothers (18.6%). By contrast, UC in probands' families was rare – least of all in grandmothers (2.9%), then – in mothers (4.6%) and aunts (5.7%). Attention is drawn to the fact that probands' children did not have malignant tumors, although with our material we found out the presence of mutations in the genes *BRCA1/2* in healthy daughters if their mothers suffered from OC. Regarding the cancer of gastro-intestinal organs, which total number in probands' relatives is also high, one should indicate CC prevailing over GC. These cancer types are found with different frequency in female and male persons, prevailing in male.

In general, the presence of such a broad range of tumors with different genesis indicates family cancer syndrome of Lynch syndrome II, at that in family members tumors of different localization develop. Such syndrome frequency in families of OC patients was 28/27.2%, syndrome OC/BC – 10.0%, hereditary OC – 7.7%. It was determined that in 10 family trees association of BC with CC was established that is one more evidence for Lynch syndrome II.

The main interest attracts the role of hereditary OC variants or OC as a part of family cancer syndrome in the context of tumor process state, in particular, regarding OC relapses. Considering the fact that we examined OC patients for the carriership of mutations *5382insC* in *BRCA1* gene and mutation *6174delT* in *BRCA2* gene, we conducted comparative analysis of relapses rate in examined patients, although general material does not provide with possibility to give ultimate answer to this question because the part of the patients finished treatment in 2015. The results demonstrated that the mutation *6174delT* in *BRCA2* gene was not found in any case. Mutation *5382insC* in *BRCA1* gene was diagnosed in 9 patients with serous OC, 5 of them had family cancer syndrome. At that, in case of family cancer syndrome, only one patient did not have relapses in 2 years, whereas 4 patients had both early and late relapses of tumor process. In patients without family cancer syndrome early relapses were not diagnosed, all the patients are followed.

Due to the small number of examined persons we cannot give the clear answer to the question – whether worse/better clinical course of OC in patients with mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes is seen. This issue is vigorously debated in the literature. On the one hand, the majority of researchers detect mutations in indicated genes in 10% of patients with family OC or BC [12]. According to [13], the analysis of genetic alterations in the genes *BRCA1* and *BRCA2* in 82 families with family OC in Japan revealed 45 families with carriers of germinal mutations in the genes *BRCA1* and *BRCA2*. Large proportion of the mutations was seen in patients with family serous OC, it depended on tumor process spread, but did not depend on patients' age.

Meta-analysis of publications about the role of mutations in the genes *BRCA1/2* in survival and duration of relapse-free period demonstrated that carriers of mutations in these genes have better clinical characteristics than non-carriers, although in patients with BC carriers of mutations in *BRCA1* gene had worse survival rates [7]. Heterogeneity of opinions regarding the role of mutations in the genes *BRCA1* and *BRCA2* is explained by novel data which suggest that in predisposition to OC and BC development, besides indicated mutations, the mutations in other genes (*CHEK2*, *ATM*, *PALB2*) are involved that functionally interact with genes-suppressors [14–15].

It is evident that just examination of mutations in the genes *BRCA1* and *BRCA2* and their relation with other genes mutations will give the possibility to substantiate the meaning of genetic alterations in two recently specified categories of OC – type I and type II, each of them is characterizes with specific clinical-pathological features [16, 17]. Meanwhile, the role of family anamnesis of OC patients remains important and essential for diagnostic and preventive medicine. The number of papers declare that family cancer history has significant value for determination of association of malignant and benign tumors as part of different syndromes or in a form of hereditary cancer variants, therefore clinical-genealogical analysis of family trees, according to some authors' opinion, should become an integral part of gynecological and oncogynecological practice [18–20].

From our point of view both clinical-genealogical examination and determination of hereditary/non-hereditary variant of OC and other hormone-dependent tumors, and genetic testing of the mutations in the genes *BRCA1*, *BRCA2* extends individual tumors' characteristic, regarding their pathogenesis, and role of germinal genetic alterations as causal factor of malignant transformation. In addition, it provides with clear idea of the possibility of assessment of predictive neoplasia development in proband's family [21, 22]. The latter in an important step in cancer prevention through creation of genetic risk groups, in particular, for the development of OC and hormone-dependent forms of oncologic pathology. Integration of family cancer history and molecular biology of tumors will allow for more precise understanding of individual tumor process, heterogeneity of genetic alterations that is necessary for the development of both individual preventive measures, and treatment and monitoring of such patients and their families members.

## CONCLUSIONS

1. The results of complex clinical, clinical-genealogical and molecular-genetic examination indicate that in families of 46.2% of probands (OC patients) malignant tumors, mainly of female reproductive system organs (OC, BC, UC), gastro-intestinal tract (CC, GC) and others are found, that corresponds to Lynch syndrome type II (family cancer syndrome).

2. Most frequent tumors, registered in relatives, were the tumors of female reproductive system organs (51.7%) among them OC accounted for 27.5%, BC – for 16.1%, UC – for 8.1%, and tumors of gastro-intestinal tract – for 20.2%. According to family trees data cancer was more common in proband's mothers (35.5%), grandmothers (29.9%), and aunts (11.6%), and also male relatives (19.8%).

3. Serous OC prevailed in probands. Weak association between number of patients with low and high grade malignancy was seen (Yule's coefficient of association was 0.285).

4. Molecular-genetic study of genomic DNA of peripheral blood determined mutation *5382insC* in the gene *BRCA1* in 9 patients with serous OC, each from them had family cancer syndrome. Mutation *6174delT* in the gene *BRCA2* in this clinical material was not detected.

5. Family cancer history that is determined by clinical-genealogical analysis of the family is an important component in diagnostics of hereditary/non-hereditary variants of OC and creation of genetic risk groups for cancer development in the family with family cancer syndrome. Germinal mutation *5382insC* in the gene *BRCA1* is a predictive factor of neoplasia development in proband's progeny and suggests the phenomenon of genetic predisposition to cancer development in the family. Clinical-genealogical examination can be assessed as an integral part of diagnostic and preventive work of gynecologists, oncogynecologists and oncogenetics.

**Частота и характеристика семейного ракового синдрома у больных раком яичника**  
**О.В. Палийчук**

**Цель исследования:** оценить результаты клинического, клинико-генеалогического и молекулярно-генетического обследования больных раком яичника (РЯ) и обосновать их значение как необходимого этапа для формирования групп генетического риска развития неоплазий в семье.  
**Материалы и методы.** В статье представлены результаты комплексного клинического, клинико-генеалогического и молекулярно-генетического исследования 158 больных РЯ I–IV стадии. Установлено, что в семьях пробандов (больные РЯ) наблюдаются злокачественные опухоли преимущественно органов женской репродуктивной системы, пищеварительного тракта и другие, что обусловлено синдромом Линча II типа (семейный раковый синдром).

**Результаты.** Среди опухолей органов женской репродуктивной системы частота РЯ составляла 27,5%, частота рака грудной железы – 16,1%, рака тела матки – 8,1%, опухоли пищеварительного тракта – 20,2%. По данным родословных раком чаще болели матери (35,5%), бабушки (29,9%), тети (11,6%) пробандов и родственники мужского пола (19,8%). Молекулярно-генетическое исследование геномной ДНК периферической крови выявило мутации 5382insC в гене BRCA1 у 9 больных серьезным РЯ, из которых у 5 был семейный раковый синдром. Мутация 6174delT в гене BRCA2 на данном клиническом материале не выявлена. Герминальные мутации в указанных генах-супрессорах являются предиктивными факторами возникновения неоплазии в семье и у потомков пробанда и свидетельствуют о феномене наследственной предрасположенности к развитию рака в семье.

**Заключение.** Семейная история рака, которая определяется путем клинико-генеалогического анализа заболеваемости членов семьи, является важным компонентом в диагностике наследственных / не наследственных вариантов РЯ и в создании групп генетического риска развития рака в семье с семейным раковым синдромом. Герминальная мутация 5382insC в гене BRCA1 является предиктивным фактором появления неоплазии у потомков пробанда и свидетельствует о феномене наследственной предрасположенности к развитию рака в семье. Клинико-генеалогические исследования можно рассматривать как интегральную часть диагностической и профилактической работы гинекологов, онкогинекологов и онкогенетиков.

**Ключевые слова:** рак яичника, семейный раковый синдром, мутации в генах BRCA1 и BRCA2.

**Частота та характеристика сімейного ракового синдрому у хворих на рак яєчника**  
**О.В. Палийчук**

**Мета дослідження:** оцінити результати клінічного, клініко-генеалогічного та молекулярно-генетичного обстеження хворих на рак яєчника (РЯ) та обґрунтувати їхнє значення як необхідного етапу для формування груп генетичного ризику щодо розвитку неоплазій у родині.

**Матеріали та методи.** У статті представлені результати комплексного клінічного, клініко-генеалогічного та молекулярно-генетичного дослідження у 158 хворих на РЯ I–IV стадії. Установлено, що у родинах пробандів (хворі на РЯ) спостерігаються злоякісні пухлини переважно органів жіночої репродуктивної системи, травного тракту та інші, що відповідає синдрому Линча II типу (сімейний раковий синдром).

**Результати.** Серед пухлин органів жіночої репродуктивної системи частота РЯ становила 27,5%, частота раку грудної залози – 16,1%, раку тіла матки – 8,1%, пухлин травного тракту – 20,2%. За даними родоводів на рак частіше хворіли матері (35,5%), баби (29,9%), тітки (11,6%) пробандів та родичі чоловічої статі (19,8%). Молекулярно-генетичне дослідження геномної ДНК периферійної крові виявило мутацію 5382insC у гені BRCA1 у 9 хворих на серйозний РЯ, з яких у 5 був сімейний раковий синдром. Мутація 6174delT у гені BRCA2 на даному клінічному матеріалі не виявлена. Гермінальні мутації у зазначених генах-супрессорах є предиктивними факторами появи неоплазії у родині і нащадків пробанда і свідчать про феномен спадкової схильності до розвитку раку у родині.

**Висновок.** Сімейна історія раку, яка визначається шляхом клініко-генеалогічного аналізу родини, є важливим компонентом у діагностиці спадкових/не спадкових варіантів РЯ і створенні груп генетичного ризику щодо розвитку раку у родині з сімейним раковим синдромом. Гермінальна мутація 5382insC у гені BRCA1 є предиктивним фактором появи неоплазії у нащадків пробанда і свідчить про феномен спадкової схильності до розвитку раку у родині. Клініко-генеалогічні дослідження можна розцінювати як інтегральну частину діагностичної і профілактичної роботи гінекологів, онкогінекологів та онкогенетиків.

**Ключові слова:** рак яєчника, сімейний раковий синдром, мутації у генах BRCA1 і BRCA2.

**Сведения об авторе**

**Палийчук Ольга Владимировна** – КЗ «Черкасский областной онкологический диспансер» ЧОР, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. П.Е. Кавецкого НАН Украины, 03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45

**REFERENCES**

1. Воробйова Л.І., Турчак О.В., Свінцицький В.С. та інші. Проблема рецидивів гінекологічного раку // Здоров'я жінчини. – 2009. – № 7 (43, ч. 2). – С. 72–75.
2. Свінцицький В.С. Результати первинних циторедуктивних операцій у хворих на злоякісні пухлини яєчника // Онкологія. – 2007. – № 9 (3). – С. 222–228.
3. Свінцицький В.С. Задавнені форми злоякісних пухлин яєчника: підвищення резектабельності пухлин методом ретроперитонеальної пангістеректомії та тазової перитонектомії (дугласектомії) // Онкологія. – 2010. – № 12 (2). – С. 38–40.
4. Свінцицький В.С. Комплексне лікування хворих на злоякісні пухлини яєчника: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2010. – 40 с.
5. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // J. Clin. Oncol. – 2010. – V. 25 (11). – P. 1329–1333.
6. Couch F.J., Gaudet M.M., Antoniou A.C., et al. Common variants at the 19p13.1 and ZNF365 loci are associated with ER subtypes of breast cancer and ovarian cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2010. – V. 21 (4). – P. 645–57.
7. Zhong Q., Peng H.L., Zhao X., et al. Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis // Clin. Cancer Res. – 2015. – V. 21 (1). – P. 211–20.
8. Sowter H.M., Ashworth A. BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes // Carcinogenesis. – 2010. – V. 26 (10). – P. 1651–1656.
9. Jelovac D., Armstrong D.K. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2011. – V. 63 (3). – P. 183–203.
10. Weissman S.M., Burt R., Church J. et al. Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: National society of genetic counselors and the collaborative group of the Americas on inherited colorectal cancer joint practice guideline // J. Genet. Couns. – 2012. – V. 21 (4). – P. 484–93.
11. Russo A., Calò V., Bruno L. et al. Hereditary ovarian cancer. Critical Reviews in Oncology // Hematology. – 2010. – V. 69 (1). – P. 28–44.
12. Kluska A., Balabas A., Paziowska A., et al. New recurrent BRCA1/2 mutations in Polish patients with familial breast/ovarian cancer detected by next generation sequencing // BMC Med. Genomics. – 2015. – V. 8 (19): doi: 10.1186/s12920-015-0092-2.
13. Sekine M., Nagata H., Tsuji S. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 and clinicopathologic analysis of ovarian cancer in 82 ovarian cancer families: two common founder mutations of BRCA1 in Japanese population // Clin. Cancer Res. – 2001. – V. 7 (10). – P. 3144–3150.
14. Tung N., Battelli C., Allen B., et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel // Cancer. – 2015. – V. 121 (1). – P. 25–33.
15. Howarth D.R., Lum S.S., Esquivel P., et al. Initial Results of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer and Lynch Syndrome // Am. Surg. – 2015. – V. 81 (10). – P. 941–4.
16. Shih I.-M., Kurman R.J. Ovarian Tumorigenesis. A Proposed Model Based on Morphological and Molecular Genetic Analysis // Amer. J. Pathol. – 2005. – V. 164 (5). – P. 1511–1518.
17. Lim D., Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma // Pathology. – 2003. – V. 45 (3). – P. 229–42.
18. Trivers K.F., Baldwin L.M., Miller J.W., et al. Reported referral for genetic counseling of BRCA1/2 testing among United States physicians: a vignette-based study // Cancer. – 2011. – V. 117. – P. 5334–43.
19. Wood M.E., Kadlubeck P., Pham T.H., et al. Quality of cancer family history and referral for genetic counseling and testing among oncology practices: a pilot test of quality measures as part of the American society of clinical oncology quality oncology practice initiative // J. Clin. Oncol. – 2014. – V. 32 (8). – P. 824–829.
20. Wood M.E., Flinn B.S., Snockdale S. Primary care physician management, referral, and relations with specialists concerning patients at risk for cancer due to family history // Public health genomics. – 2013. – V. 16. – P. 75–82.
21. Lu K.H., Wood M.E., Daniels M., et al. American Society of Clinical Oncology expert statement: Collection and use of a cancer family history for oncology providers // J. Clin. Oncol. – 2014. – V. 32. – P. 833–840.
22. Stadler Z.K., Schrader K.A., Vijai J., et al. Cancer genomics and inherited risk // J. Clin. Oncol. – 2014. – V. 32. – P. 687–698.

Статья поступила в редакцию 22.02.2016

# Роль комбинации системного и местного лечения при трихомониазе

**В. В. Панкратов**

Сургутский государственный университет

«Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии»; 2003; том 2; № 2; с. 85–88.

Трихомониаз является одним из широко распространенных заболеваний мочеполового тракта. По данным ВОЗ, около 10% населения поражено трихомонадной инфекцией. Трихомонадная инфекция часто сочетается с бактериальной или вирусной, что требует комплексного обследования и лечения больных. Сочетание трихомониаза с бактериальным вагинозом достигает 32%, с генитальным кандидозом – 17%. По нашим данным, трихомонадный вагинит в виде моноинфекции встречается у 12–28% женщин.

Инфекционным агентом при трихомониазе является *Trichomonas vaginalis* – одноклеточное жгутиковое простейшее, относящееся к высшим процистам Protozoa, классу жгутиковых Flagella, семейству Trichomonadidae, роду Trichomonas. Человек является носителем трех видов трихомонад: *Trichomonas tenax* (содержимое полости рта), *Trichomonas hominis* (комменсал толстого кишечника), *Trichomonas vaginalis*.

Ведущим звеном патогенеза трихомониаза является прикрепление *T. vaginalis* к клетке вагинального эпителия. При этом происходит амебовидная трансформация трихомонады, образование псевдоподий ее цитоплазматической мембраны, выработка белков-адгезинов и лиганд-рецепторное взаимодействие с клеткой хозяина.

Передача возбудителя происходит при половых контактах. Крайне редко заражение трихомониазом осуществляется контактно-бытовым путем. После прикрепления к вагинальным эпителиоцитам *T. vaginalis* потенцирует слущивание эпителия, разрывает его и проникает в межклеточные пространства, что способствует инвазии бактериальной флоры. Это объясняет преобладание смешанных инфекционных поражений при урогенитальном трихомониазе.

В последнее время некоторые штаммы урогенитальных трихомонад начали проявлять в 10 раз меньшую чувствительность к препаратам метронидазола. Стали появляться сообщения о неэффективности лечения трихомониаза из-за резистентности трихомонад к обычным лечебным дозам метронидазола. При торпидном и хроническом процессе из-за нарушения васкуляризации с последующим развитием рубцовой ткани нарушается морфологическая структура слизистой оболочки влагалища, и протистоцидные препараты проникают в очаги поражения в меньшей концентрации, которая недостаточна для подавления возбудителя. При таких формах терапевтическое воздействие должно быть направлено не только на уничтожение трихомонад, но и на нормализацию влагалищного содержимого и восстановление его функционального состояния.



Рис. 1. Эффективность различных методов диагностики трихомониаза

Под нашим наблюдением находились 46 женщин с острым трихомониазом. В клинической картине последнего преобладали цервицит, кольпит и уретрит, которые проявлялись обильными желто-зеленого цвета пенящимися белями, зудом, дизурическими расстройствами, диспареунией, гиперемией слизистой оболочки вульвы, влагалища и шейки матки, повышением pH выделений более 5,0.

Смешанная трихомонадная инфекция приводит к нарушениям микроценоза влагалища и к необходимости выявления других инфекций, передающихся половым путем. Выявление *T. vaginalis* проводили с использованием микроскопического, культурального и генотипического методов исследования.

Материалом для исследования служили: отделяемое канала шейки матки, влагалища, моча.

Первичную диагностику трихомониаза проводили на основании данных микроскопии нативного и окрашенного по Граму мазка. Причем микроскопию нативного мазка осуществляли сразу после взятия материала. Сочетание микроскопии нативного и окрашенного мазков было эффективным в диагностике трихомониаза в 87% наблюдений.

Традиционным методом диагностики трихомониаза является культивирование в бульонной культуре в среде Джонсона–Трассея. Эффективность культурального метода диагностики составила 98%.

Определение специфических участков генома *T. vaginalis* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) стали применять в конце 90-х годов XX века. Анализ участков ДНК влагалищной трихомонады позволил добиться 97% чувствительности и 98% специфичности (рис. 1).

Учитывая многоочаговость поражения урогенитальным трихомониазом предпочтение следует отдавать системному назначению антипротозойных средств с обязательным использованием местной терапии.

Для лечения урогенитального трихомониаза широко используют препараты группы нитроимидазолов. При отсутствии микст-инфекции назначение препаратов с выраженной анаэробной активностью (тиннидазол и орнидазол), приводит к подавлению лактобациллярной флоры и способствует повреждению микроценоза влагалища. То же относится к препаратам с трихомонацидным действием для местного применения, так как они содержат метронидазол или тернидазол. Кроме того, местное лечение урогенитального трихомониаза в виде монотерапии достигает клинического и микробиологического эффекта всего в 40–73%.

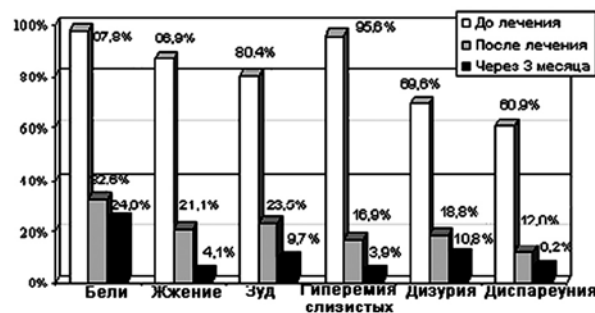
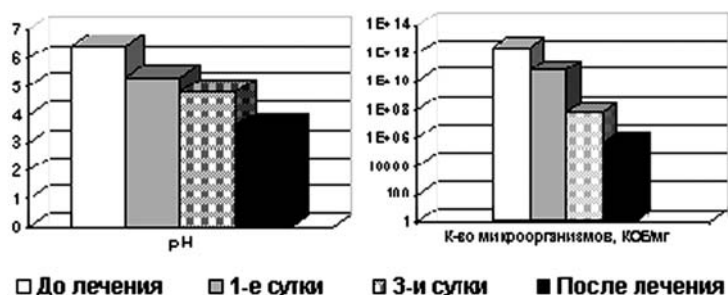


Рис. 2. Динамика клинических и субъективных симптомов на фоне комбинированной терапии

## ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП



**Рис. 3. Динамика уровня pH и количества микроорганизмов в составе вагинального отделяемого на фоне лечения Атриканом и Полижинаксом**

В связи с этим использование тенонитрозола (Атрикан) – антипротозойного препарата с высокой избирательностью воздействия на урогенитальные трихомонады является оправданным выбором патогенетической терапии. Атрикан-250 назначали по 0,25 г (1 капсула) 2 раза в день в течение 4 дней.

Следует отметить, что практически все нитроимидазолы ингибируют алкогольдегидрогеназу. Поэтому пациенток перед началом лечения предупреждали, что прием алкоголя может привести к развитию тяжелых побочных реакций и снизить эффективность терапии.

Однако у всех больных, находившихся под нашим наблюдением, на фоне трихомонадной инфекции выявлялась высокая бактериальная обсемененность влагалища и качественные изменения состава микрофлоры нижних половых органов. Для коррекции состава вагинального биотопа был использован комбинированный препарат Полижинакс. Полижинакс является препаратом, представленным в форме капсул вагинальных, включающих: два антибиотика: неомицин и полимиксин В. Неомицин, являясь аминогликозидом широкого спектра действия, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных кокков, грамположительных бацилл, таких, как коринебактерии, стафилококки, энтерококки. А также грамотрицательных бацилл, таких, как *E. coli*, *Enterobacteriaerogenes*, *Haemophilusinfluencae*, *Klebsiellapneumoniae*, *Proteusvulgaris*. Полимиксин В – антибиотик полипептидной группы является активным в основном в отношении грамотрицательных бактерий, таких, как *Pseudomonasaeruginosa*, исключая род *Proteus* и *Neisseria*.

Нистатин – противогрибковый препарат, обладающий *in vitro* и *in vivo* фунгицидным и фунгистатическим действием, является активным по отношению к дрожжеподобным грибам *Candida*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptocoques*.

Учитывая спектр действия препарата, Полижинакс эффективен для лечения вагинального кандидоза и неспецифических бактериальных вагинитов. Полижинакс рекомендовали применять дважды в сутки по 1 вагинальному шарик в течение 6 дней одновременно с приемом Атрикана.

Контроль за результатами исследования проводили на основании клинических данных, субъективной оценки излеченности больными, бактериоскопического исследования, культуральной идентификации микроорганизмов вагинального биотопа и проведения ПЦР к фрагментам ДНК *T.vaginalis* через 3 мес после проведенного лечения.

При контрольном гинекологическом обследовании и сборе жалоб на фоне комбинированной терапии Атриканом и Полижинаксом отмечено клиническое улучшение и положительная динамика лабораторных показателей (рис. 2).

Следует отметить, что большинство пациенток (31 – 84,8%) отмечали быстрое купирование белей и зуда на фоне проводимого лечения. При контрольном обследовании различия между субъективной оценкой и клиническими данными не превышали 14,3%.

При исследовании pH и общей бактериальной обсемененности влагалищной среды отмечено стойкое прогрессивное снижение этих показателей на фоне проводимой терапии (рис. 3).

Использование в составе терапии Атрикана позволило добиться эрадикации *T. vaginalis* у 95,6% больных. У двух больных тенонитрозол оказался неэффективным. Им был назначен орнидазол по 1000 мг в течение 5 дней в сочетании с нитроксилином, что привело к излечению трихомониаза.

На фоне лечения комбинацией Атрикана и Полижинакса зарегистрированы 5 случаев развития генитального кандидоза (10,9%). По данным литературы, частота развития кандидоза влагалища на фоне антибактериальной/антипротозойной терапии достигает 45%.

Изменения микроценоза влагалища, регистрировавшиеся при первичном обследовании, постепенно регрессировали у всех больных. У подавляющего большинства женщин (69,6%) бактериальный состав вагинального отделяемого приближался к норме уже через 1–2 дня после окончания использования Полижинакса.

При контрольном обследовании через 3 мес ни у одной больной не был выявлен трихомониаз. Нарушения микроценоза влагалища отмечены у 41,3% женщин.

Это говорит о стойкости нарушений микроценоза влагалища и предрасполагающих механизмов их развития. Адекватная коррекция микроценоза половых органов у женщин, перенесших трихомониаз, по-видимому, должна включать применение препаратов пробиотиков, неспецифическую терапию.

Определение этиологической роли сопутствующих *T. vaginalis* возбудителей представляет значительные трудности. Это связано с полимикробным составом патологических бактериальных ассоциаций и невозможностью выделить ведущего патогена в ассоциации. При трихомониазе невозможно сопоставление первичного обследования с результатами динамического лабораторного наблюдения, так как это требует значительного времени. Поэтому выбор терапии трихомониаза должен осуществляться не только на основании выделения трихомонад из половых путей женщины, но и с учетом бактериальных возбудителей, часто сопутствующих трихомонадам. Известно, что на фоне любой антибактериальной, антипротозойной терапии резко изменяется состав микрофлоры влагалища с увеличением количества дрожжевых грибов.

Полижинакс обладает широким спектром антибактериальной и антимикотической активности, что позволяет использовать его при различных нарушениях микроценоза влагалища.

Атрикан – высокоэффективный трихомонацидный препарат может использоваться в виде монотерапии при неосложненном трихомониазе (моноинфекции).

Применение Атрикана в сочетании с Полижинаксом позволяет не только провести эффективное трихомонацидное лечение, но и подавить рост патогенной бактериальной флоры и препятствовать развитию генитального кандидоза.

*Список литературы находится в редакции.*



# Терапевтическая эффективность суппозиториев Протефлазид® при смешанной урогенитальной вирусно-бактериальной инфекции

В.А. Бенюк<sup>1</sup>, А.И. Гриневич<sup>2</sup>, И.А. Усевич<sup>1</sup>, И.С. Сикачова<sup>1</sup>, М.В. Шепетько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

<sup>2</sup>ООО «Научно-производственная компания «Экофарм», г. Киев

В статье представлены материалы II фазы клинического исследования сравнительной оценки эффективности и переносимости препарата Протефлазид® суппозитории и препарата Протефлазид® капли у пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией. Показана высокая терапевтическая эффективность суппозиториев Протефлазид®, сопоставимая с таковой у препарата Протефлазид® капли (в виде вагинальных тампонов). На основании представленных данных был сделан вывод, что препарат Протефлазид® суппозитории можно рекомендовать для внедрения в практику здравоохранения как эффективное и безопасное средство для лечения пациенток с указанной патологией.

**Ключевые слова:** Протефлазид® суппозитории, Протефлазид® капли, урогенитальная вирусно-бактериальная инфекция, вирус простого герпеса, хламидиоз.

По оценкам экспертов ВОЗ, ежегодно в развитых странах регистрируют 20 млн новых случаев инфицирования вирусом герпеса [1, 5]. Хламидиоз – также одно из наиболее преобладающих заболеваний, передающихся половым путем. Относительно заболеваемости по Украине сводных статистических данных нет, но по США регистрируется свыше 4 млн новых случаев инфицирования в год [2]. Наличие хламидийной инфекции повышает риск заражения ВИЧ-инфекцией и другими заболеваниями, передающимися половым путем (Siewert K. и соавторы, 2005; Workowski K.A., Berman S.M., 2006).

В этой связи особую актуальность приобретает вопрос создания новых и совершенствования имеющихся методов патогенетической терапии в лечении смешанных вирусно-бактериальных инфекций урогенитального тракта. Встречаются сообщения о возникновении резистентных форм герпетической инфекции и персистирующей хламидийной инфекции [3, 7]. Поэтому рациональная этиотропная и иммунореабилитационная терапия с воздействием на местный иммунитет слизистых оболочек являются необходимыми этапами, позволяющими надежно предотвратить хронизацию заболевания и персистенцию инфекции. Одним из таких новых отечественных препаратов, получивших в последние годы широкий спрос у специалистов и населения, стал препарат Протефлазид®.

Выбор лекарственной формы в виде суппозиториев не случаен, так как это позволяет успешно применять Протефлазид® по месту развития инфекционного процесса при терапии пациентов разного возраста и функционального состояния.

Выбор препарата для лечения был обусловлен следующими характеристиками препарата Протефлазид®. Действующее вещество препарата (флавоноиды) ингибирует синтез ДНК- и РНК-вирусов в инфицированных клетках благодаря угнетению активности вирусоспецифических ферментов РНК-, ДНК-полимераз, тимидинкиназы и об-

ратной транскриптазы; обладает иммунотропными свойствами. Установлено, что действующее вещество способствует активации синтеза эндогенных альфа- и гамма-интерферонов до физиологически активного уровня (без возникновения явления рефрактерности), что повышает неспецифическую резистентность к вирусной и бактериальной инфекциям. В клинических исследованиях доказано, что препарат Протефлазид® суппозитории восстанавливает защитную функцию слизистой оболочки влагалища и шейки матки благодаря нормализации факторов местного иммунитета (sIgA, лизоцим и C<sub>3</sub>-компонент комплемента). При генитальном герпесе препарат предотвращает возникновение новых элементов сыпи, снижает вероятность диссеминации и висцеральных осложнений, ускоряет заживление повреждений. При вагинозах, вагинитах и воспалительных заболеваниях шейки матки способствует восстановлению местного иммунитета и более быстрой и эффективной элиминации возбудителя. Протефлазид® обладает антиоксидантной активностью, ингибирует течение свободнорадикальных процессов, тем самым предотвращает накопление продуктов перекисного окисления липидов, усиливая антиоксидантный статус клеток. Препарат является модулятором апоптоза, усиливая действие апоптозиндуцирующих факторов, а именно: активируя каспазу 9, способствует более быстрой элиминации пораженных вирусом клеток и первичной профилактике возникновения хронических заболеваний на фоне латентных вирусных инфекций.

Препарат Протефлазид® суппозитории прошел апробацию в ходе исследований переносимости (I-фаза). Кроме того, безопасность и эффективность применения действующих веществ препарата доказана в ходе широкого клинического применения препарата Протефлазид® капли с 2001 года.

Выбор препарата базисной терапии проведен на основании Приказа МЗ Украины № 312 от 08.05.2009 г., а также № 286 от 07.06.2004 г., регламентирующих оказание помощи при дерматовенерологической патологии. Согласно данным приказов, лечебная программа, применяемая при хламидийной инфекции, включает в себя прием препарата азитромицин в стандартных дозировках. Рекомендации касательно дополнения этиотропной терапии иммунокорректирующими препаратами при лечении герпесвирусной патологии и хламидиоза имеются в программах лечения, применяемых коллегам за рубежом [4, 8].

**Цель исследования:** оценка эффективности комбинации препарата Протефлазид® суппозитории (ООО «Фармекс Групп», Украина) с препаратом Азимед – таблетки, покрытые оболочкой, по 500 мг (корпорация «Артериум», Украина) в сравнении с комбинацией препарата Протефлазид® капли (ПАО «Фитофарм», Украина) с препаратом Азимед – таблетки, покрытые оболочкой по 500 мг (корпорация «Артериум», Украина) у пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией.

Распределение испытуемых по показателям гинекологического анамнеза

Показатель	Основная группа, n=35		Контрольная группа, n=35		Значимость различий*
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Роды	10	28,6	14	40,0	0,4500
Аборты	15	42,9	12	34,3	0,6234
Невынашивание беременности	9	25,7	7	20,0	0,7759
Нарушение менструального цикла	2	5,7	1	2,9	1,000

Примечание. \* – Оценка выполнена при помощи критерия хи-квадрат с поправкой на непрерывность Йетса в комбинации с точным критерием Фишера.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Задачи исследования:

- изучить терапевтическую эффективность исследуемого препарата Протефлазид® суппозитории (ООО «Фармекс Групп», Украина) у пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией;

- изучить терапевтическую эффективность исследуемого препарата Протефлазид® капли (производства ПАО «Фитофарм», Украина) у пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией;

- сравнить результаты лечения в основной и контрольной группах с целью оценки эффективности лечения.

В исследовании приняли участие 70 женщин в возрасте от 18 до 51 года, которые были разделены, согласно схеме рандомизации, на две группы – основную и контрольную в соотношении 1:1. Пациентки обеих групп в качестве базисной терапии получали препарат Азимед – таблетки покрытые оболочкой по 500 мг (корпорация «Артериум», Украина). Препарат принимали *per os* по схеме: 1-й день лечения – 1,0 г, 2–5-й день лечения – по 0,5 г в день.

Дополнительно пациенткам I (основной) группы был назначен исследуемый препарат Протефлазид® суппозитории (ООО «Фармекс Групп», Украина) на протяжении 14 дней на фоне базисной терапии.

Пациенткам II (контрольной) группы назначали референтный препарат Протефлазид® капли (ПАО «Фитофарм», Украина) в виде вагинальных тампонов с раствором препарата. Для приготовления раствора 3,0 мл (72–75 капель) препарата развели в 20 мл физиологического раствора хлорида натрия. Время экспозиции вагинальных тампонов – 30–40 мин, проводить процедуры следовало 2 раза в день на протяжении 14 суток.

Контроль показателей производили до начала исследования, по окончании курса терапии и через 4 нед после окончания лечения. Заключение об эффективности формировали на основании оценки результатов исследования мазков-

соскобов из эпителия слизистой оболочки влагалища/шейки матки методом ПЦР на наличие хламидийной ДНК и ДНК ВПГ-1, ВПГ-2 к моменту завершения курса лечения и периода наблюдения. Препарат считали эффективным при отсутствии ДНК *Chlamydia trachomatis* в материале, взятом из очага поражения, при двукратном лабораторном контроле методом ПЦР, а также при снижении уровня ДНК ВПГ на один порядок и более.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе скрининга оценивали данные гинекологического анамнеза и соответствие пациентов критериям включения в исследование. Распределение пациенток по показателям гинекологического анамнеза представлено в табл. 1.

В гинекологическом анамнезе преобладали аборты, невынашивание беременности, нарушения менструального цикла. Статистически значимых различий среди обследованных групп не выявлено.

Включенные в исследование 70 женщин в течение 10 дней получили курс терапии. По окончании курса лечения и через 4 нед после завершения курса лечения повторно производили выявление хламидийной ДНК и ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой оболочки влагалища/шейки матки, а также определение маркеров ВПГ (IgG, IgM).

Оценка доли испытуемых в каждой из групп, у которых при двукратном лабораторном контроле определяли ДНК *Chlamydia trachomatis* в мазках-соскобах из эпителия слизистой оболочки влагалища/шейки матки, представлена на рис. 1.

ДНК хламидий на скрининге выявляли у 100% пациенток каждой из групп, что являлось критерием отбора для участия в исследовании. По окончании 14-дневного курса лечения хламидийная ДНК не определялась ни в одном из случаев в каждой из групп.

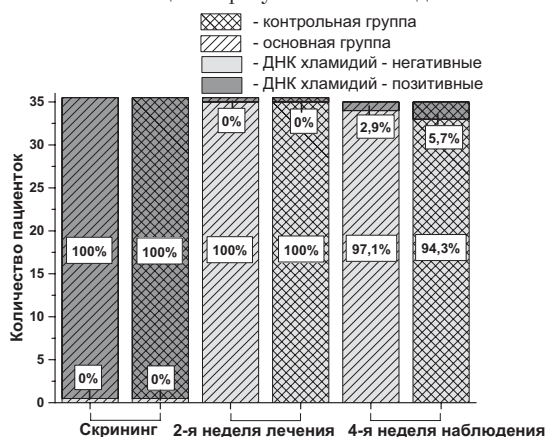


Рис. 1. Выявляемость ДНК хламидий в динамике

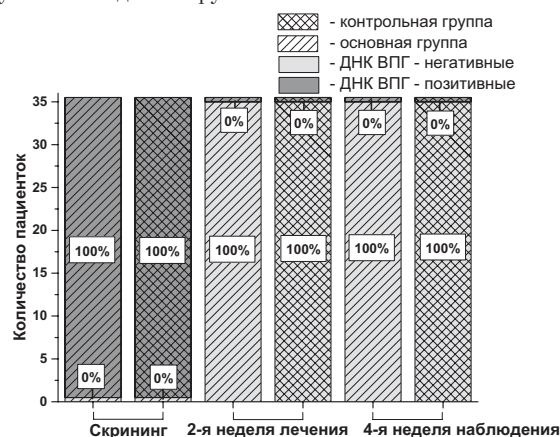


Рис. 2. Выявляемость ДНК ВПГ в динамике

## ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

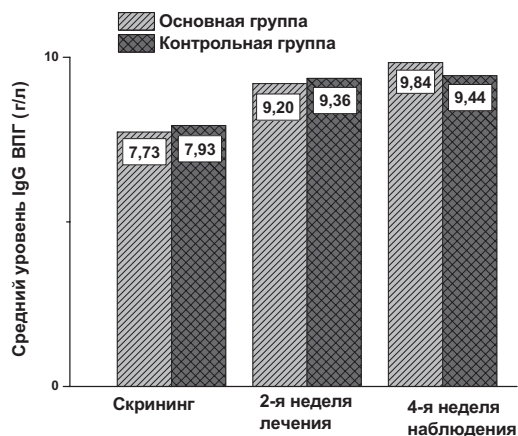


Рис. 3. Динамика показателя «IgG», г/л

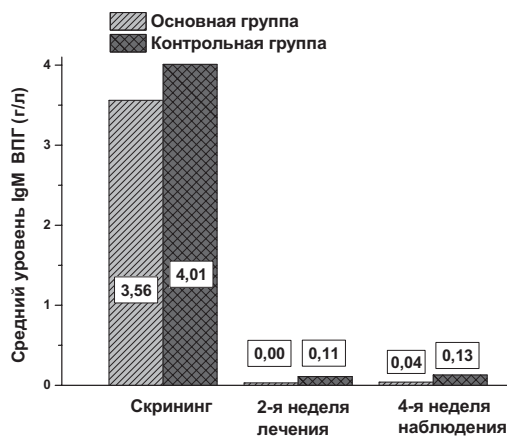


Рис. 4. Динамика показателя «IgM», г/л



Рис. 5. Динамика показателя «Секреторный IgA», мкг/л

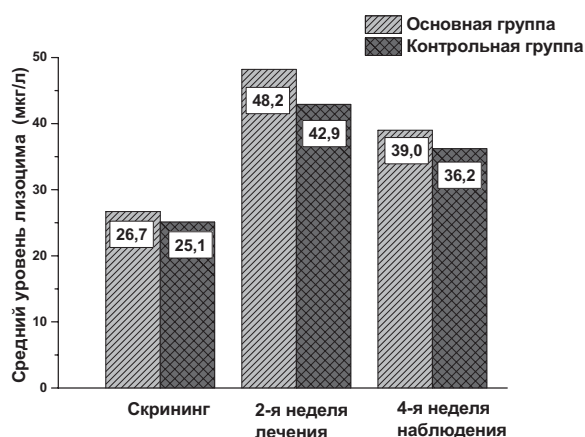


Рис. 6. Динамика показателя «Лизоцим», мкг/л

У всех обследованных женщин обеих групп до лечения в мазках-соскобах из эпителия шейки матки выявлены ДНК ВПГ (что также соответствует критериям отбора).

К моменту окончания курса лечения, а также по окончании 4-недельного периода наблюдения, не было выявлено ДНК ВПГ ни в одном из случаев (рис. 2).

По приведенным данным сделано заключение о значимом снижении уровня ДНК маркеров *Chlamydia trachomatis* и ВПГ в обеих группах.

Данные оценки IgG, IgM ВПГ в динамике в группах приведены на рис. 3 и рис. 4.

Приведенные данные позволяют отметить значимое снижение уровня серологических маркеров IgM ВПГ и повышение уровня IgG ВПГ в обеих группах.

По окончании курса лечения и через 4 нед после завершения курса лечения повторно выполняли определение показателей местного иммунитета (секреторный IgA, лизоцим, C<sub>3</sub>-компонент комплемента). Данные оценки показателей местного иммунитета в динамике приведены на рис. 5–7.

В обеих группах наблюдается значительное повышение уровня секреторного IgA и уровня лизоцима на 2-й и 4-й неделе по сравнению с состоянием на скрининге. Уровень C<sub>3</sub>-компонента комплемента значимо увеличился к окончанию курса лечения в основной группе и вернулся к исходному уровню к окончанию наблюдения. В контрольной группе значимых изменений уровня C<sub>3</sub>-компонента комплемента не было.

Заключение об эффективности препарата Протефлазид® суппозитории по сравнению с препаратом Протефлазид® капли в виде вагинальных тампонов с раствором препарата у

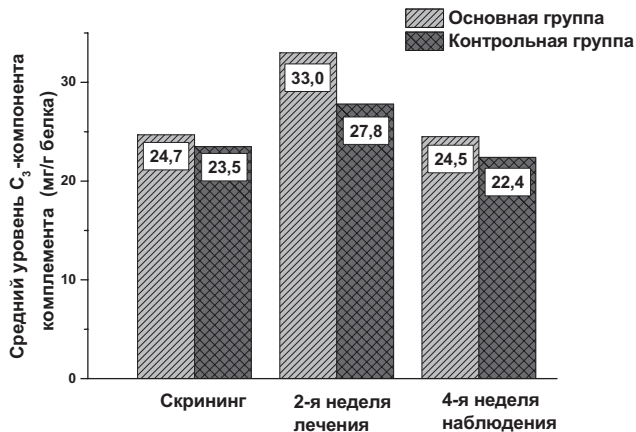


Рис. 7. Динамика показателя «C<sub>3</sub>-компонент комплемента», мкг/г белка

пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией сделано в соответствии с подходом, основанным на доверительных интервалах. Результаты вычислений приведены в табл. 2.

На основании представленных данных лечение было признано эффективным у 34 (97,1%) пациенток основной группы и у 33 (94,3%) пациенток контрольной группы.

На протяжении исследования не было зарегистрировано серьезных побочных реакций или явлений. Не отмечалось ни одного случая, когда из-за нежелательного явления пациентка досрочно прекратила участие в исследовании.

Таблица 2

**Границы 95% доверительного интервала для разности долей положительных результатов**

Статистический показатель	Значение
Вероятность ошибки первого рода, $\alpha$	0,025
Процентная точка стандартного нормального распределения, $\alpha$	1,96
Зона эффективности, $\delta$ (%)	-20%
Доля положительных исходов для основной группы, %	97,1
Размер основной группы	35
Доля положительных исходов для контрольной группы, %	94,3
Размер контрольной группы	35
Разность долей, %	2,8
Стандартная ошибка разности	5,523
<b>Нижняя граница 95% ДИ</b>	<b>-16,53</b>
<b>Верхняя граница 95% ДИ</b>	<b>5,13</b>

Сравниваемые препараты не оказали отрицательного влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений и температуру тела: по завершении клинического исследования у больных обеих групп не отмечено негативных изменений этих показателей сравнительно с исходным уровнем до лечения. Лабораторные показатели также не претерпели негативных изменений ни в одном из случаев. Не было отмечено ни одного случая обострения имеющихся хронических заболеваний, не было зафиксировано анафилактических реакций, реакций замедленного типа либо критических колебаний гемодинамических и основных лабораторных показателей. На основании представленных данных произведена оценка переносимости исследуемых препаратов (табл. 3).

Необходимо заострить внимание на ряде моментов данного исследования. Так, в исследовании ДНК хламидий на скрининге выявлялась у 100% испытуемых каждой из групп, что являлось критерием отбора испытуемых для участия в исследовании. По окончании 14-дневного курса лечения хламидийная ДНК не определялась ни в одном из случаев в каждой из групп. Вновь выявленные хламидийные ДНК при последнем обследовании пациенток после 4-недельного наблюдения (у 1 пациентки основной группы и у 2 – контрольной) может свидетельствовать о повторном их инфицировании.

Наблюдение динамики показателей местного иммунитета в обследованных группах показали положительные изменения показателей секреторного IgA, лизоцима, C<sub>3</sub>-компонента комплемента, что свидетельствует о полученном положительном влиянии проведенного лечения на состояние местного иммунитета. Сходные изменения обнаруживаются в исследованиях других авторов [6]. В то же время в контрольной группе отмеченная динамика была менее выраженной. Этот факт, по-видимому, свидетельствует о бо-

лее выраженном влиянии на состояние местного иммунитета Протефлазида в форме выпуска – свечи по сравнению с капельной формой.

## ВЫВОДЫ

1. Исследуемый препарат Протефлазид® суппозитории высоко эффективен у пациенток с урогенитальной вирусно-бактериальной инфекцией смешанной этиологии (вирусы простого герпеса и хламидиоз). В соответствии с критериями, принятыми в протоколе исследования, эффективность лечения составила 97,1%.

2. На основании полученных в ходе исследования данных сделан вывод, что исследуемый препарат Протефлазид® суппозитории не уступает по эффективности препарату Протефлазид® капли в виде вагинальных тампонов с раствором препарата в условиях местного применения.

3. В обеих группах произошло значимое, по сравнению с исходным, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПГ (выявлено у всех пациентов на этапе скрининга). После завершения 14-дневного курса лечения, а также после завершения 4-недельного периода наблюдения, ДНК ВПГ в мазках-соскобах из эпителия слизистой оболочки влагалища/шейки матки не было выявлено ни в одном из случаев.

4. В обеих группах произошло существенное, по сравнению с исходным, уменьшение частоты выявляемости хламидийной ДНК. По окончании 14-дневного курса лечения хламидийная ДНК не определялась ни в одном из случаев, по окончании 4-недельного периода наблюдения хламидийная ДНК определялась у 1 пациентки основной группы и у 2 – группы контроля.

5. Дополнительное свидетельство эффективности проводимой терапии в обеих группах – достоверное увеличение показателей местного иммунитета. В частности, уровень секреторного IgA и уровень лизоцима повысились уже к 14-му дню лечения, оставаясь достоверно высокими на протяжении всего периода наблюдения (для секреторного IgA: 1641,9 мкг/л – на скрининге; 2154,2 мкг/л – на 14-й день; 2859,3 мкг/л – к окончанию 4-недельного наблюдения, для лизоцима: 26,7 мкг/л – на скрининге; 48,2 мкг/л – на 14-й день; 39,0 мкг/л – к окончанию 4-недельного наблюдения); уровень C<sub>3</sub>-компонента комплемента увеличился в основной группе к 14-му дню лечения и вернулся к исходному уровню к окончанию 4-недельного периода наблюдения (24,7 мкг/г белка – на скрининге; 33,0 мкг/г белка – на 14-й день; 24, кг/г белка – к окончанию 4-недельного наблюдения для C<sub>3</sub>-компонента комплемента).

6. В обеих группах испытуемых произошло уменьшение уровня серологических маркеров IgM ВПГ после завершения 14-дневного курса лечения с 3,56 до 0,00, а после завершения 4-недельного периода наблюдения – 0,11 в основной и с 4,01 до 0,01 и 0,13 соответственно в контрольной группе.

7. На основании представленных данных можно рекомендовать препарат Протефлазид® суппозитории в качестве эффективного и безопасного противовирусного средства для лечения пациенток с урогенитальной смешанной вирусно-бактериальной инфекцией.

Таблица 3

## Результаты оценки переносимости исследуемых препаратов

Переносимость	Основная группа, n =35		Контрольная группа, n =35	
	Частота	Доля, %	Частота	Доля, %
Хорошая	35	100, 0	35	100, 0
Удовлетворительная	0	0	0	0
Неудовлетворительная	0	0	0	0



**Терапевтична ефективність супозиторіїв Протефлазід® при змішаній уrogenитальній вірусно-бактеріальній інфекції**

**В.О. Бенюк, О.Й. Гриневич, І.А. Усевич, І.С. Сікачова, М.В. Шепетько**

У статті наведені матеріали II фази клінічного дослідження порівняльного оцінювання ефективності та переносимості препарату Протефлазід® супозиторії та препарату Протефлазід® краплі у пацієнток з уrogenитальною вірусно-бактеріальною інфекцією. Показана висока терапевтична ефективність супозиторіїв Протефлазід®, порівняна з такою у препарату Протефлазід® краплі (у вигляді вагінальних тампонів). На підставі наведених даних був зроблений висновок, що препарат Протефлазід® супозиторії можна рекомендувати для впровадження у практику охорони здоров'я як ефективний і безпечний засіб для лікування пацієнток із зазначеною патологією.

**Ключові слова:** Протефлазід® супозиторії, Протефлазід® краплі, уrogenитальна вірусно-бактеріальна інфекція, вірус простого герпесу, хламідіоз.

**Therapeutic efficacy of Proteflazid, suppository among the patients with genitourinary viral-bacterial infection**

**V.O. Benyuk, O.I. Grinevich, I.A. Usevich, I.S. Sikachova, M.V. Shepetko**

The article reports of Phase-II clinical trial results for Proteflazid®, suppository, among the patients with genitourinary viral-bacterial infection. It had been shown high therapeutic efficacy Proteflazid®, suppositories with comparable values for Proteflazid®, drops (in the form of vaginal tampon with the drug solution). Presented data allowed to draw conclusion that Proteflazid®, suppositories can be recommended for implementation in clinical practice as a drug with high efficacy and good tolerability for the treatment of genitourinary viral-bacterial infection.

**Key words:** Proteflazid®, suppository; Proteflazid, drops; *Deschampsia caespitosa* L.; *Calamagrostis epigeios* L.; flavonoids; viral-bacterial mixed infection, Herpes genitalis, Chlamydia

**Сведения об авторах**

**Бенюк Василий Алексеевич** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василя Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

**Гриневич Александр Иосифович** – ООО «НПК» Экофарм», 03045, г. Киев, ул. Набережно-Корчеватская, 136-6; тел.: (044) 594-05-95

**Усевич Игорь Анатольевич** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василя Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

**Сикачова Ирина Сергеевна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василя Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

**Шепетько Максим Владимирович** – ООО «НПК» Экофарм», 03045, г. Киев, ул. Набережно-Корчеватская, 136-6; тел.: (044) 594-05-95

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Adler M.W. Sexually transmitted diseases control in developing countries // Genitourin. Med. – 1996. – V. 72 (2). – P. 83–88.
2. Alexander L.L., Ireiman K., Clarc P. A national survey of nurse practitioner chlamydia knowledge and treatment practices of female patients // Nurse Practitioner. – 1996. – V. 21 (5), № 48. – P. 51–54.
3. Bacon T.H., Levin M.J., Leary J.J. et al. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy // Clinical Microbiology Reviews. – 2003. – V. 16, № 1. – P. 114–128.
4. Leung D.T., Sacks S.L. Current Recommendations for the treatment of genital herpes // Drugs. – 2000. – V. 60 (6). – P. 1329–1352.
5. Looker K.J., Garnett G.P. A systematic review of the epidemiology and inter-action of herpes simplex virus types 1 and 2 // Sexually Transmitted Infections. – 2005. – V. 81. – P. 103–107.
6. Глазкова Л.К., Герасимова Н.М. Состояние факторов неспецифической защиты организма женщин при хламидиозе // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 1. – С. 7.
7. Гомберг М.А., Соловьев А.М., Черноусов А.Д. Обоснование иммунотерапии при лечении рецидивирующего уrogenитального хламидиоза // ИППП 2000. – № 2. – С. 30–35.
8. Рекомендации по лечению герпеса половых органов (адаптировано из Guidelines for the Management of Genital Herpes in New Zealand. 7th Ed. – 2004) // Здоровье женщины. – 2006. – № 3 (27). – С. 167–172.

Статья поступила в редакцию 24.03.2016

# ПРОТЕФЛАЗІД®

## ОРИГІНАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ПРЯМОЇ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ



Свобода від вірусів,  
дарована природою!



Тепер у новій  
упаковці

### Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (PROTEFLAZIDUM®), краплі

**Склад:**  
діючі речовини: 1 мл містить рідкий екстракт (1:1) одержаний із суміші трави Шучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Віянка наземного (*Herba Salicragrostis erigeron* L.), який містить не менше 0,32 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин та не менше 0,3 мг суми карбонових кислот у перерахунку на яблучну кислоту;  
допоміжні речовини: етанол 96%.  
**Код АТС: J51A X. Протівірусні засоби прямої дії.**

**Показання.**  
– препарат показаний:  
– для лікування вірусних інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типу (герпетична екзема, герпетичний везикулярний дерматит, герпетичний гінгівостоматит та фаринготонзиліт, герпетичний менінгіт та енцефаліт, герпетичне захворювання очей, генітальний герпес);  
– для лікування операбельного герпесу (*Herpes zoster*);  
– для лікування інфекцій, спричинених вірусом герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр) – гострої та хронічної активної форми;  
– для лікування інфекцій, спричиненої вірусом герпесу 5-го типу (цитомегаловірус);  
– у комплексному лікуванні гепатитів В та С;  
– для комплексного лікування вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо), в тому числі папіломавірусної інфекції;

– для лікування та профілактики грипу та інших ГРВІ;  
– у комплексному лікуванні ВІЛ-інфекції та СНІДу.

**Противопоказання.**  
Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виража шлунка або дванадцятипалої кишки.

**Побічні реакції.**  
Застосування препарату, як правило, не викликає побічної дії. Спостерігалися поодинокі випадки шлунково-кишкового розладу – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювотне дієння (при наявності даних симптомів необхідно приймати препарат через 1,5-2 години після їди). Можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом.

**Алергічні реакції** розвиваються рідко, головним чином у вигляді еритематозних висипань. У поодиноких випадках можливою головиною біль. Ці явища зникають після корекції дози та режиму прийому препарату. При лікуванні вірусних гепатитів у 10-15 % хворих із вираженим цитолітичним синдромом спостерігається підвищення активності амінотрансфераз (рідше – рівня білірубіну).

У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастрофрегаляного рефлюксу (рефлюкс-езофагіт).  
Іноді може виникнути головний біль, загальна слабкість.

При місцевому застосуванні Протефлазиду можлива поява відчуття печіння, свербіж; сухість шкіри, які зникають після зменшення концентрації препарату.

**Фармакологічні властивості.**  
**Фармакодинаміка.**  
Флавоноїдні глікозиди, що містяться в диких злках *Deschampsia caespitosa* L. та *Salicragrostis erigeron* L., притримують вірусоспецифічні ферменти ДНК-полімеразу, тампінназу та зворотної транскриптази у вірусінфікованих клітинах. Це призводить до зникнення або повного блокування реплікації вірусу. Для препарату на віруси грипу штамів А. В полягає в інгибуванні нейрамінідази активності, індукції синтезу ендогенного інтерферону, інгібуванні синтезу РНК вірусу. Одночасно Протефлазид викликає збільшення продукції ендогенних альфа- та гамма-інтерферонів

до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекції. Клінічними дослідженнями встановлено, що за умови довістрогового щоденного вживання препарату не виникає рефрактерності імунної системи; не спостерігається пригнічення активності альфа- та гамма-інтерферонів, завдяки чому нормалізується імунний статус людини. Це дає можливість застосовувати препарат протягом тривалого часу для лікування рецидивуючих хронічних інфекцій.

Препарат має антиоксидантну активність, оскільки запобігає накопиченню продуктів перекисного окиснення ліпідів і тим самим інгибує перебіг вільнорадикальних процесів.

Препарат є модулятором апоптозу, підсилюючи дію апоптозіндуруючих речовин.

**Категорія вітчужу.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Фітофарм»  
Україна, 84500 Дроговецька обл., м. Артемівськ, вул. Сібірева, 2.  
**Виробник.** ПАТ «Фармакс»  
Україна, 04080 м. Київ, вул. Фрунзе, 74.  
**Виробник.** ПАТ «Біолікс»  
Україна, 24321, Вінницька обл., м. Ладичин, вул. Леніна, 131 Ш.  
**Виробник.** ТОВ «Термофарм»  
Україна, 46010, Тернопільська обл., м. Тернопіль, вул. Фабрична, 4.

Безрецепт. 2016 року. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичних і фармацевтичних працівників.  
Р.П. №UA/4220/01/01. Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України №104 від 17.02.2016, діє до 17.02.2021.

Докладніше про препарат читайте на сайті [www.proteflazid.com.ua](http://www.proteflazid.com.ua)



[www.proteflazid.com.ua](http://www.proteflazid.com.ua)



# Основні принципи і структура методики прогнозування замирання вагітності у жінок, носіїв HSV та CMV

Р.М. Міцода<sup>1,3</sup>, В.В. Краснов<sup>2</sup>, Ю.М. Садигов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>3</sup>Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А. Новака, м. Ужгород

**Мета дослідження:** розроблення методики прогнозування замирання вагітності у жінок, носіїв HSV та CMV.

**Матеріали та методи.** Застосовували: метод графічного відображення – гістограми – та експертний метод аналізу. У розробленні математичної моделі прогнозування замирання вагітності – дослідженні брали участь: група 1 – здорові жінки ( $n_1=50$ ) та група 2 – жінки із заведеною вагітністю в анамнезі (група прогнозування), які були носіями HSV та CMV ( $n_2=150$ ). Визначення достовірності розбіжностей між групами за низкою клінічних ознак проводили за допомогою параметричного методу – t-критерію Стюдента для незалежних (незв'язаних) груп.

**Результати.** Прогностичну значущість факторів вивчали за Н.А. Амосовим та співавторами (1975). Бальне прогнозування здійснювали за результатами 200 спостережень жінок із заведеною вагітністю. Для складання карти ризику й наступної роботи відібрані тільки ті ознаки, прогностична значущість яких перевищувала 1,96 бала. Стан жінки, що бажала завагітніти, оцінювали на підставі суми набраних балів.

Для кожної жінки підраховували суму балів. Була встановлена чітка залежність між величиною суми балів й імовірністю ризику розвитку заведеної вагітності. Так, за суми балів до 4 імовірність розвитку заведеної вагітності становила близько 0%; від 4 до 4,17 бала – 30%; від 4,18 до 7,75 бала – 50%; від 7,76 до 15,91 бала – 70%; від 15,92 до 31,92 бала – 90%; більше 31,93 бала – більше 90%.

Використання методу найменших квадратів дозволило отримати наступну модель прогнозу розвитку заведеної вагітності:

$$y = 1 - e^{-0,09772 \cdot x^{0,965384}}$$

де  $y$  – імовірність розвитку заведеної вагітності, а  $x$  – сума балів ризику.

Як засвідчили подальші результати клінічних випробувань на експертній вибірці ( $n=200$ ), відносно висока точність правильних прогнозів щодо ймовірності розвитку заведеної вагітності (більше 90%, бал розподілу дорівнює 24,08) свідчить про можливість застосування у лікувальному процесі розробленої моделі прогнозування (чутливість моделі знижується до 0,55 при високій специфічності).

**Заключення.** Визначені фактори розподілу та розроблена методика дають змогу з високою чутливістю та специфічністю прогнозувати ймовірність розвитку заведеної вагітності у жінок на ранніх стадіях вагітності.

**Ключові слова:** прогнозування, заведена вагітність, носіїв HSV та CMV.

Актуальність проблеми TORCH-інфекцій пов'язана із декількома аспектами: велика поширеність їх серед дорослого та дитячого населення, простота й різноманітність у реалізації механізмів передачі, тяжкі, іноді незворотні, наслідки перенесеного захворювання, можливість внутрішньоутробного інфікування з подальшим розвитком вад у плода, часто несумісних із життям, спричинення тривалого хронічного перебігу захворювань [2]. За даними ВООЗ, одним або декількома серотипами вірусу герпесу інфіковано від 90% до 100% дорослих та дітей [5]; 30% заведених вагітностей виникає на фоні персистивної інфекції у матері, у групу ризику можна віднести жінок з герпесною, хламідійною, цитомегаловірусною, токсоплазменною та іншими інфекціями [3]. Профілактика втраченої вагітності є резервом збереження репродуктивного здоров'я жінки, що особливо актуально в умовах низької народжуваності і негативного приросту населення [4].

**Мета дослідження:** розроблення методики прогнозування замирання вагітності у жінок, носіїв HSV та CMV.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Застосовували: метод графічного відображення – гістограми – та експертний метод аналізу. У розробленні математичної моделі прогнозування замирання вагітності – дослідженні брали участь: група 1 – здорові жінки ( $n_1=50$ ) та група 2 – жінки із заведеною вагітністю в анамнезі (група прогнозування), які були носіями HSV та CMV ( $n_2=150$ ). Визначення достовірності розбіжностей між групами за низкою клінічних ознак проводилась за допомогою параметричного методу – t-критерію Стюдента для незалежних (незв'язаних) груп.

З метою обчислення інформаційної цінності ознак при їхній статистичній незалежності був застосований метод, заснований на критерії Стюдента в модифікації Н.М. Амосова і співавторів (1975) [1]. Він полягає у порівнянні частоти деякого результату у хворих при наявності досліджуваної ознаки ( $P_1$ ) із середньою частотою цього самого результату у всіх хворих, обстежених на даний показник ( $P_0$ ). Відповідне математичне значення має вигляд:

$$t = \frac{P_1 - P_0}{\sqrt{\frac{m_1^2 + m_0^2}{m_1 + m_0}}}$$

де  $t$  – цінність ознаки (у балах);  $m_1$  й  $m_0$  – середні помилки величин  $P_1$  і  $P_0$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати статистичної обробки даних представлені у табл. 1.

За результатами обрахунків виявлена достовірна відмінність ( $p < 0,05$ ) за всіма показниками, окрім кількості

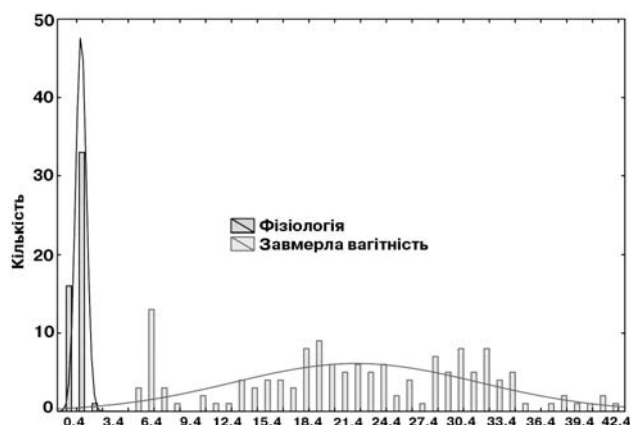
Результати достовірності відмінностей для досліджуваних груп

Показник	Група 1		Група 2		p	t
	n <sub>1</sub>	M <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub>	n <sub>2</sub>	M <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub>		
Вагітність	50	1,98±0,13	150	3,02±0,14	-4,15	< 0,001
Аборти	7	1,00±0,00	96	0,34±0,08	2,22	< 0,05
Пологи	50	1,80±0,11	150	1,68±0,11	0,58	> 0,05
Викидні	2	1,00±0,001	18	1,33±0,21	-0,51	> 0,05
IgG до HSV I	50	1,22±0,06	145	22,46±0,79	-15,82	< 0,001
IgG до HSV 1	50	24,46±1,17	145	118,82±12,77	-4,33	< 0,001
IgG до HSV 2	50	0	29	1,91±0,08	-30,51	< 0,001
IgM до HSV 1/2	50	0	7	30,13±18,30	-4,67	< 0,001
IgG до CMV	50	1,32±0,06	150	13,30±0,47	-14,63	< 0,001
IgG до CMV	50	26,38±1,19	150	96,41±11,71	-3,45	< 0,001
Авідність а/т IgG до CMV	50	1,34±0,02	150	0,88±0,01	30,83	< 0,001
Авідність а/т IgG до CMV	50	87,35±1,19	150	42,74±0,94	25,34	< 0,001

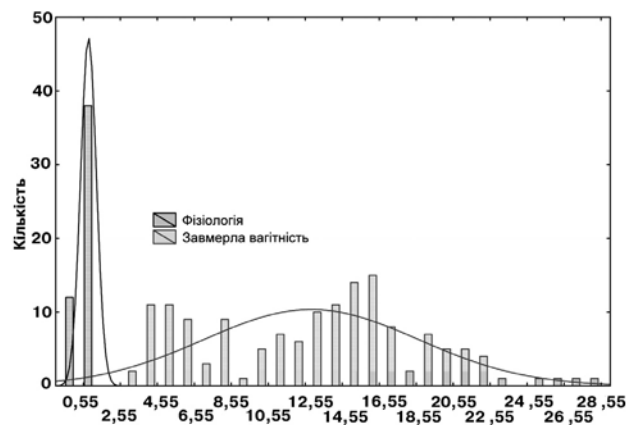
Таблиця 2

Показники з достовірною відмінністю (M±m)

Показник	Група здорових жінок, n=50	Група жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі, n=150	p
IgG до HSV 1	1,22±0,06	22,46±0,79	0,000001
IgG до HSV 2	0	1,91±0,08	0,000001
IgM до HSV 1/2	0	30,13±18,30	0,000002
IgG до CMV	1,32±0,06	13,30±0,47	0,000001



Мал. 1. Розподіл значень IgG до HSV 1 у досліджуваних групах



Мал. 2. Розподіл значень IgG до CMV у досліджуваних групах

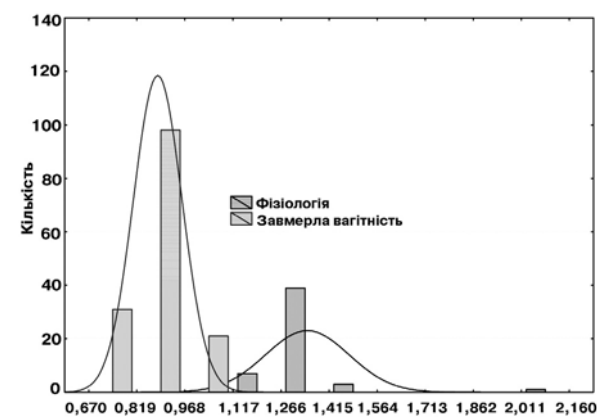
пологів та викиднів. Тобто, за кількістю пологів та викиднів групи 1 та 2 достовірно не відрізняються ( $p > 0,05$ ).

У групі жінок із завмерлою вагітністю (група 2) була виявлена достовірна різниця для імунологічних показників (табл. 2).

Наступним етапом був пошук факторів розподілу між групою із завмерлою вагітністю і групою жінок, що потім народили. На цьому етапі проводили пошук межі розподілу між кластерами даних групи жінок із завмерлою вагітністю і групою жінок, що потім народили. Результати представлені на мал. 1, 2 та 3.

За результатами аналізу графічного відображення розподілу значень показників можна попередньо визначити значення факторів розподілу між групами здорових жінок і жінок із завмерлою вагітністю (табл. 3).

Як свідчить експертний аналіз – дані досліджуваних груп жінок суттєво відрізняються. Тобто існує висока



Мал. 3. Розподіл значень показника «Авідність а/т IgG до CMV» у досліджуваних групах



Фактори розподілу між досліджуваними групами

Показник	Фактор розподілу
IgG до HSV 1	2
IgG до CMV	2,5
Авідність а/т IgG до CMV	1,1

Значення інформативності ознак наявності замирання вагітності

Ознаки	Значення інформативності					
	0	1	2	3	4	5
Кількість вагітностей		-0,97	-0,83	0,47	0,69	0,45
Кількість абортів	0,05	-0,49	0,35	0,45		
Кількість пологів	1,16	-0,23	-1,17	0,27	0,50	-0,34
Завмерла вагітність (ні/так)	-8,17	8,17				
Кількість завмерлих вагітностей	-8,17	6,94	0,41	0,20		
Кількість викиднів	-0,52	0,30	0,28	0,35		
Гінекологічні захворювання (ні/так)	-0,51	0,51				
IgG до HSV 1 (ні/вище норми)	-4,17	4,17				
IgG до HSV 2 (ні/вище норми)	-11,67	11,67				
IgM до HSV 1/2 (ні/вище норми)	-20,18	20,18				
IgG до CMV (ні/вище норми)	-3,57	3,57				
Авідність а/т IgG до CMV (ні/вище норми)	8,16	-8,16				

Значущість показників

Коефіцієнт ознаки	Показник	Значення показника	Інформативність (значущість)
$\chi_1$	IgM до HSV 1/2	Вище норми	20,18
$\chi_2$	IgG до HSV 2	Вище норми	11,67
$\chi_3$	Авідність а/т IgG до CMV	Нижче норми	8,16
$\chi_4$	IgG до HSV 1	Вище норми	4,17
$\chi_5$	IgG до CMV	Вище норми	3,57

вірогідність визначити валідний фактор розподілу між групами цих жінок.

Наступним етапом дослідження було вивчення діагностичної інформативності комплексу ознак, що використовувалися у прогнозуванні замирання вагітності. Як навчальну вибірку, використовували дані 120 жінок.

Для 12 ознак обчислювали значення інформативності. Результати розрахунків представлені у табл. 4.

Далі були виділені найбільш інформативні з погляду диференціальної діагностики п'ять імунологічних ознак наявності заворулої вагітності (табл. 5).

Прогностичну значущість факторів вивчали за Н.А. Амосовим та співавторами (1975). Бальне прогнозування здійснювали за результатами 200 спостережень жінок із заворулою вагітністю. Для складання карти ризику й наступної роботи були відібрані тільки ті ознаки, прогностична значущість яких перевищувала 1,96 бала. Стан жінки, що бажала завагітніти, оцінювали на підставі суми набраних балів.

Для кожної жінки підраховували суму балів. Була встановлена чітка залежність між величиною суми балів й імовірністю ризику розвитку заворулої вагітності. Так, за суми балів до 4 імовірність розвитку заворулої вагітності становила близько 0%; від 4 до 4,17 бала – 30%; від 4,18 до 7,75 бала – 50%; від 7,76 до 15,91 бала – 70%; від 15,92 до 31,92 бала – 90%; більше 31,93 бала – більше 90% (табл. 6; мал. 4).

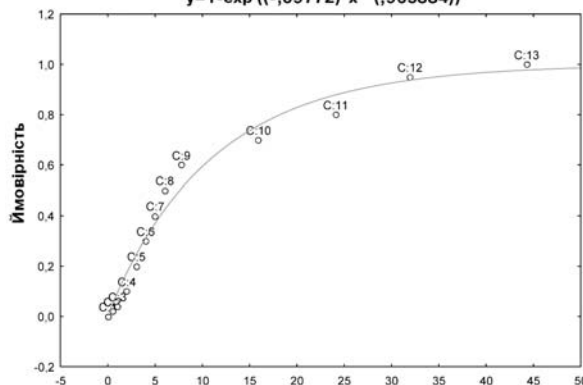
Використання методу найменших квадратів дозволило

отримати наступну модель прогнозу розвитку заворулої вагітності:

$$y = 1 - e^{-0,09772 \cdot x^{0,965384}}$$

де  $y$  – імовірність розвитку заворулої вагітності, а  $x$  – сума балів ризику, яка вираховується за формулою:

$$\text{Model: } v1 = 1 - \exp(a \cdot v2^b) \\ y = 1 - \exp((-0,09772) \cdot x^{0,965384})$$



Мал. 4. Загальний вигляд залежності ймовірності розвитку заворулої вагітності від суми балів ризику

Значущість показників імовірності розвитку замерлої вагітності

Інтервали з сумою балів, що набрані у результаті обстеження	Імовірність розвитку замерлої вагітності, %
< 4	0
4-4,17	30
4,18-7,75	50
7,76-15,91	70
15,92-31,92	90
>31,93	>90

Таблиця 7

Визначення чутливості та специфічності методики прогнозування розвитку замерлої вагітності для ймовірності вище 90%

Показник	Істинне значення		Усього
	Є замерла вагітність	Немає замерлої вагітності	
Прогнозування замерлої вагітності	83	0	83
Прогнозування відсутності замерлої вагітності	67	50	117
Усього	150	50	200

Таблиця 8

Результати розрахунків за розробленою методикою прогнозування розвитку замерлої вагітності (для ймовірності вище 90%)

Прогностичні характеристики методики	Результати
Чутливість моделі – sensitivity (ймовірність прогнозу замерлої вагітності при відсутності імунологічних проблем)	0,55
Специфічність моделі – specificity (ймовірність прогнозу замерлої вагітності при наявності імунологічних проблем)	1
Гіпердіагностика	0
Гіподіагностика	0,45

$$x = \sum_{i=1}^n k_i \cdot x_i,$$

де  $n$  – кількість ознак,  $k_i$  – інформативність ознаки,  $x_i$  – коефіцієнт ознаки, який приймає значення 1 – якщо ознака є, і значення 0 – якщо ознака відсутня.

Таким чином, для табл. 6 формула визначення  $x$  може бути представлена таким чином:

$$x = 20,18 \cdot x_1 + 11,67 \cdot x_2 + 8,16 \cdot x_3 + 4,17 \cdot x_4 + 3,57.$$

Рівень значущості моделі високий:  $R=0,98$ .

### Основные принципы и структура методики прогнозирования замирания беременности у женщин, носителей HSV и CMV Р.М. Мицода, В.В. Краснов, Ю.М. Садыгов

**Цель исследования:** разработка методики прогнозирования замершей беременности у женщин, носителей HSV и CMV.

**Материалы и методы.** Применяли: метод графического отображения – гистограммы – и экспертный метод анализа. В разработке математической модели прогнозирования замершей беременности – исследовании принимали участие: группа 1 – здоровые женщины ( $n_1=50$ ) и группа 2 – женщины с замершей беременностью в анамнезе (группа прогнозирования), которые были носителями HSV и CMV ( $n_2=150$ ). Определение достоверности различий между группами по ряду клинических признаков проводили с помощью параметрического метода –  $t$ -критерия Стьюдента для независимых (несвязанных) групп.

**Результаты.** Прогностическая значимость факторов изучалась по Н.А. Амосову и соавторам (1975). Балльное прогнозирование осуществляли по результатам наблюдений 200 женщин с замершей беременностью. Для составления карты риска и последующей работы отобраны только те признаки, прогностическая значимость которых превышала 1,96 балла. Состояние женщины, желающей забеременеть, оценивали на основании суммы набранных баллов. Для каждой женщины подсчитывали сумму баллов. Была установлена

Як засвідчили подальші результати клінічних випробувань на екзаменаційній вибірці ( $n=200$ ), відносно висока точність правильних прогнозів щодо ймовірності розвитку замерлої вагітності (більше 90%, бал розподілу дорівнює 24,08) (табл. 7, 8) свідчить про можливість застосування у лікувальному процесі розробленої моделі прогнозування (чутливість моделі знижується до 0,55 при високій специфічності).

### ВИСНОВКИ

Визначені фактори розподілу та розроблена модель дають змогу з високою чутливістю та специфічністю прогнозувати ймовірність розвитку замерлої вагітності у жінок на ранніх стадіях вагітності.

четкая зависимость между величиной суммы баллов и вероятностью риска развития замершей беременности. При сумме баллов до 4 вероятность развития замершей беременности составляла около 0%; от 4 до 4,17 балла – 30%; от 4,18 до 7,75 балла – 50%; от 7,76 до 15,91 балла – 70%; от 15,92 до 31,92 балла – 90%; больше 31,93 балла – более 90%. Использование метода наименьших квадратов позволило получить следующую модель прогноза развития замершей беременности:

$$y = 1 - e^{-0,09772 \cdot x^{0,965384}},$$

где  $y$  – вероятность развития замершей беременности, а  $x$  – сумма баллов риска.

Как показали дальнейшие результаты клинических испытаний на экзаменационной выборке ( $n=200$ ), относительно высокая точность правильных прогнозов вероятности развития замершей беременности (более 90%, балл распределения равен 24,08) свидетельствует о возможности применения в лечебном процессе разработанной модели прогнозирования (чувствительность модели снижается до 0,55 при высокой специфичности).

**Заключение.** Установленные факторы распределения и разработанная методика позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать вероятность развития замершей беременности у женщин на ранних стадиях беременности.

**Ключевые слова:** прогнозирование, замершая беременность, носители HSV и CMV.

**Basic principles and structure forecasting technique miscarriage in women carriers of HSV and CMV**  
**R.M. Mitsoda, V.V. Krasnov, Y.M. Sadygov**

*The aim of the study:* a method for predicting miscarriage in women carriers of HSV and CMV.

*Materials and methods.* Used: the method of graphical display - Histogram, and expert analysis method. In developing a mathematical model predicting miscarriage participated group of healthy women (n1=50) and a group of women with a history of miscarriage (group forecasting) who were carriers of HSV and CMV (n2=150). Reliability differences between the groups on a number of clinical signs was performed using the parametric method – t-test for independent St'yudenta (unrelated) groups.

*Research results.* Prognostic significance of factors studied by N.A. Amosovym et al. (1975). Forecasting system was carried out on 200 observations in women with miscarriage. For mapping and subsequent risk of only selected features, prognostic significance of which exceeded 1,96 points. The weight status of women who want to conceive, evaluated based on the amount of points.

For each woman counted amount of points. Was established a clear rela-

tionship between the size of the total score and the probability of missed risk of pregnancy. So, when the point total to 4 of missed likelihood of pregnancy was about 0%; from 4 to 4,17 points – 30%; from 4,18 to 7,75 points – 50%; from 7,76 to 15,91 points – 70%; from 15,92 to 31,92 points - 90%; 31,93 more points – more than 90%.

Using the least squares method allowed us to obtain the following model forecast of missed abortion could:

$$y=1-e^{-0,09772 \cdot x^{0,965384}},$$

where *y* – the probability of missed development pregnancy and *x* – total score of risk.

As subsequent results of clinical trials for the examination sample (n=200), a relatively high accuracy of correct forecasts regarding the likelihood of miscarriage (more than 90%, equal distribution point 24,08) suggests the possibility of a treatment process developed forecasting models (sensitivity model is reduced to 0,55, with high specificity).

**Conclusion.** Factors found and defined distribution model enable high sensitivity and specificity to predict the likelihood of pregnancy in women of missed in the early stages of pregnancy.

**Key words:** forecasting, miscarriage, carriers of HCV and CMV.

**Сведения об авторах**

**Мицода Роман Миронович** – ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Закарпатская областная клиническая больница имени А. Новака, 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (050) 529-13-36

**Краснов Владимир Владимирович** – Кафедра педагогики, психологии, медицинского и фармацевтического права Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04179, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 205-49-86. E-mail: nmapo\_medinform@ukr.net

**Садыгов Юрий Мехдиевич** – ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (066) 715-03-72. E-mail: dok9@mail.ru

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Амосов Н.М., Сидаренко Л.Н., Минцер О.П. та ін. Фактори ризику протезування мітрального клапана // Грудна хірургія. – 1975. – № 3. – С. 9–16.
2. Бідованець О.Ю. Особливості перебігу ТОРЧН-інфекцій у жінок репродуктивного віку// Інфекційні хвороби. – 2014. – № 1 (75). – С. 88–95.
3. Даниленко О.Г. Патогенетичні аспекти вагітності, що не розвивається // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2014. – № 2 (14). – С. 107–110.
4. Корнацька А.Г., Даниленко О.Г., Біль І.А., Флаксемберг М.А. Особливості лікування жінок з ранніми втратами вагітності на тлі вірусно-бактеріального навантаження // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 10. – С. 120–122.
5. Онофрійчук О.С., Янковська О.Е. Клініко-імунологічні особливості герпетичних інфекцій у дітей //Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2014. – № 3 (72). – С. 31–34.

Статья поступила в редакцию 10.02.2016

# Современный метод в диагностике вируса папилломы человека при заболеваниях шейки матки

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, И.С. Цехмистренко<sup>2</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>Перинатальный центр, г. Киев

В данной обзорной статье изучено множество публикаций, рассмотрены новейшие молекулярные маркеры и их роль в прогнозировании течения неопластического процесса шейки матки.

В настоящее время активно изучаются микро-РНК как мощные посттранскрипционные регуляторы экспрессии генов, способные одновременно моделировать ряд генов-мишеней. В литературе выделены микро-РНК, экспрессия которых изменяется при ВПЧ (вирус папилломы человека), ассоциированных с заболеваниями шейки матки.

В публикациях делается акцент, что нарушение регуляции микро-РНК в тканях может играть важную роль в онкогенезе рака шейки матки (РШМ), потому исследователи информируют, что микро-РНК в качестве как прогностического фактора, так и терапевтической опции РШМ, остаются чрезвычайно актуальными.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, онкогены, экспрессия гена, рак шейки матки.

В мире огромное количество людей в момент полового акта, контактируют со множеством микроорганизмов и вирусов, которые могут вызывать изменения функций систем организма, приводя к различным по тяжести и длительности заболеваниям, кроме того, к неблагоприятным последствиям этих болезней.

Одной из основных причин заболевания является инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) базальных эпителиальных клеток шейки матки, сопровождающаяся репликацией вирусной ДНК и синтезом ранних вирусных онкопротеинов E5, E6 и E7, способных подавить клеточную дифференцировку, нарушить нормальные процессы апоптоза и пролиферации, вызвать повреждение хромосом и инициировать гиперпластические процессы в пораженной ткани вплоть до рака шейки матки [12, 17].

Согласно данным Control and Prevention (CDC), США United States, 2004–2008, ежегодно диагностируют около 33 300 случаев ВПЧ-ассоциированного рака [7], из них: 21 200 случаев ВПЧ-ассоциированного рака среди женщин и примерно 12 100 – среди мужчин. Рак шейки матки (РШМ) является наиболее распространенной формой ВПЧ-ассоци-

ированного рака у женщин. Страшная статистика – в мире каждый год диагностируют 470 000 новых случаев РШМ, 233 000 из которых заканчиваются летальным исходом.

К примеру, в США в 2012 г. зарегистрировано 13 340 новых случаев РШМ, в мире – 528 000. В 2013 г. в США зарегистрировано 12 340 новых случаев РШМ, около 4030 пациентов умерли от него. РШМ является четвертой наиболее распространенной формой рака у женщин и седьмой в целом.

Заболеваемость РШМ в странах Европы различна, так, в странах восточной Европы она выше в 2–5 раз, чем в первоначальных 15 государствах Европейского Союза. Эти различия в значительной степени обусловлены наличием или отсутствием программ профилактики РШМ в стране. Отсутствие эффективных моделей прогнозирования исхода РШМ делает трудным в определении индивидуальных протоколов лечения женщин [11].

## Предраковые заболевания, РШМ и их патогенез

Castle и соавторы [8] информируют, что персистирующие цервикальные инфекции, вызванные высокоонкогенными типами ВПЧ, играют ключевую роль в развитии РШМ и определяют важность их выявления для предотвращения. Инфицирование ВПЧ начинается с внедрения частиц в недифференцированные базальные эпителиальные клетки через ссадины или раны.

Исследования Н. Wang и соавторов [9] свидетельствуют, что амплификация внехромосомной вирусной ДНК и экспрессия капсидных белков происходит последовательно в средних и поверхностных клетках многослойного плоского эпителия.

L. Massad и соавторы (2013) [13] сообщают, что стойкое активное заражение ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР) может привести к аномальному увеличению глубины пролиферативной активности в многослойном плоском эпителии шейки матки, то есть к цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) 1-й, 2-й или 3-й степени. Зона аномально пролиферирующих клеток гистологически характеризуется при CIN1, ограничена по глубине 1/3 эпителия. А что касается CIN2 и CIN3, то отличаются проникновением в более глубокие слои эпителия: на 2/3 его глубины (CIN2) и глубже (CIN3). CIN2 и CIN3 развиваются у 10–20% пациенток с CIN [11].

Таблица 1

Сравнение различных классификаций неопластических заболеваний шейки матки [45]

По Папаниколау	TBS	CIN	Дисплазия
Класс 1	Норма	Норма	Норма
Класс 2	ASC		Атипия
Класс 3	LSIL	CIN I	Легкая дисплазия
	HSIL	CIN II	Умеренная дисплазия
		CINIII	Тяжелая дисплазия
Класс 4			Карцинома in situ
Класс 5	Инвазивный рак	Рак	Инвазивный рак



X. Wang и соавторы [15] информируют, что при затрагивании неопластических процессов в подлежащую строму CIN3 превращается в инвазивный РШМ. Основой патогенеза вирус-индуцированного онкогенеза, как сообщают M. Scheffner и соавторы [16], является интеграция вирусной ДНК к хромосомному инфицированию клеток с активным синтезом онкобелков E6 и E7, которые нарушают нормальный процесс дифференцировки клеток. Эти вирусные онкобелки E6 и E7, продуцируемые ВПЧ ВР, соответственно дисинхронизируют оба этих основных клеточных белка-супрессора опухолей: p53 и белок ретинобластомы (Rb).

Выявлено, что онкобелок E6 вызывает деградацию белков-супрессоров генов p53 и ВАХ, предотвращает апоптотические процессы, деградацию тирозинкиназы, активацию теломеразы и угнетение выработки интерферона. В этом сложном механизме E7 взаимодействует с продуктами гена-супрессора Rb 105 и способствует высвобождению транскрипционного фактора E2F, стимуляции клеточной пролиферации, синтезу p16INK4a.

Как иллюстрируют A. Roman, K. Mungler [14], эти два вирусных белка функционируют в продуктивную фазу инфекции в постмитотических дифференцированных шиповатых клетках, но тем не менее вторичное повышение экспрессии E6 и E7 в недифференцированных базальных или стволовых клетках нарушает регуляцию клеточного цикла, подавляет клеточную дифференцировку, вызывает повреждение хромосом и предотвращает апоптоз, в результате чего клетки эпителия преобразуются в клетки РШМ [14, 16]. Следовательно, в заключении экспрессия ВПЧ ВР онкобелков E6 и E7 с течением времени приводит к РШМ [15].

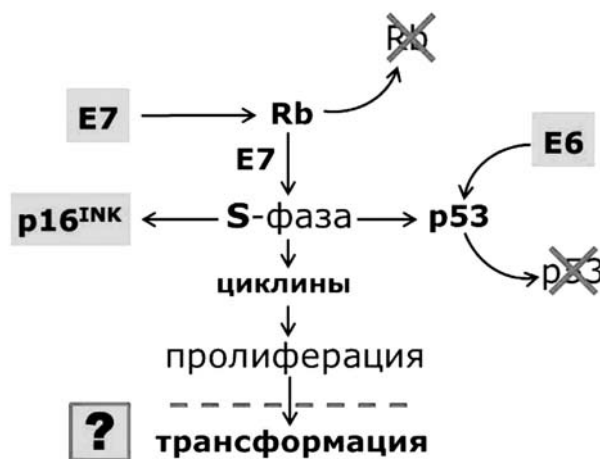
**Предраковые заболевания, РШМ и их диагностика**

Папилломавирусные инфекции подразделяют на клинические, субклинические и латентные формы. Поражения при ВПЧ-инфекции представляют собой удлиненные сосочки слизистой оболочки генитального тракта, локализованные в области проекции центрального капилляра, которые часто бывают мультифокальными.

ВПЧ может быть обнаружена с большей долей вероятности, если практический врач уделяет повышенное внимание слизистой оболочке влагалища. Наличие кондилом в верхней трети влагалища считается высоким фактором риска, так как серотипы ВПЧ, определяемые в этом случае, чаще относятся к наиболее потенциально малигнизирующим (генотип 16, 18 и 31).

В 20-х годах XX столетия Джорджем Пананиколу разработан ПАП-тест. Бактериоскопическое исследование отделяемого с шейки матки значительно снизил уровень заболеваемости РШМ. Но, тем не менее, ограничения, связанные с точностью метода и выявлением особенностей каждого отдельного случая, привели к необходимости поиска особых биомаркеров дисплазии клеток плоского и железистого эпителия шейки матки. Исследователи надеются, что эти биомаркеры можно будет использовать вместе с обычными массовыми обследованиями пациенток с целью профилактики злокачественных заболеваний шейки матки, обусловленных ВИЧ-инфекцией.

Впервые в 1992 г. С. Meijer и соавторы [10] описали принцип скрининга РШМ, который базируется, кроме того, на об-



**Рис. 1. Молекулярные биомаркеры вирусного и клеточного происхождения – взаимосвязь с механизмом развития РШМ (Ibanez, 2011)**

наружении персистенции ВПЧ. Распространенность ВПЧ коррелирует с увеличением частоты CIN. M. Klap и соавторы [18] в своих исследованиях проиллюстрировали, что неопластические процессы шейки матки связаны с длительной персистенцией ВПЧ ВР, в связи с чем был предложен скрининг РШМ, основанный на обнаружении ВПЧ. Затем авторы [18] привели убедительные доказательства прогностической ценности определения ВПЧ, представленные в результатах 10-летнего наблюдения 20 810 пациенток 16-го генотипа, у 13,6% с ВПЧ 18-го генотипа (отрицательных на ВПЧ-16), и только у 0,8% ВПЧ-отрицательных обследуемых.

Однако существует мнение, что ВПЧ-инфекция сама по себе недостаточна для развития злокачественных изменений. Нужны наследственные факторы, которые могут стать прогностическими и диагностическими маркерами прогрессирования процесса и основой для создания новых тестовых систем для скрининга.

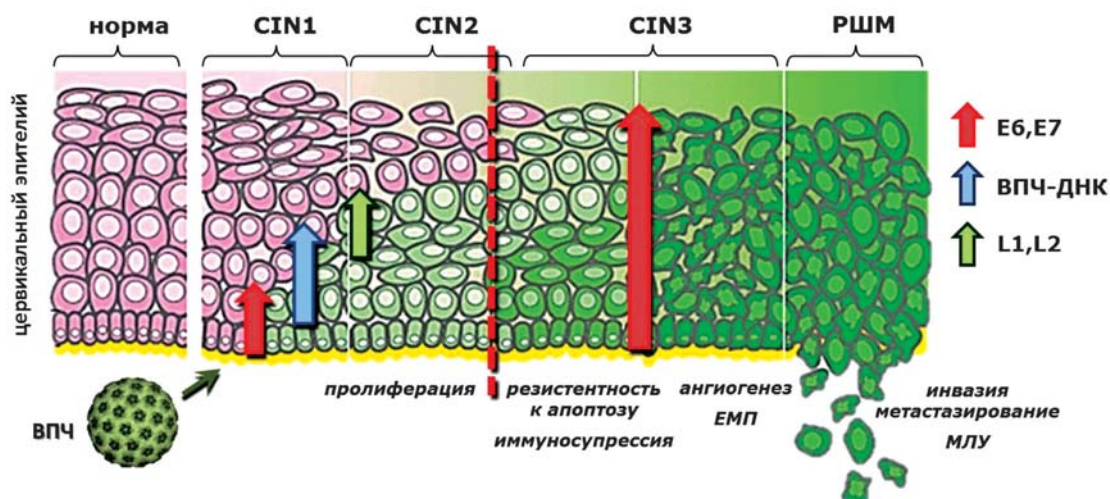
В 2005 г. ряд исследователей – N. Murphy и соавторы [19] – проводили изучение 3 потенциальных биомаркеров CIN: p16 (INK4A), CDC6 и MCM5. Особенно надежным из них оказался p16 (INK4A), уровни экспрессии которого изменялись при всех видах плоскоклеточных и железистых поражений шейки матки и были тесно связаны с высоким риском ВПЧ-инфекции. Но в то же время низкая способность p16 (INK4A) к избирательному выявлению CIN 3 и сообщение о его гиперэкспрессии в доброкачественных железистых образованиях, таких, как метаплазия эндометрия, намного снизили его шансы стать самостоятельным тестом для прогноза развития РШМ из дисплазии шейки матки.

Проведенные исследования p16 (INK 4A) R. Klaes и соавторы [20] продемонстрировали важность использования данного биомаркера для диагностики CIN, что может значительно снизить количество сомнительных цитологических мазков в оценке прогноза течения ВПЧ-инфекции. Вместе с тем, как отмечают V. Prilepskaya, N. Nazarova [11], в отечественной литературе есть только единичные исследования по изучению особенности маркера к клеткам РШМ и совсем нет работ, отражающих его уровень при разных стадиях CIN

Таблица 2

**Опасность малигнизации [43]**

Риск	Типы
Низкий	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108
Потенциально высокий	26, 53, 66
Высокий	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82



**Рис. 2. Изменение молекулярного профиля на различных этапах развития РШМ. Цветными стрелками показана экспрессия маркеров вирусного происхождения (длина стрелки отражает уровень и локализацию экспрессии). L1, L2 – белки капсида ВПЧ. Красной пунктирной линией отмечен этап интеграции вирусного генома в геном клетки-хозяина, который предположительно служит демаркационной линией между доброкачественными и злокачественными изменениями и (Gius, 2007; Doorbar, 2006)**

в качестве предиктора малигнизации. Затем авторы [11] также отмечают, что для диагностики и прогнозирования течения ВПЧ-инфекции и неопластических процессов изучаются различные молекулярно-генетические маркеры, в том числе и микро-РНК (миРНК), которые могут иметь важное клиническое значение.

Проведенные исследования показали, что миРНК функционируют в качестве особого компонента естественной защиты клетки от вирусной инфекции. В данный период иллюстрируются физиологические функции и гены-мишени множества миРНК, но тем не менее, их роль в предвидении течения неопластических процессов шейки матки и РШМ практически остается открытой и, безусловно, для практического врача с научной и практической целью представляет огромный интерес.

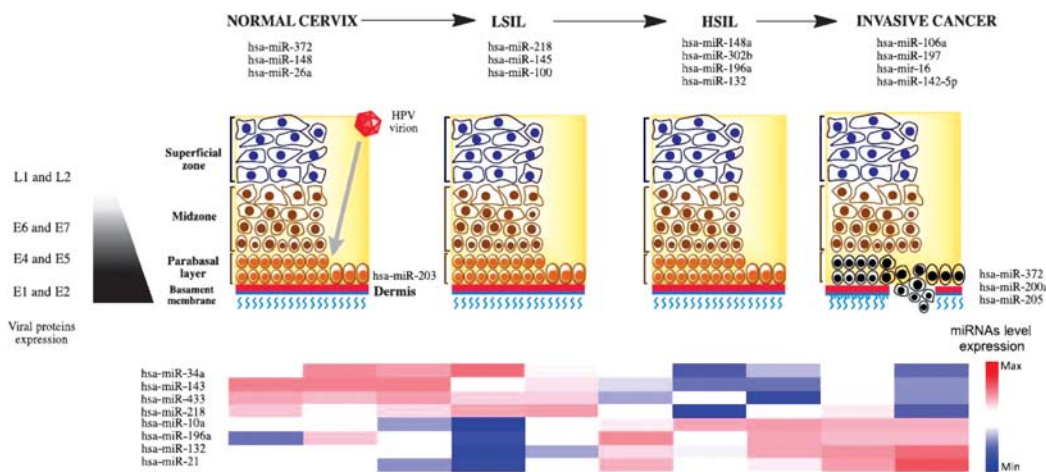
### Характеристика миРНК

Исследователями R. Lee и соавторами, B. Reinhart [21, 22] в 1993 г. миРНК впервые была открыта в нематоде *Caenorhabditis elegans* и охарактеризована как маленькая, некодирующая РНК-молекула, регулирующая белковую экспрессию гена *lin-14*. В. Wightman и соавторы через некоторое время была обнаружена вторая миРНК (*let-7*).

B. Wightman и соавторы, M. Lagos-Quintana [24, 25] эти два открытия миРНК настроили продолжать работу по открытию новых миРНК, и в ближайший период был охарактеризован большой класс малых некодирующих РНК с разнообразным спектром биологических функций, таких, как регуляция клеточного цикла, пролиферации и гибели клеток, гематопоэза и канцерогенеза.

По своей характеристике миРНК представляют собой 22–25 нуклеотидных некодирующих РНК, которые контролируют экспрессию генов у многоклеточных животных, растений, вирусов и бактерий, как правило, на транскрипционном и посттранскрипционном уровне. Более 700 миРНК были выявлены и изучены до настоящего времени. Проведенный анализ результатов публикаций иллюстрирует, что некоторые миРНК регулируют процесс канцерогенеза. Исследователи предполагают, что они играют главную роль в биологии стволовых клеток, ангиогенезе, эпителиально-мезенхимальной трансформации и метастазировании. Еще L. Lu и соавторы [26] указывали, что миРНК в качестве диагностики онкопатологии применяется с 2005 г. при прогнозировании развития предраковых процессов и рака.

В настоящее время основным методом для анализа миРНК является секвенирование, микроотражательный ана-



**Рис. 3. Экспрессия миРНК в развитии РШМ [44]**

лиз и подход, основанный на полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. A. Pasquinelli и соавторы [34] отмечают, что материал, используемый для этих исследований, представляет свежемороженые образцы ткани, требующие особых условий хранения, кроме того, фиксированные в формалине и залитые парафином (ФФЗП) образцы.

Как известно, ткани состоят из клеток разных типов, каждая из которых обладает определенным профилем генной экспрессии. Для чистоты эксперимента при формировании гетерогенных образцов опухоли следует рассматривать клеточные линии опухоли в отдельные клеточные типы, которые могут присутствовать в образце опухоли и отдельные клеточные типы или определять клеточную локализацию миРНК методом гибридизации *in situ* [11].

### **В прогнозировании неопластических процессов шейки матки – важную роль играют миРНК.**

Многочисленные публикации свидетельствуют, что в проведенных исследованиях уровни экспрессии некоторых миРНК использованы для прогнозирования исходов таких видов рака, как рак легких и рак грудной железы. Но, в то же время в данный период есть мало результатов о возможности использования миРНК в прогнозировании предрака и РШМ.

По данным литературы, видно, что одним из препятствий в исследовании биомаркеров РШМ является небольшой объем опухолевых тканей, так как большинство цервикальных биоптатов имеют малый размер. Кроме того, как отмечают V. Prilepskaya, N. Nazarova и соавторы [11], большинство препаратов тканей РШМ хранятся в виде ФФЗП, что приводит к серьезной деградации РНК в опухолевых клетках. Все это сильно осложняет профилирование экспрессии миРНК в тканях РШМ. В связи с этим для решения этой проблемы X. Wang [35] разработал новый метод определения профилирования экспрессии миРНК на основе ПЦР, превосходящий по чувствительности и специфичности традиционные методы профилактики. Представленный новый метод, как отмечает автор [35], также успешно используется для профилирования незначительного количества РНК в клинических образцах очень низкого качества.

В некоторых публикациях исследователи используют данный метод для профилирования миРНК ФФЗП-образцов РШМ с целью идентификации миРНК, с целью прогнозирования выживаемости при РШМ. А также прогностическая ценность миРНК при РШМ была подтверждена при исследовании контрольных ФФЗП и быстро замороженных образцов. Следовательно, предложена новая перспективная стратегия выявления пациенток с высоким риском неблагоприятного исхода при РШМ и требующих индивидуального подхода в лечении.

В работе ряда авторов акцентировалось предположение, что miR-200 считается ведущим регулятором нескольких онкогенов и может играть главную роль в возникновении РШМ. M. Kogral и соавторы, P. Gregor и соавторы [1, 2] проинформировали, что миРНК семейства miR-200 препятствует процессу эпителиально-мезенхимального перехода (который рассматривается как важный шаг, инициирующий метастазирование опухоли), напрямую снижает экспрессию E-кадгеринтранскрипционных репрессоров ZEB1 и ZEB2.

T. Do и соавторы, B. Tang и соавторы, J. Ligschutz и соавторы [3–5] определили, кроме ZEB1 и ZEB2, и другие гены-мишени miR-200a, участвующие в процессе метастазирования РШМ. В частности, TGF $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ 2) повышает скорость метастазирования разнообразных видов рака; EХОС5 (компонент 5-го экзоцистового комплекса) участвует в системе ремоделирования актинового цитоскелета и играет важную роль в биогенезе полярности поверхности эпителиальной клетки. Проведенное исследование, кроме того, продемонстрировало, что miR-200a также может влиять на

гены, которые обуславливают метастатический потенциал клеток РШМ. Значит, miR-200a может свободно потенциально выступать в качестве базового супрессора метастазирования РШМ. К примеру, во время гиперэкспрессии miR-200a подвижность клеток РШМ заметно уменьшилась.

Таким образом, одной из потенциальных стратегий противоопухолевой терапии возможно манипуляции с экспрессией miR-200a. Этот факт предвещает, что введение miR-200a является перспективной современной стратегией лечения РШМ.

J. Kota и соавторы, S. Valastyan и соавторы [6, 27] ранее проводили такое же лечение, которое показало, что введение с терапевтической целью miR-26a и miR-31 подавляет опухолевый процесс при раке печени и раке грудной железы соответственно. Затем через 2 года в 2011 г. B. Li и соавторы [28] подтвердили роль miR-100 в цервикальном канцерогенезе у женщин с CIN и РШМ. Затем автор [28] информирует, что экспрессия белка PLK1 отрицательно коррелировала с экспрессией miR-100 у женщин с CIN3, в то время как вирусные онкобелки E6/E7 не оказывали прямого влияния на регуляцию и экспрессию миРНК. Следовательно, ученые [28] считают, что экспрессия miR-100 влияет на клеточную пролиферацию, апоптоз и уровень белка PLK1 у пациенток с CIN.

В то же время ряд исследователей [29–31] продемонстрировали противоречивые результаты: оба вирусных онкобелка (E6 и E7) изменяли экспрессию miR-92, но для сверхэкспрессии miR-25 достаточно одного онкобелка E7. Проведенный анализ результатов исследований Z. Zheng, X. Wang (2011), V. Hua и соавторов (2013) иллюстрирует, что миРНК 25, 27, 92a и 378 являются онкогенными, а миРНК 16, 22, 29, 100 подавляют опухолевый процесс, так как изменение их экспрессии происходит под влиянием белков p53, E2F и c-Мyc [32, 33].

В научно-исследовательском центре исследователи, применяя микроматричный анализ, провели сравнительную оценку профилей миРНК кератиноцитов влагалища у женщин с ВПЧ-инфекцией. В результате при наличии ВПЧ высоко онкогенных типов отмечалось изменение профилей экспрессии ряда миРНК. Затем исследователи [32], применяя нозерн-блоттинг, подтвердили нарушение экспрессии miR-16, -25, -22 и -29 в кератиноцитах влагалища у женщин с высоко онкогенными типами ВПЧ. Полученные результаты – изменение экспрессии miR-25, -22, -92a и -29a более чем в 1,5 раза позволило ученым предложить их в качестве диагностического маркера CIN различной степени тяжести и РШМ.

S. Marchini и соавторы (2011), C. Della Vittoria Scarpati и соавторы (2012) [36, 37] предложили, что миРНК свободно имеет право выступать в качестве как онкогена, так и онкосупрессора, которое позволяет предположить их в качестве биомаркеров для ранней диагностики предраковых заболеваний и рака. Исследователи [36–38] отмечают, что нарушение регуляции экспрессии miR-9, -127, -145, -146a, -199a, -200a, и 886-5p возможно связано с развитием ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (CIN, РШМ). А также у 171 женщины с CIN обнаружено снижение экспрессии miR-218 по сравнению с контрольной группой (отсутствие ВПЧ).

E. Wang и соавторы (2011) [39] отмечают, что повышенная экспрессия miR-375 способствовала подавлению пролиферации клеток и дальнейшему переходу опухоли в стадию *in situ*. Представляет научно-практический интерес исследователей [40], которые сделали следующий вывод, что повышенная экспрессия miR-5p и miR-127 со снижением экспрессии белка BAX, апоптозом и усиленной пролиферацией атипичных клеток наблюдается у пациенток с персистенцией ВПЧ 16-го типа. Повышение экспрессии miR-127 у 31 женщины с РШМ на ранней стадии, кроме того, ассоциировано с метастазированием в лимфоузлы ( $p=0,006$ ).



Проанализированы 102 случая РШМ, исследователями Х. Ну и J. Schwarz [41] предложили применять модель диагностической регрессии на основе miR-200a и miR-9 для предвидения исхода лечения. Ряд исследователей [2, 35] показали, что трансфекция miR-200a в клетки HELA способствует регуляции некоторых генов, связанных с метастазированием, таких, как E-кадгерин транскрипционные репрессоры ZEB1 и могут блокировать перемещение и миграцию раковых клеток и распространение метастазов опухоли.

Исследования М. Korgal и соавторы [1] свидетельствуют, что для определения роли миРНК в патогенезе РШМ был проведен микроматричный анализ 924 тестовых образцов миРНК из биоптатов РШМ и прилежащих здоровых тканей у 13 пациенток. Автор [1] после проведенного анализа обнаружил достоверное повышение экспрессии miR-18 и значительное снижение экспрессии miR-19. Результаты исследования проиллюстрировали, что экспрессия этих миРНК не связана с метастазированием в лимфатические узлы, инвазией сосудов и гистологической дифференцировкой опухоли.

Как отмечает V. Prilepskaia и соавторы [11], аналитическая литературная сводка позволила выделить миРНК, экс-

прессия которых изменяется при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки (CIN, РШМ): miR-22, -27a, -29a, -100, -25, -92a, -378, -16, -141, -143, -145, -122, -199a, -504. Следовательно, согласно множеству публикаций, для окончательного решения роли миРНК в патогенезе ВПЧ, связанных с патологией шейки матки, необходимо дальнейшее научно-практическое исследование с увеличением аналитическо-статистического обзора, которое даст возможность выделить миРНК непосредственно ассоциированными неопластическими процессами и РШМ для усовершенствования более современных подходов к ранней диагностике и предвидения данной патологии.

На основании множества публикаций установлено, что существуют различные профили экспрессии миРНК в тканях при неопластических процессах и вирусных поражениях. В последние годы появились обнадеживающие исследования ученых J. Ahmad и соавторов (2013) [42], демонстрировавшие убедительные данные о связи дисрегуляции миРНК с возникновением и развитием рака, возможно, за счет модуляции апоптоза, метастазирования, трофики злокачественных клеток, и, кроме того предложено использование миРНК в диагностике, прогнозировании и терапии рака.

### Сучасний метод у діагностиці вірусу папіломи людини при захворюваннях шийки матки

**П.М. Веропотвелян, І.С. Цехмістренко, М.П. Веропотвелян**

У даній оглядовій статті вивчено безліч публікацій, розглянуті новітні молекулярні маркери і їхню роль у прогнозуванні перебігу неопластичного процесу шийки матки.

У даний час активно вивчаються мікро-РНК як потужні посттранскрипційні регулятори експресії генів, здатні одночасно моделювати низку генів-мішеней. У літературі виділені мікро-РНК, експресія яких змінюється при ВПЛ (вірус папіломи людини), асоційованих із захворюваннями шийки матки.

У публікаціях робиться акцент, що порушення регуляції мікро-РНК в тканинах може відігравати важливу роль в онкогенезі раку шийки матки (РШМ), тому дослідники інформують, що мікро-РНК як прогностичного фактора, так і терапевтичної опції РШМ, залишається надзвичайно актуальними.

**Ключові слова:** вірус папіломи людини, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, онкогени, експресія гена, рак шийки матки.

### The modern method in the diagnosis of human papillomavirus in cases of the cervix' diseases

**P.N. Veropotvelyan, I.S. Tsehmistrenko, M.P. Veropotvelyan**

In this review article extensively studied large number of publications are given as well as the latest molecular markers and their role in predicting the course of neoplastic process of the cervix.

Currently micro-RNA as a strong post-transcriptional regulators of gene expression that can simultaneously simulate several target genes are actively studied. The literature highlighted microRNAs whose expression is altered by HPV (human papilloma virus) associated with cervical disease.

The literature emphasizes that dysregulated miRNAs in tissues may play an important role in the tumorigenesis of cervical cancer because the researchers inform that microRNAs as a prognostic factor as well as therapeutic options of cervical cancer remains extremely relevant.

**Key words:** human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, oncogenes, gene expression, cancer of the cervix.

### Сведения об авторах

**Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Цехмістренко Иван Сергеевич** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9, Перинатальный центр; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Korgal M. The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2 / M. Korgal, E.S. Lee, G. Hu, Y. Kang // J. Biol. Chem. – 2008. – V. 283(22). – P. 14910-4.
- Gregory P.A. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1 / P.A. Gregory, A.G. Bert, E.L. Paterson, S.C. Barry, A. Tsykin, G. Farshid et al. // Nat. Cell Biol. – 2008. – V. 10 (5). – P. 593–601.
- Do T.V. Transforming growth factor- $\beta$ 1, transforming growth factor- $\beta$ 2, and transforming growth factor- $\beta$ 3 enhance ovarian cancer metastatic potential by inducing a Smad3-dependent epithelial-to-mesenchymal transition / T.V. Do, L.A. Kubba, H. Du, C.D. Sturgis, T.K. Woodruff // Mol. Cancer Res. – 2008. – V. 6 (5). – P. 695–705.
- Tang B. TGF- $\beta$  switches from tumor suppressor to prometastatic factor in a model of breast cancer progression / B. Tang, M. Vu, T. Booker, S.J. Santner, F.R. Miller, M.R. Anver, L.M. Wakefield // J. Clin. Invest. – 2003. – V. 112 (7). – P. 1116–24.
- Lipschutz J.H. Exocyst is involved in cystogenesis and tubulogenesis and acts by modulating synthesis and delivery of basolateral plasma membrane and secretory proteins / J.H. Lipschutz, W. Guo, L.E. O'Brien, Y.H. Nguyen, P. Novick, K.E. Mostov // Mol. Biol. Cell. – 2000. – V. 11 (12). – P. 4259–75.
- Kota J. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model / J. Kota, R.R. Chivukula, K.A. O'Donnell, E.A. Wentzel, C.L. Montgomery, H.W. Hwang et al. // Cell. – 2009. – V. 137 (6). – P. 1005–17.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus-associated cancers – United States, 2004–2008 // MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. 61 (15): 258–61.
- Castle P.E. The age-specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical precancer and cancer / P.E. Castle, B. Fetterman, J. Thomas Cox, R. Shaber, N. Poitras, T. Lorey, W. Kinney // Obstet. Gynecol. – 2010. – V. 116 (1). – P. 76–84.
- Wang H.K. Robust production and passaging of infectious HPV in squa-



- mous epithelium of primary human keratinocytes /H.K. Wang, A.A. Duffy, T.R. Broker, L.T. Chow // *Genes Dev.* – 2009. – V. 23 (2). – P. 181–94.
10. Meijer C.J. Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the polymerase chain reaction in relation to cytology: possible implications for cervical cancer screening /C.J. Meijer, A.J. van den Brule, P.J. Snijders, T. Helmerhorst, P. Kenemans, J.M. Walboomers // *IARC Sci. Publ.* – 1992. – V. 119. – P. 271–81.
11. Prilepskaya V.N. HPV-associated cervical disease – new in diagnostics /V.N. Prilepskaya, N.M. Nazarova, G.M. Mzarelua, L.Z. Faizullin, D.Yu. Trofimov // *Obstetrics and gynecology.* – 2015. – V. 11. – P. 20–26.
12. Scheffner M. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53 /M. Scheffner, B.A. Werness, J.M. Huibregtse, A.J. Levine, P.M. Howley // *Cell.* – 1990. – V. 63 (6). – P. 1129–36.
13. Massad L.S. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors /L.S. Massad, M.H. Einstein, W.K. Huh, H.A. Katki, W.K. Kinney, M. Schiffman et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2013. – V. 121 (4). – P. 829–46.
14. Roman A. The papillomavirus E7 proteins /A. Roman, K. Munger // *Virology.* – 2013. – V. 445 (1–2). – P. 138–68.
15. Wang X. microRNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections /X. Wang, H.K. Wang, Y. Li // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – V. 111 (11). – P. 4262–7.
16. Scheffner M. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53 /M. Scheffner, B.A. Werness, J.M. Huibregtse, A.J. Levine, P.M. Howley // *Cell.* – 1990. – V. 63 (6). – P. 1129–36.
17. Roman A. The papillomavirus E7 proteins /A. Roman, K. Munger // *Virology.* – 2013. – V. 445 (1–2). – P. 138–68.
18. Khan M.J. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice /M.J. Khan, P.E. Castle, A.T. Lorincz, S. Wacholder, M. Sherman, D.R. Scott et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – V. 97 (14). – P. 1072–9.
19. Murphy N. p16INK4A, CDC6, and MCM5: predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer /N. Murphy, M. Ring, C.C. Heffron, B. King, A.G. Killalea, C. Hughes et al. // *J. Clin. Pathol.* – 2005. – V. 58(5). – P. 525–34.
20. Klaes R. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri /R. Klaes, T. Friedrich, D. Spitkovsky, R. Ridder, W. Rudy, U. Petry et al. // *Int. J. Cancer.* – 2001. – V. 92(2). – P. 276–84.
21. Lee R.C. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 /R.C. Lee, R.L. Feinbaum, V. Ambros // *Cell.* – 1993. – V. 75 (5). – P. 843–54.
22. Reinhart B.J. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* /B.J. Reinhart, F.J. Slack, M. Basson, A.E. Pasquinelli, J.C. Bettinger, A.E. Rougvié et al. // *Nature.* – 2000. – V. 403 (6772). – P. 901–6.
23. Wightman B. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene lin-14 by lin-4 mediates temporal pattern formation in *C. Elegans* /B. Wightman, I. Ha, G. Ruvkun // *Cell.* – 1993. – V. 75 (5). – P. 855–62.
24. Wightman B. Negative regulatory sequences in the lin-14 3'-untranslated region are necessary to generate a temporal switch during *Caenorhabditis elegans* development /B. Wightman, T.R. Bürglin, J. Gatto, P. Arasu, G. Ruvkun // *Genes Dev.* – 1991. – V. 5(10). – P. 1813–24.
25. Lagos-Quintana M. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs /M. Lagos-Quintana, R. Rauhut, W. Lendeckel, T. Tuschl // *Science.* – 2001. – V. 294 (5543). – P. 853–8.
26. Lu J. MicroRNA expression profiles classify human cancers /J. Lu, G. Getz, E.A. Miska, E. Alvarez-Saavedra, J. Lamb, D. Peck et al. // *Nature.* – 2005. – V. 435 (7043). – P. 834–8.
27. Valastyan S. A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis /S. Valastyan, F. Reinhardt, N. Benaich, D. Calogrias, A.M. Szász, Z.C. Wang et al. // *Cell.* – 2009. – V. 137 (6). – P. 1032–46.
28. Li B.H. Reduced miR-100 expression in cervical cancer and precursors and its carcinogenic effect through targeting PLK1 protein /B.H. Li, J.S. Zhou, F. Ye, X.D. Cheng, C.Y. Zhou, W.G. Lu, X. Xie // *J. Eur. Cancer.* – 2011. – V. 47 (14). – P. 2166–74.
29. Lee D.Y. MicroRNA-378 promotes cell survival, tumor growth, and angiogenesis by targeting SuFu and Fus-1 expression /D.Y. Lee, Z. Deng, C.H. Wang, B.B. Yang // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – V. 104 (51). – P. 20350–5.
30. Xiong J. Tumor-suppressive microRNA-22 inhibits the transcription of E-box-containing c-Myc target genes by silencing c-Myc binding protein /J. Xiong, Q. Du, Z. Liang // *Oncogene.* – 2010. – V. 29 (35). – P. 4980–8.
31. Zheng Y.S. MiR-100 regulates cell differentiation and survival by targeting RBSP3, a phosphatase-like tumor suppressor in acute myeloid leukemia /Y.S. Zheng, H. Zhang, X.J. Zhang, D.D. Feng, X.Q. Luo, C.W. Zeng et al. // *Oncogene.* – 2012. – V. 31 (1). – P. 80–92.
32. Zheng Z.M. Regulation of cellular miRNA expression by human papillomavirus /Z.M. Zheng, X. Wang // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2011. – V. 1809 (11–12). – P. 668–77.
33. Hua Y. miRConnect 2.0: Identification of oncogenic, antagonistic miRNA families in three human cancers /Y. Hua, N. Larsen, S. Kalyanasundaram, J. Kjems, A.M. Chinnaiyan, M.E. Peter // *BMC Genomics.* – 2013. – V. 14. – P. 179.
34. Pasquinelli A.E. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA /A.E. Pasquinelli, B.J. Reinhart, F. Slack, M.Q. Martindale, M.I. Kuroda, B. Maller et al. // *Nature.* – 2000. – V. 408(6808). – P. 86–9.
35. Wang X. A PCR-based platform for microRNA expression profiling studies /X. Wang // *RNA.* – 2009. – V. 15 (4). – P. 716–23.
36. Marchini S. Association between miR-200c and the survival of patients with stage I epithelial ovarian cancer: a retrospective study of two independent tumour tissue collections /S. Marchini, D. Cavalieri, R. Fruscio, E. Calura, D. Garavaglia, I. Fuso Nerini et al. // *Lancet Oncol.* – 2011. – V. 12 (3). – P. 273–85.
37. Della Vittoria Scarpati G. A speci?c miRNA signature correlates with complete pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer /G. Della Vittoria Scarpati, F. Falchetta, C. Carlomagno, P. Ubezio, S. Marchini, A. De Stefano et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – V. 83 (4). – P. 1113–9.
38. Wang X. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth /X. Wang, S. Tang, S.Y. Le, R. Lu, J.S. Rader, C. Meyers, Z.M. Zheng // *PLoS One.* – 2008. – V. 3 (7). – P. 2557.
39. Wang F. miR-375 is down-regulated in squamous cervical cancer and inhibits cell migration and invasion via targeting transcription factor SP1 /F. Wang, Y. Li, J. Zhou, J. Xu, C. Peng, F. Ye et al. // *Am. J. Pathol.* – 2011. – V. 179 (5). – P. 2580–5.
40. Li J.H. MicroRNA miR-886-5p inhibits apoptosis by down-regulating Bax expression in human cervical carcinoma cells /J.H. Li, X. Xiao, Y.N. Zhang, Y.M. Wang, L.M. Feng, Y.M. Wu, Y.X. Zhang // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – V. 120 (1). – P. 145–51.
41. Hu X. A microRNA expression signature for cervical cancer prognosis /X. Hu, J.K. Schwarz, J.S. Jr. Lewis, P.C. Huettner, J.S. Rader, J.O. Deasy et al. // *Cancer Res.* – 2010. – V. 70 (4). – P. 1441–8.
42. Ahmad J. MicroRNA in carcinogenesis & cancer diagnostics: a new paradigm /J. Ahmad, S.E. Hasnain, M.A. Siddiqui, M. Ahamed, J. Musarrat, A.A. Al-Khedhairi // *Indian J. Med. Res.* – 2013. – V. 137(4). – P. 680–94.
43. Guzov I.I. Clinical aspects of molecular genetic diagnosis of human papillomavirus in women /I.I. Guzov – Proceedings of the conference «Integration in laboratory medicine». – Moscow. – 2012.
44. Pedroza-Torres A. MicroRNAs in Cervical Cancer: Evidences for a miRNA Profile Deregulated by HPV and Its Impact on Radio-Resistance /A. Pedroza-Torres et al. // *Molecules* 2014, 19, 6263–6281; doi: 10.3390/molecules19056263
45. Preventing Cervical Cancer: A Guide for Physicians. – M.: MEDpress-2007; 56.

Статья поступила в редакцию 30.12.2015

# Динамика частоты HBV- и HCV-инфекций у родильниц с инфекционной патологией в городе Баку

Э.Г. Сарыева

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

**Цель исследования:** изучение динамики частоты HBV- и HCV-инфекций у родильниц с инфекционной патологией в г. Баку.

**Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный анализ 12 125 историй родов женщин, госпитализированных в Клинический Медицинский Центр г. Баку за последние 5 лет (2010–2014 г.).

**Результаты.** Было установлено, что за эти годы 683 родов инфицированных женщин были проведены в родильном изоляторе КМЦ. Среди инфекционных патологий были зарегистрированы НАV-, HBV-, HDV-, HCV-, ВИЧ-инфекции, туберкулез легких, ветряная оспа, корь, сифилис, рожистое воспаление, энтероколит и гонорея. Среди инфекций, передаваемых половым путем, частота сифилиса увеличилась, а среди инфекций, передающихся воздушно-капельным путем, возросло число родильниц с ветряной оспой. HBV-инфекция и HCV-инфекция имели самые высокие показатели: у 392 (57,4%) рожениц выявили HBV-инфекцию, у 208 (30,5%) рожениц – HCV-инфекцию.

HBV-инфекция встречалась чаще по сравнению с HCV-инфекцией ( $p < 0,001$ ). Распределение рожениц по паритету показало, что HBV- и HCV-инфекции часто выявляли у повторнородящих ( $p < 0,01$ ). Парентеральными гепатитами в основном были инфицированы роженицы в возрасте от 20 до 34 лет ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Таким образом, в последние годы отмечается «омоложение» парентеральных гепатитов. Раннее выявление инфекционной патологии у беременных может способствовать разработке профилактических мероприятий против внутриутробного инфицирования.

**Ключевые слова:** частота, HBV- и HCV-инфекции, родильницы с инфекционной патологией.

Внутриутробные инфекции занимают ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смерти. В России существующие патологии среди новорожденных в 70% случаев связывают с инфекционными заболеваниями, так как ежегодно на территории России регистрируется более 30 млн случаев заражения гриппом и другими инфекциями, более 200 тыс. случаев вирусных гепатитов, до 3 млн случаев кори, паротитов. Конечно, применение вакцин против полиомиелита, кори, коклюша, туберкулеза привело к уменьшению числа этих заболеваний, но уровень остальных вирусных инфекций, особенно вирусных гепатитов, энтеровирусов, герпеса, острых респираторных вирусных инфекций, повысился. ВИЧ-инфекция создает серьезные проблемы [1]. Во всем мире широкое распространение вирусных гепатитов, являясь актуальной проблемой медицины, имеет эпидемиологическое и социальное значение. Во всем мире 400 млн человек инфицируется гепатитом В (HBV). Каждый год от осложнений этой инфекции умирает 520 000 человек [2]. А в отношении уровня гепатита С (HCV) клиницисты отмечают, что заболевание за короткое время хронизируется и через не-

сколько лет приводит к хроническому гепатиту, циррозу печени, а также гепатоцеллюлярному раку. В мире инфицирование гепатитом С составляет 3%, и у 170 млн людей обнаруживаются маркеры данной инфекции [3].

Несмотря на то что гепатиты В,С относятся к разным таксономическим группам, они владеют выраженными гепатотропными свойствами. Некоторые авторы предполагают, что несмотря на все генотипические различия между гепатотропными возбудителями в филогенезе у них выработались сходные варианты взаимодействия с гепатоцитами:

1. При наиболее тяжелом остром течении процесса происходит интенсивное размножение вирусов в гепатоцитах с резко выраженной экспрессией вирусных антигенов на их поверхности, накопление в цитоплазме гепатоцитов кислых продуктов приводит к нарастанию вакуолизации цитоплазмы и ядра гепатоцитов с последующим их иммунным цитолизом CD-8-лимфоцитами и NK-клетками.

2. Умеренно выраженное размножение вирусных частиц, не приводящее к иммунному цитолизу, сопровождается выраженной дистрофией, иногда приводящей к очаговой деструкции гепатоцитов.

3. «Носительство» вируса, при котором в отсутствие клинических и морфологических признаков активности процесса на фоне выявляемой в крови антигенемии в печени обнаруживаются лишь внутриядерные включения.

4. Клинически себя практически не проявляющие формирования «первично хронических» поражений.

5. Интеграция вирусного генома в геном клетки приводит к нарушению контроля пролиферации и экспрессии ряда онкогенов и к формированию гепатоцеллюлярного рака печени [4, 5].

По мнению некоторых авторов (Некрасова Т.П., 2008), в диагностике заболеваний печени предпочтение отдают морфологической верификации клинического диагноза. Это создает возможность оценить активность и определить стадию патологического процесса [6]. Наибольшее проявление заболеваемости в репродуктивном возрасте способствует пониманию особой значимости вопроса о передаче вирусов от матери к ребенку, так как основные пути заражения – это парентеральный, половой и вертикальный. Поскольку инфекционные процессы у беременных проявляются в основном в латентной форме, то хотя они и не причиняют материнскому организму значительного ущерба, однако создают осложнения акушерского, перинатального характера, в результате чего новорожденные становятся носителями вирусов, а также в будущем страдают от печеночной недостаточности (хронический гепатит, цирроз печени и т.д.). По мнению Т.М. Игнатовой (2009), у беременных с вирусными гепатитами В, С с портальной гипертензией либо холестазом в анамнезе вероятны риски гестоза, прерывания беременности, а также перинатальных потерь [7,8].

Основной проблемой современного акушерства является снижение уровня осложнений в ходе беременности и при ро-

## ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

**Количество родов, проведенных в Клиническом Медицинском Центре за 2010–2014 гг.**

Показатель	2010	2011	2012	2013	2014	Всего
Количество беременных, поступивших в больницу	1789	2004	2245	3716	3652	13406
Количество общих родов в больнице	1646	1788	2009	3338	3344	12125
Количество родов в наблюдательном отделении	116	90	104	176	197	683

дах, а также заболеваемости и смертности новорожденных. Как известно, физиологическая беременность приводит к сгущению желчи в печени, гипотонии желчевыводящих путей, повышению проходимости желчных капилляров. Стероидные половые гормоны, синтезируемые фетоплацентарным комплексом, приводят к увеличению желчных кислот и сопровождаются повышением уровня щелочной фосфатазы. В результате приведенных причин среди беременных наиболее часто диагностируют холестатический гепатоз [9–11].

Латентное протекание HBV- и HCV-инфекций в большинстве случаев усложняет скрининг этих заболеваний, в связи с чем HBV- и HCV-инфекции выявляются впервые в период беременности. Именно поэтому в большинстве стран в соответствии с нормативно-правовыми документами беременные проходят обследование на выявление HBV- и HCV-инфекций (наличие в крови HBsAg и тотального анти-HCV) при постановке на учет беременными и в первые три месяца гестации. В странах, в которых эти заболевания встречаются реже, их выявляют в популяции людей пожилого возраста, в основном – у пользователей инъекционными наркотиками и многочисленных гетеросексуальных партнеров. И наоборот, в зонах наибольшего распространения парентеральных гепатитов заболевание встречается перинатально либо в раннем возрасте [12, 13]. Решение проблемы HBV-инфекции во всем мире осуществляется за счет вакцинации против гепатита В. Однако вопрос инфицирования гепатитом С остается открытым за неимением вакцины против него [14–16].

Несмотря на проведение в Азербайджанской Республике научных исследований различных стилей, посвященных гепатитам В, С, актуальность все же остается вне темы парентеральных гепатитов [17–23]. Научные исследования, а наряду с ними и клиническая практика, показали, что иммунодефицит, существующий на фоне смежных инфекционных патологий, увеличивает вероятность инфицирования беременных вирусными гепатитами В, С, а также осложняет течение болезни [24, 25].

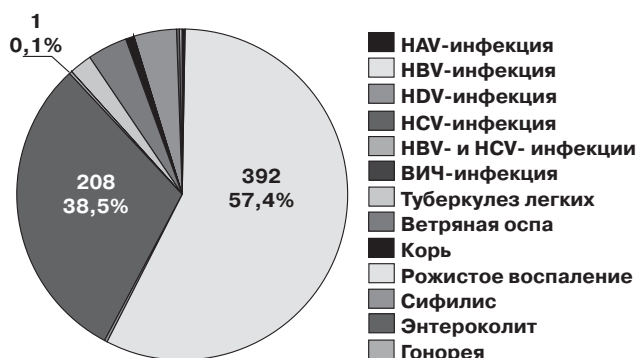
За последние годы в нашей республике растет частота парентеральных гепатитов среди беременных.

**Цель исследования:** изучение динамики частоты HBV- и HCV-инфекций у родильниц с инфекционной патологией в городе Баку.

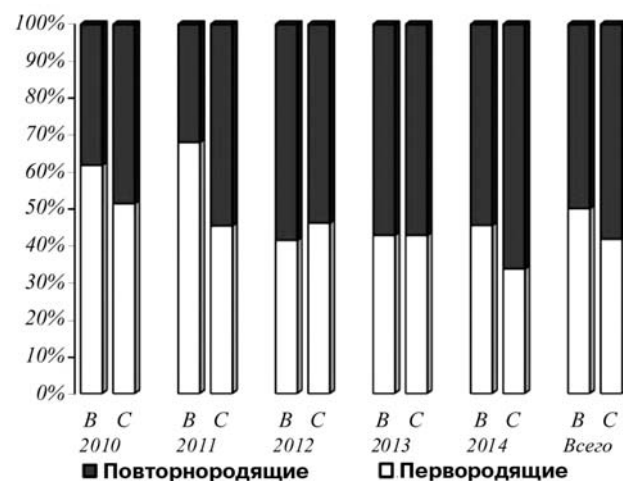
### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ историй родов, а также обменных карт женских консультаций в отношении 12 125 беременных с инфекционной патологией, поступивших за последние 5 лет в родильное отделение Клинического Медицинского Центра г. Баку.

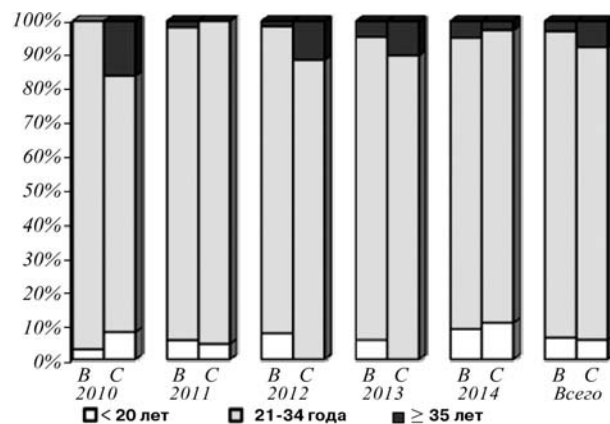
Были изучены анамнестические данные, результаты эпидемиологического анамнеза поступивших в роддом женщин, а также данные общих и частных (акушерских) обследований, смежные акушерские, экстрагенитальные, в частности инфекционные, патологии родильниц. Обследованные беременные были в возрасте 18–45 лет. В больнице беременные проходили традиционные клинико-лабораторные, инструментальные обследования. В целях диагностики вирусных гепатитов были применены иммуноферментный анализ, реакция связывания комплемента, экспресс-тесты, полимеразная цепная реакция. Также были проанализированы результаты анализов, отража-



**Рис. 1. Структура инфекционных заболеваний среди родильниц за 2010–2014 гг (по данным КМЦ)**



**Рис. 2. Паритетное распределение родильниц с HBV- и HCV-инфекциями**



**Рис. 3. Возрастное распределение родильниц с HBV-, HCV-инфекцией**

ющих функциональное состояние печени у инфицированных родильниц, и заключения консультантов-инфекционистов.

Проводили статистические расчеты характера ретроспективного когортного клинико-эпидемиологического исследования. В ходе исследования были подсчитаны показатели интенсивности (по 1000 родам), показатели экстенсивности (по количеству родов, возрастной группе) и показатели среднего расчета (по возрасту), их стандартные отклонения. Сравнение показателей интенсивности и среднего расчета проводили по критерию t-Student, а сравнение показателей экстенсивности – по критерию  $\chi^2$ -Pearson. Статистические расчеты выполняли в электронной таблице EXCEL-2010.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что за 2010–2014 гг. в Клинический Медицинский Центр города Баку было принято всего 13 406 беременных. За последние 5 лет было проведено 12 125 родов. Роды 683 беременных с инфекционной патологией проводились в observationalном отделении (таблица).

Среди инфекционных патологий родильниц, рожавших в observationalном отделении Клинического Медицинского Центра, отмечались такие, как HAV-, HBV-, HDV-, HCV-, HЭV-инфекции, туберкулез легких, ветряная оспа, корь, рожистое воспаление, сифилис, энтероколит, гонорея (рис. 1).

Статистические цифры показывают, что среди инфекционных патологий возрастает динамика инфекционных заболеваний, передающихся половым путем. Так, если в 2010 г. инфекция сифилиса встречается лишь у одной женщины (у 40-летней повторнородящей), то в 2014 г. она обнаруживается у 12 женщин (в возрастной группе 20–24 года), 7 из которых первородящие. Также отмечается тенденция роста ветряной оспы, передаваемой воздушно-капельным путем. Результаты исследования показали, что наиболее частыми наблюдаемыми патологиями у женщин, рожавших в observationalном отделении, были HBV- и HCV-инфекции.

Частота наблюдения HBV-инфекции относительно HCV-инфекции оказалась статистически достоверной ( $p < 0,001$ ). Хотя по сравнению с предыдущими годами уровень HCV-инфекции и возрос в 2013–2014 гг., однако статисти-

### Динаміка частоти HBV- і HCV-інфекцій у породілей з інфекційною патологією у місті Баку Е.Г. Сариева

**Мета дослідження:** вивчення динаміки частоти HBV- і HCV-інфекцій у породілей з інфекційною патологією в м. Баку.

**Матеріали та методи.** Було проведено ретроспективний аналіз 12 125 історій пологів жінок, які були госпіталізовані в Клінічний Медичний Центр м. Баку за останні 5 років (2010–2014 рр.).

**Результати.** Було встановлено, що за ці роки 683 пологів інфікованих жінок були проведені в пологовому ізоляторі КМЦ. Серед інфекційних патологій були зареєстровані HAV-, HBV-, HDV-, HCV-, ВЛІ-інфекції, туберкульоз легень, вітряна віспа, кір, сифіліс, бешіха, ентероколіт і гонорея. Серед інфекцій, що передаються статевим шляхом, частота сифілісу збільшилася, а серед інфекцій, що передаються повітряно-крапельним шляхом, зросла кількість породілей з вітряною віспою. HBV-інфекція та HCV-інфекція мали найвищі показники: у 392 (57,4%) породілей виявили HBV-інфекцію, у 208 (30,5%) породілей – HCV-інфекцію.

HBV-інфекція зустрічалась частіше в порівнянні з HCV-інфекцією ( $p < 0,001$ ). Розподіл породілей за паритетом засвідчив, що HBV- і HCV-інфекції часто виявлялися у повторнороділей ( $p < 0,01$ ). Парентеральними гепатитами в основному були інфіковані породілі у віці від 20 до 34 років ( $p < 0,01$ ).

**Заключення.** Таким чином, останніми роками відзначається «омолодження» парентеральних гепатитів. Раннє виявлення інфекційної патології у вагітних може сприяти розробленню профілактичних заходів проти внутрішньоутробного інфікування.

**Ключові слова:** частота, HBV-і HCV-інфекції, породілі з інфекційною патологією.

стически этот рост оказался недостоверным ввиду роста динамики наблюдения парентеральных гепатитов.

Из паритетного распределения инфицированных родильниц выяснилось, что HBV- и HCV-инфекции чаще встречались у повторнородящих ( $p < 0,01$ ), (рис. 2).

Хотя в анамнезе повторнородящих в качестве основных причин заражения парентеральными гепатитами и отмечались аборт, роды, половые отношения, переливания крови, стоматологические процедуры, хирургические операции, косметические процедуры, однако у определенной группы больных выяснение путей инфицирования оказалось сложным.

В ходе исследования возрастные группы родильниц с HBV- и HCV-инфекцией распределялись в следующем диапазоне: ранний репродуктивный возраст ( $< 20$  лет), средний репродуктивный возраст (20–34 года), поздний репродуктивный возраст ( $\geq 35$  лет).

Статистические расчеты подтвердили, что парентеральные гепатиты встречались чаще всего в возрастном интервале 20–34 года. Преобладала HBV-инфекция ( $p < 0,01$ ) (рис. 3).

Сожаление вызывает факт «омоложения» парентеральных гепатитов. Частое наблюдение гепатитов в репродуктивном возрасте свидетельствует об инфицировании половым путем. Это может привести к передаче вирусов в молодом материнском организме плоду вертикальным путем. Сопровождение прочих инфекционных патологий (корь, ветряная оспа, рожистое воспаление, энтероколит и т.д.) выраженными клиническими признаками (повышенная температура тела, сыпь и т.п.) позволяет провести раннюю диагностику заболевания. Однако в большинстве случаев хроническое течение гепатитов В, С у беременных, а также слабо выраженные клинические признаки, осложняют скрининг, что приводит к выявлению данных инфекций во время постановки беременной на учет либо при родах.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, раннее выявление инфекционных патологий у беременных может обеспечить разработку профилактических мер против внутриутробного инфицирования и в конечном итоге – улучшить акушерские и перинатальные результаты.

### Dynamics of frequency of HBV-and HCV-infections in parturient women with infectious pathology in Baku Ellada Sarijeva

**The purpose of the study:** the aim of the study was to examine the dynamics of frequency of HBV-and HCV-infections in parturient women with infectious pathology in Baku.

**Materials and methods.** For this reason the retrospective analysis of 12125 patient's histories of women admitted to Clinical Medical Center (CMC) in Baku over the past 5 years (2010–2014) was undertaken.

**Results.** The results of the study showed that over those years 683 infected women gave birth in a maternity facility of CMC. Among the infectious pathologies HAV, HBV, HDV, HCV, HIV-infection, pulmonary tuberculosis, chicken pox, measles, syphilis, erysipelas, enterocolitis and gonorrhoea were registered. Among sexually transmitted diseases there was increase in a frequency of syphilis and among the air transmitted infections there was an increase in the number of parturient with chicken pox. Among infectious pathologies HBV-and HCV infections had the highest rate, that is 392 women (57,4%) had HBV; and 208 women (30,5%) had HCV infection.

Compared to HCV infection HBV infection was more frequent ( $p < 0,001$ ). Distribution of women by parity revealed that HBV-and HCV-infection were often identified in multiparous women ( $p < 0,01$ ). Parenteral hepatitis was mostly identified in parturient women between 20 and 34 years ( $p < 0,01$ ).

**Conclusion.** Thus, in recent years, there has been «rejuvenation» of parenteral hepatitis. Early detection of infectious pathology in pregnant women can contribute to the development of preventive measures against intranatal transmission of infection to the fetus.

**Key words:** frequency, HBV- and HCV-infections, parturient women with infectious pathology.



## Сведения об авторе

Сарыева Эллада Гошкар кызы – кафедра акушерства-гинекологии №1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23 ; тел.: (99412) 495- 35-66

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002. – 824. – С. 1, 106.
2. Козаченко М.Г., Карпов И.А. Лечение и профилактика HBV-инфекции у больных, находящихся на программном гемодиализе (лекция) //Журн. «В мире вирусных гепатитов». – М., 2011. – № 2–3. – С. 5.
3. Ильченко Л.Ю., Гордейчук И.Н. Современная стратегия лечения гепатита С. Телапревир – новый препарат с прямым противовирусным действием // Журн. «В мире вирусных гепатитов». – М., 2011. – № 2–3. – С. 14–18.
4. Карев В.Е. Клинические и иммуноморфологические аспекты патогенеза хронической HBV- и HCV-инфекций: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург, 2016. – 34 с.
5. Клинико-морфологическая характеристика хронического гепатита С у детей /Н.С. Горегляд, А.А. Ключарева, Т.Г. Раевнева, А.Н. Оскирко, Н.М. Шавлов, Е.А. Ванюшева, Н.Н. Шурпо // Тезисы докл. на VI Российском врачей-инфекционистов. Санкт-Петербург, 29–31 октябрь 2003. – СПб., 2003. – С. 89.
6. Некрасова Т.П. Морфологическая оценка активности хронических гепатитов // Гепатол. форум. – 2008. – № 3. – С. 19–21.
7. Игнатова Т.М. Хронический гепатит С и беременность// Клиническая гепатология. – М., 2009. – № 5 (1). – С. 32–38.
8. Игнатова Т.М. Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных: тактика ведения и лечения//Вирус. гепатиты. – 2002. – № 1 (14). – С. 3–11.
9. Гурьев Д.А. Холестатический гепатоз беременных; возможности раннего прогнозирования и пути коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2006. – 25 с.
10. Шехтман М.М. Хронический гепатит и цирроз печени у беременных // Гинекология. – 2004. – 3. – С. 141–144.
11. Jonas M.M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue// Liver Intern., 2009; 29 (S1): 133–139.
12. Oliveira U.B. Hepatitis C virus perinatal transmission // Brazilian Journal Infectious Diseases. 2007; 11(5).Suppl. 1: 10–11.
13. Гурская Т.Ю. Беременность и хронический HCV-гепатит: вопросы патогенеза, клиники, диагностики, состояния фетоплацентарной системы. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 48 с.
14. Ranger-Roquez S. Alain S., Denis F. Hepatitis viruses; mother to child transmission Pathol. Biol. (Paris) 2002; 50 (9): 568–575.
15. Yang S., Liu M., Wang L. Effect of high viral hepatitis B virus DNA loads on vertical transmission of hepatitis B virus in late-pregnant women // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2008; 43 (5): 329–331.
16. Zignego A., Gragnani L., Giannini C., Laffi G. The hepatitis C virus infection as a systemic disease // Intern. Emerg. Med., 2012, v. 7, suppl 3, p. 201–208.
17. Сеидалиева С.М. Особенности течения беременности и родов у женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С: Автореф. дисс. ... д-ра философии по медицинским наукам. – Баку, 2011. – 134 с.
18. Мамедов М.К. Вирусный гепатит С. Монография / Изд. 2-е, доп. – Баку: Элм, 2010. – 189 с.
19. Мамедов М.К. Достигнутые успехи, нерешенные проблемы и обозримые перспективы этиотропной терапии больных гепатитом С // Современные достижения Азерб. Медицины. – 2011. – № 4. – С. 2–11.
20. Агаев Б.А., Алиева Н.М. О риске развития послеоперационных осложнений у больных с субклиническими инфекциями, вызванными вирусами гепатитов В и С// Биомедицина. – 2006. – № 4. – С. 32–33.
21. Наджафзаде Н.И. Распространенность и некоторые клинико-иммунологические аспекты вирусного гепатита С в Азербайджанской Республике // Az?rbaican tibb jurnalə. – 2009. – № 1. – С. 106–108.
22. Байрамов И.П. Изучение эффективности применения коротковолновых ультрафиолетовых лучей в комплексном лечении хронических вирусных гепатитов В и С: Автореф. дисс. ... д-ра философии по медицине. – Баку, 2015. – 150 с.
23. Керимова С.Т. Роль гормонально-метаболических изменений в патогенезе рака молочной железы осложненной гепатитом С: Автореф. дисс. ... д-ра философии по биологии. – Баку, 2013. – 139 с.
24. Papaevangelou V., Pollack H., Rochford G. Increased Transmission of Vertical Hepatitis C Virus (HCV) Infection to Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Infected Infants of HIV- and HCV-Coinfected Women // J Infect Dis. 1998; 178: 1047–1051.
25. Kelleher T., Afdha N. Assessment of liver fibrosis in coinfecting patients // Journal of Viral Hepatology, 2006, 44 (S1):S 126-S131.

Статья поступила в редакцию 15.03.2016

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

## УЧЕНЫЕ: ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИВОДИТ К ОЖИРЕНИЮ

Японские ученые из Института биомедицинских наук Токусимского университета обнаружили, что ДНК из погибших жировых клеток способна вызывать ожирение.

Исследование опубликовано в журнале Science Advances.

Так, авторы исследования использовали мышей, чтобы показать на них, как хроническое воспаление тканей приводит к появлению лишнего веса. Они указали, что возможным виновником может быть белок TLR9, который обеспечивает функционирование врожденного иммунитета.

Ученые констатируют, что ожирение является признаком вос-

палительных процессов, которые также становятся причиной таких связанных заболеваний, как устойчивость к инсулину - ферменту, который снижает уровень глюкозы в крови. Механизмы таких процессов в большей степени остаются неизвестными, однако в новом исследовании эксперты продемонстрировали, что выделение ДНК из клеток жировой ткани - адипоцитов - может провоцировать воспаление.

У мышей, трехмесячная диета которых отличалась повышенным содержанием жиров, наблюдалось увеличение активности белка TLR9 в жировой ткани, а также

большое содержание свободной ДНК в крови. Кроме того, ученые выяснили, что за синтез TLR9 отвечают макрофаги - поглощающие чужеродные и токсичные для организма агенты.

После того, как исследователи подавили синтез TLR9, уменьшилось накопление макрофагов в жировой ткани, снизилось воспаление и увеличилась чувствительность к инсулину. Анализ образцов плазмы у людей показал, что уровень неклоточной ДНК в крови хорошо коррелирует с ожирением и инсулинорезистентностью.

<http://www.rosbalt.ru>

Dr.Reddy's

# ЦИПРОЛЕТ®

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 250мг/500мг №10

№ UA 2034/02/02;  
Примак МОЗУ от 27.07.2015 № 468



**АКТИВНЫЙ** даже  
против резистентных бактерий

Выдержка из инструкции к медицинскому применению препарата

**Ципролет**

**Состав:** 1 таблетка содержит ципрофлоксацина гидрохлорида, что эквивалентно ципрофлоксацину 250 мг или 500 мг.

**Фармакотерапевтическая группа:**

Антимикробные средства группы хинолонов. Фторхинолоны.

Код АТС J01M A02

**Фармакодинамика.** Механизм действия ципрофлоксацина связан с влиянием на ДНК-гиразу (топоизомеразу) бактерий, которая играет важную роль в репродукции бактериальной ДНК.

**Фармакокинетика.** Ципролет® быстро и хорошо всасывается после приема препарата (биодоступность составляет 50–85 %). Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 60–90 мин. Объем распределения — 2–3 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительное (20–40 %). Ципролет® хорошо проникает в органы и ткани, кости. Период полувыведения из плазмы после приема внутрь составляет от 3 до 5 часов.

**Показания:**

у взрослых:

- Инфекции мочевого тракта
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Интраабдоминальные инфекции
- Инфекции нижних дыхательных путей
- Хронический гнойный отит среднего уха
- Обострения хронического синусита
- Гонококковый уретрит и цервицит; др.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам к группы фторхинолонов. Одновременное использование ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано.

**Беременность и период кормления грудью:**

Не следует принимать.

**Дети:** Использовать ципрофлоксацин у детей и подростков нужно согласно с официальными рекомендациями.

**Побочные реакции:** Инфекции и инвазии, со стороны системы кровообращения и лимфатической; иммунной системы, расстройства метаболизма и питания, психические расстройства, расстройства нервной системы, со стороны органов зрения; органов слуха и лабиринта; сердца; сосудистые расстройства; со стороны органов дыхания, торакальные и медиастинальные расстройства; со стороны пищеварительной системы; гепатобилиарной системы; кожных покровов и подкожной клетчатки; опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани; почек и мочевыделительной системы, расстройства общего состояния и др.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

Абстрактный образ супергероя иллюстрирует эффективность антибактериальной терапии.

Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции к медицинскому применению.

25CIP-24/09/2015-Rx2

Dr.Reddy's

# ЦИПРОЛЕТ® А

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 500 мг + ТИНИДАЗОЛ 600 мг

**Комбинированная терапия  
аэробно-анаэробных  
и протозойных инфекций**

№ UA 1785/07/00; Примак МОЗУ от 22.11.2011 № 810



Выдержка из инструкции к медицинскому применению.

**Состав:** действующие вещества: Ципрофлоксацин + Тинидазол; 1 таблетка содержит ципрофлоксацина гидрохлорида в пересчете на ципрофлоксацин 500 мг и тинидазола 600 мг.

**Фармакотерапевтическая группа.** Комбинированные антибактериальные средства. Фторхинолоны в комбинации с другими антибактериальными средствами. Код АТС J01R A04.

**Показания:** Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, включая смешанные аэробно-анаэробные инфекции, протозойные инфекции: дыхательных путей — плеврит, эмпиема плевры, абсцесс легкого, ЛОР-органов — хронический синусит, мастоидит; кожи и мягких тканей — инфицированные язвы, абсцессы, целлюлит, инфекции мягких тканей у больных сахарным диабетом; желудочно-кишечного тракта — бактериальная диарея, дизентерия, амебиаз, другие смешанные инфекции желудочно-кишечного тракта; интраабдоминальные инфекции; гинекологические инфекции; инфекции костей — хронический остеомиелит; стоматологические инфекции.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или к другим фторхинолонам, повышенная чувствительность к тинидазолу или к другим производным 5-нитримидазола, беременность и период кормления грудью, детский возраст.

**Побочные реакции:** Тошнота, диарея, рвота, диспепсические явления, абдоминальная боль, обложенный язык, глоссит, стоматит, головкружение, расстройство сна, агитация, спутанность сознания, мигрень, галлюцинации, повышенная потливость, парестезии, эмоциональные нарушения (беспокойство, страх, тревога), нарушение сна, судороги, гиперестезия, депрессия, тремор, неустойчивая походка, психоз, повышение внутричерепного давления, атаксия, дерганье, головная боль, периферическая нейропатия, сенсорные нарушения, эозинофилия, артралгия, миалгия, потемнение мочи, и др.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

Абстрактный образ супергероя иллюстрирует эффективность антибактериальной терапии.

Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции к медицинскому применению.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди'с Лабораторис Лимитед», Столичное шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197

8 CIP-A-07.07.2015Rx2



EPIGALIN® BREST

# епігалін® Брест

## Комбінований фітохімічний онкопротектор з екстрактом прутняку<sup>1</sup>

**ЕПІГАЛІН® БРЕСТ – МУЛЬТИТАРГЕТНИЙ ПІДХІД  
до лікування мастопатії та профілактики раку<sup>1,3</sup>**

- ◆ Усуває гіперпролактинемію та гіперестрогенію<sup>1,2,3</sup>
- ◆ Чинить виражену антипроліферативну та проапоптотичну дію<sup>1,2,3</sup>
- ◆ Блокує пухлинний канцерогенез (відновлює роботу генів протипухлинного захисту BRCA)<sup>1,2,3</sup>

**Природа проти раку**

**Екстракт прутняку – 100 мг**  
**Індол-3-карбінол – 200 мг**  
**Епігаллокатехін-3-галлат – 45 мг**



**ЕПІГАЛІН® БРЕСТ. Склад:** 1 капсула містить: активні інгредієнти: 3,3'-диндолілметан – 200 мг, екстракт прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) – 100 мг, екстракт зеленого чаю – 82 мг (що містить епігаллокатехін-3-галлату – 45 мг). Функціональні властивості *Epigalin® Brest* обумовлені фізіологічною активністю 3,3'-диндолілметану, епігаллокатехін-3-галлату, а також комплексом біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.). Біологічно активні речовини, що входять до складу *Epigalin® Brest*, впливають на всі механізми проліферації, сприяючи пригніченню гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінок. **Рекомендації щодо застосування:** *Epigalin® Brest* рекомендується як додаткове джерело 3,3'-диндолілметану (димерна форма індол-3-карбінолу), епігаллокатехін-3-галлату, а також комплексу біологічно активних речовин, що містяться у екстракті прутняка звичайного (*Vitex agnus-castus* L.) з метою нормалізації функціонального стану молочних залоз та репродуктивних органів жінок при патологічних гіперпластичних процесах у молочних залозах при фіброзно-кістозній мастопатії, циклічній масталгії, передменструальному синдромі, а також для попередження розвитку гіперпластичних процесів у молочних залозах та репродуктивних органах жінок групи ризику. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим (жінкам) по 1-2 капсули на добу під час прийому їжі. Курс застосування визначається лікарем індивідуально, проте зазвичай становить не менше 3-х місяців. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** вагітність та період лактації, індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів. **Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника:** Біохелс Інтернешл ГмбХ, Німеччина, Хайнріх-Вірт-Штр., Д-95213, Мюнхберг / Biohealth International GmbH, Germany, Heinrich-Wirth-Str. 13, D-95213 Münchberg; тел.: +49 9251 870 87 20. **Ексклюзивний представник:** ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, Святошинський район, вулиця Перемоги, буд. 9, офіс 20, тел./факс: (044) 422-50-70.

1 - Шурпяк С.О., Пирогова В.І./Здоров'я жінчини-2015-№7(103)-с.147-151. 2 - Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03/15976 від 16.04.2015. 3 - В.О. Потанов / "Здоров'я жінчини" №1 (107)/2016, с.70-81

Цей матеріал призначений тільки для медичних фахівців, розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Ця інформація надана компанією в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація щодо будь-якого продукту може не збігатися з інструкцією для медичного застосування препарату. Будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції для отримання детальної інформації або даних щодо продуктів, що розглядаються в цій публікації, до їх призначення. © 2016 ТОВ «Універсальне агентство «ПРО-ФАРМА». Усі права захищені.

**PRO PHARMA**